



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1985 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

ISSN 0042-4609  
ISSN online 2313-6294

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

*научно-практический журнал*

# VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

*scientific and practical journal*

№ 6  
2017



ОРИГИНАЛЬНОСТЬ  
ТРЕХ ПРЕИМУЩЕСТВ

ЭРИУС®



МАКСИМАЛЬНО УСТРАНЯЕТ  
АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ АНТИГИСТАМИННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ<sup>1,2</sup>

НЕ ВЫЗЫВАЕТ  
СОНЛИВОСТЬ<sup>3</sup>

НЕ ВЗАИМОДЕЙСТВУЕТ  
С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ  
СРЕДСТВАМИ<sup>4</sup>

**Краткая инструкция по применению препарата Эриус.**

**Показания:** аллергический ринит (устранение или облегчение чихания, заложенности носа, выделения слизи из носа, зуда в носу, зуда неба, зуда и покраснения глаз, слезотечения); крапивница (уменьшение или устранение кожного зуда, сыпи). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, дезлоратадину или лоратадину, беременность, лактация, детский возраст до 6 месяцев — для сиропа, детский возраст (до 12 лет) — для таблеток, наследственно передаваемые непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы/галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтозы — для сиропа (в связи с наличием сахарозы и сорбитола в составе). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

**Способ применения и дозь:** Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев — по 1 мг (2 мл сиропа) 1 раз в день. Детям в возрасте от 1 года до 5 лет — по 1,25 мг (2,5 мл сиропа) 1 раз в день. Детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг (5 мл сиропа) 1 раз в день. Взрослым и подросткам от 12 лет — по 5 мг (10 мл сиропа или 1 таблетка) 1 раз в день.

**Побочное действие:** У детей в возрасте до 2 лет отмечались следующие нежелательные явления: диарея, повышение температуры тела, бессонница. У детей в возрасте от 2 до 11 лет при применении лекарственного препарата Эриус сироп частота побочных эффектов была такой же, как при применении галаксеба. У взрослых и подростков (12 лет и старше) чаще всего отмечались: повышенная утомляемость, сухость во рту, головная боль.



Рег. Уд. П. N014704/01, П. N014704/02.

АО «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2, тел.: +7 495 231-12-00

L.RU.MKT.CC.04.2016.1244

1. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the Non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. World Allergy Organ J. 2011;4(2):47-53. В сравнении с цетиризином, фексофенадином, лоратадином. Доказано in vitro. 2. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10(3):547-60. 3. Augustin M, Ehle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(3):292-9. Не вызывает сонливости в 99,95% случаев. 4. Эриус: инструкция по применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 6, 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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 4680 экз.

Отпечатано в типографии «Буки-Веди»

Индекс для подписчиков — 72082

## 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)

Jana Hercogova (Чехия)

Lasse R. Braathen

(Швейцария)

Torello Lotti (Италия)

Адаскевич В. П. (Беларусь)

Арифов С. С. (Узбекистан)

Балтабаев М. К. (Киргизия)

Батпенова Г. Р. (Казахстан)

Ешимов У. И. (Казахстан)

Знаменская Л. Ф. (Россия)

Иванов О. Л. (Россия)

Керимов С. Г. (Азербайджан)

Лукьянов А. М. (Беларусь)

Мавров Г. И. (Украина)

Молочков В. А. (Россия)

Рубинс А. Я. (Латвия)

Сабиров У. Ю. (Узбекистан)

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), в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science.

# VESTNIK

## DERMATOLOGII I VENEROLOGII

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

№ 6, 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](mailto:vestnik@cnikvi.ru)

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

#### Advertising Manager

tel.: (499) 785-20-21

e-mail: [ershova@cnikvi.ru](mailto:ershova@cnikvi.ru)

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

Free price.

Run: 4680 copies

Printed by "Buki-Vedi"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

### 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)

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), in the database of the Russian Science Citation Index on Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, Biosis Previews Web of Science.

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А. А. КУБАНОВА, А. А. МАРТЫНОВ, А. В. ВЛАСОВА  
 Вековой опыт отечественной дерматовенерологии.  
 Этапы развития кожно-венерологической помощи населению  
 (часть I)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

А. А. КУБАНОВА, А. А. КУБАНОВ, Л. Е. МЕЛЕХИНА,  
 Е. В. БОГДАНОВА  
 Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной  
 клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О. А. ОБРАЗЦОВА  
 Молекулярно-биологические методы исследования в лабораторной  
 диагностике лепры: эпидемиологический анализ, генетические  
 детерминанты резистентности к антимикробным препаратам

А. Н. РОДИОНОВ, С. В. СКРЕК, А. В. СОБОЛЕВ,  
 А. А. ЮНОВИДОВА, Л. Р. ЧЕРНОВА, П. ВОЛЬКЕНШТЕЙН  
 Гнойный гидраденит (часть II)

М. Б. ДРОЖДИНА, С. В. КОШКИН  
 Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение

## НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М. А. БИЗУНОВА, Ю. М. КРИНИЦЫНА, В. В. ОНИПЧЕНКО,  
 Е. С. НЕДВИГИНА, А. В. ТАГАНОВ, И. Г. СЕРГЕЕВА  
 Ультразвуковые паттерны доброкачественных образований  
 кожи

Н. В. ПАЛКИНА, А. В. КОМИНА, М. Б. АКСЕНЕНКО, Т. Г. РУКША  
 Анализ биологических свойств клеток меланомы на разных  
 этапах опухолевой прогрессии и метастазирования

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Т. В. КРАСНОСЕЛЬСКИХ, Е. В. СОКОЛОВСКИЙ,  
 А. Ю. ЛОНШАКОВА-МЕДВЕДЕВА, Д. И. ПЕТУХОВА  
 Поздний кардиоваскулярный сифилис

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

В. В. АЗАМ, В. В. ЧИКИН, И. А. БОРЛАКОВ  
 Тунгиоз. Случай диагностики тропического дерматоза

Ю. Г. ГОРБУНОВ, К. О. ЧЕПУШТАНОВА, С. А. РУБИНС,  
 А. В. САМЦОВ  
 К вопросу о pyoderma faciale

В. Г. СЕМЁНОВА, А. Э. КАРАМОВА, М. А. НЕФЁДОВА  
 Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности  
 диагностики

ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Л. С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, Н. Н. МУРАШКИН,  
 Э. Т. АМБАРЧЯН, А. И. МАТЕРИКИН  
 Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II):  
 вопросы биологической терапии

## EDITORIAL

ANNA A. KUBANOVA, ANDREY A. MARTYNOV, ANNA V. VLASOVA  
 A Hundred Years' Experience in National Dermatovenereology.  
 Stages of Development of Dermatovenereological Care for the  
 Population (Part I)

ORGANIZATION OF HEALTH CARE  
AND EPIDEMIOLOGY

ANNA A. KUBANOVA, ALEXEY A. KUBANOV, LIDIYA E. MELEKHINA,  
 ELENA V. BOGDANOVA  
 The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian  
 Federation in 2003–2016

## LITERATURE REVIEW

OL'GA A. OBRAZTSOVA  
 Molecular-biological Methods of Research in Laboratory Diagnos-  
 tics of Leprosy: Epidemiological Analysis, Genetic Determinants  
 of Resistance to Antimicrobial Drugs

ANATOLIY N. RODIONOV, ALEXEY V. SOBOLEV, SERGEY V. SKREK,  
 PIERRE WOLKENSTEIN, ANASTASIYA A. YUNOVIDOVA  
 Purulent Hidradenitis. Part II

MARIANNA B. DROZHDINA, SERGEY V. KOSHKIN  
 Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment

## SCIENTIFIC RESEARCHES

MARGARITA A. BIZUNOVA, YULIYA M. KRINITSYNA,  
 VIKTORIYA V. ONIPCHENKO, EKATERINA S. NEDVIGINA,  
 ALEXEY V. TAGANOV, IRINA G. SERGEEVA  
 Ultrasonic Patterns of Benign Skin Formations

NADEZHDA V. PALKINA, ANNA V. KOMINA, MARIYA B. AKSENENKO,  
 TAT'YANA G. RUKSHA  
 Biometric Analysis of Melanoma Cells Due to Various Metastasis Origin

## GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

TAT'YANA V. KRASNOSEL'SKIKH, EVGENII V. SOKOLOVSKII,  
 ANASTASIYA YU. LONSHAKOVA-MEDVEDEVA, DAR'YA I. PETUHOVA  
 Late Cardiovascular Syphilis

## CLINICAL CASES

VERONIKA V. AZAM, VADIM V. CHIKIN, ISMAIL A. BORLAKOV  
 Tungiasis. A Case of Diagnosis of Tropical Dermatitis

JURIJ G. GORBUNOV, KSENIJA O. CHEPUSHTANOVA,  
 SIL'VESTRS RUBINS, ALEKSEJ V. SAMCOV  
 Pyoderma Faciale — from Clinical Practice

VIKTORIYA G. SEMYONOVA, ARFENJA E. KARAMOVA,  
 MARIJA A. NEFYODOVA  
 Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics

DRUG TREATMENT  
IN DERMATOVENEROLOGY

LEYLA S. NAMAZOVA-BARANOVA, NIKOLAY N. MURASHKIN,  
 EDUARD T. AMBARCHIAN, ALEXANDER I. MATERIKIN  
 Systemic Psoriasis Treatment at an Early Age (Part II):  
 Issues of Biological Therapy

12

22

34

41

47

53

60

67

79

86

91

100



# ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2018 года

в каталоге агентства  
«Роспечать»

**«Газеты. Журналы»**  
во всех отделениях  
связи России

Индекс  
подписки

**72082**



Дорогие коллеги, друзья!

Сердечно поздравляем вас  
с Новым 2018 годом и Рождеством!

Желаем вам душевного спокойствия,  
умиротворения и гармонии с собой, крепкого  
здоровья, благополучия вам и вашим близким,  
мира и стабильности. Забудьте о неудачах,  
сложностях, которые пришлось пережить,  
самое главное – уметь преодолевать  
трудности, не терять уверенности и надежды.

Каждая проблема, встающая на пути, –  
преграда, которую нужно переступить, чтобы  
подняться на новую ступень на пути к своему  
счастью.

Пусть новый год принесет вам удачу  
во всех начинаниях!

*Либа*

Главный редактор  
Кубанова А. А.



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»



## Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДVK в 2018 году

- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
Краснодар, 29–30 марта 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.  
Самара, 20 апреля 2018 г.
- XVIII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.  
Москва, 15–18 мая 2018 г.
- Пятая межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».  
Саратов, 31 мая – 1 июня 2018 г.
- II Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.  
Ярославль, 8 июня 2018 г.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.  
Псков, 7 сентября 2018 г.
- IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.  
Севастополь, 28 сентября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.  
Новосибирск, 11–12 октября 2018 г.
- XII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».  
Санкт-Петербург, 25–27 октября 2018 г.
- VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.  
Казань, 15–16 ноября 2018 г.



# КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

циклов дополнительного профессионального образования  
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2017–2018 гг.

| Наименование цикла<br>контингент слушателей   | Стоимость   | Сроки обучения<br>(ориентировочные)                                     | Выдаваемый документ  |
|---|-------------|---|--|
| <b>Профессиональная переподготовка</b><br>«Косметология» (576 часов)<br>Врачи-дерматовенерологи | 150000 руб. | 16.01—25.03<br>20.02—29.04<br>17.04—24.06<br>11.09—18.11<br>16.10—23.12 | Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца.<br><br>Сертификат специалиста государственного образца. |
| <b>Сертификационный цикл</b><br>«Косметология» (144 часа)<br>Врачи-косметологи                  | 35000 руб.  | 16.01—11.02<br>20.02—18.03<br>17.04—13.05<br>11.09—07.10<br>16.10—11.11 | Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца.<br><br>Сертификат специалиста государственного образца. |
| <b>Сертификационный цикл</b><br>«Дерматовенерология»<br>(144 часа)<br>Врачи-дерматовенерологи   | 23000 руб.  | 27.03—22.04<br>02.10—28.10  | Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца.<br><br>Сертификат специалиста государственного образца. |

Контактные телефоны для получения дополнительной информации:  
8(499)785-20-65

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

**Старая крепость**  
ОСНОВАНА В 1993

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.

**2018**  
15–18 мая

# XVIII

## Всероссийский Съезд дерматовенерологов и косметологов

### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе самого значимого для специалистов – дерматовенерологов и косметологов научно-практических мероприятий 2018 года – XVIII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов.

Научная программа Съезда будет посвящена актуальным вопросам, стоящим перед российским здравоохранением, развитию телемедицины, формированию критериев качества оказания медицинской помощи по группам заболеваний, переходу к профессиональному образованию на основе принципов непрерывного медицинского образования, разработке и внедрению инновационных технологий в дерматовенерологии и косметологии, переходу к деятельности в рамках профессионального стандарта.

В научной программе Съезда примут участие представители Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального фонда обязательного медицинского страхования, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.

В рамках Съезда состоится ежегодная Конференция Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Программа Съезда будет направлена в Координационный Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России для включения в план учебных мероприятий портала.

В рамках Съезда будет организована выставка фармацевтических компаний, компаний – производителей медицинских изделий, в том числе медицинского и лабораторного оборудования.

### ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ СЪЕЗДА

- ▲ Ресурсы и деятельность специализированных медицинских организаций по профилю «дерматовенерология»
- ▲ Непрерывное медицинское образование и качество медицинской помощи
- ▲ Актуальные вопросы организации деятельности медицинских учреждений дерматовенерологического профиля в системе ОМС
- ▲ Совершенствование оказания медицинской помощи на основе информационных технологий
- ▲ Предиктивная и персонализированная терапия заболеваний кожи
- ▲ Клеточные технологии и регенеративная медицина в дерматовенерологии: проблемы и перспективы

- ▲ Геномные и постгеномные технологии в изучении патогенеза дерматозов и ИППП
- ▲ Вопросы диагностики и терапии урогенитальных инфекций
- ▲ Геномика возбудителей ИППП. Возможности секвенирования нового поколения
- ▲ Глобальная проблема антимикробной резистентности: стратегия борьбы
- ▲ Возможности медицинской генетики в изучении индивидуальной предрасположенности к развитию и особенностям клинического течения дерматозов и ИППП
- ▲ Профессиональный стандарт деятельности врача-косметолога
- ▲ Инновационные технологии в косметологии, эстетической и антивозрастной медицине

### УЧАСТИЕ В РАБОТЕ СЪЕЗДА:

Принять участие в работе Съезда может любой специалист в области дерматологии, венерологии и косметологии, а также в смежных областях медицины. Для участия в работе Съезда необходимо зарегистрироваться и оплатить регистрационный взнос.



Для оформления документов для участия в работе Съезда необходимо заполнить **РЕГИСТРАЦИОННУЮ ФОРМУ ДЕЛЕГАТА** на сайте [www.cnikvi.ru](http://www.cnikvi.ru) в разделе «Съезд» либо получить ее в Оргкомитете Съезда.

Заявки на выступление с научным докладом принимаются **до 1 апреля 2018 г.**

Оригинальные тезисы научных работ принимаются **до 1 апреля 2018 г.**

**E-mail** для направления заявки на доклад:  
[programma@cnikvi.ru](mailto:programma@cnikvi.ru)

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА:

65–66 км МКАД, торгово-выставочный комплекс «Крокус Экспо», корпус 2, павильон 3, зал № 20

### ПРОЖИВАНИЕ:

Для проживания делегатов Съезда забронирована **гостиница «Аквариум»**: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, 65–66 км МКАД, торгово-выставочный комплекс «Крокус Экспо», корп. 2, пав. 3

### ОРГКОМИТЕТ СЪЕЗДА:

Для организации бронирования номеров гостиниц, оформления документов на оплату (регистрационного взноса или проживания), участия в работе выставки и научной программе необходимо связаться с Оргкомитетом Съезда

[www.cnikvi.ru](http://www.cnikvi.ru)  
[www.rodv.ru](http://www.rodv.ru)



+7 (499) 785-20-42  
+7 (499) 785-20-21



[registration@cnikvi.ru](mailto:registration@cnikvi.ru)

# ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!



- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита<sup>1-7\*</sup>
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой<sup>8-11</sup>
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире<sup>12-14</sup>
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет<sup>15</sup>

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Стелара®  
(устекинумаб)

- \* Бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты
- Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.
  - Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170(2):398-407
  - Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54
  - Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84
  - Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9
  - Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49
  - Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.
  - Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.
  - Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52
  - Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14
  - Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.
  - Zweegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.
  - Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.
  - Vilarrasa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.
  - Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Электронный ресурс 06.10.2017 URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®  
Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

| Масса тела         | Рекомендованная доза | Форма выпуска   |
|--------------------|----------------------|-----------------|
| Менее 60 кг        | 0,75 мг/кг*          | Флаконы         |
| От 60 кг до 100 кг | 45 мг                | Шприцы, флаконы |
| Более 100 кг       | 90 мг                | Шприцы, флаконы |

\* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) - 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг. Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5 %) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, анальный абсцесс, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, экфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введ. меня (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астеня. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактику и ангионевротический отек). Злокачественные опухоли, иммуногенность. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

PHRU/STE/11/17/0001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



## XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

25-27 октября 2018, Санкт-Петербург  
Отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор – ООО «Ай Си Эс»

### ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Дерматовенерология: инновационные методы диагностики и терапии
- Микология: что нового для дерматовенерологов и дерматокосметологов
- ИПШП: превенция + лечение = контроль?
- Неврологические аспекты в дерматокосметологии и дерматовенерологии
- Возрастные изменения кожи, проблемы преждевременного старения кожи
- Дерматозы в детском и пожилом возрасте
- Наследственные заболевания в дерматологии
- Кожные проявления заболеваний обмена веществ
- Диетическое питание при заболеваниях кожи
- Дерматоонкология
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Лечение выпадения волос
- Современные лазерные технологии
- Эстетика тела
- Аппаратная косметология
- Инъекционные методики
- Реабилитация в косметологии
- Вопросы общественного здоровья и здравоохранения
- Методы профилактики и раннего выявления заболеваний
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи
- Семинар по дерматоскопии

### ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Срок приема тезисов – до 1 июня 2018 года.

Публикация тезисов – бесплатно

В ПРОГРАММЕ: СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ, ТВОРЧЕСКИЕ ПЛОЩАДКИ,  
ПРАКТИЧЕСКИЕ МАСТЕР-КЛАССЫ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

Подробная информация на сайте: [www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-12-21

# Вековой опыт отечественной дерматовенерологии. Этапы развития кожно-венерологической помощи населению (часть I)

Кубанова А. А.<sup>1</sup>, Мартынов А. А.<sup>1</sup>, Власова А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Проведен анализ этапов формирования модели организации развития кожно-венерологической помощи населению Российской Федерации за период с 1917 по 2017 г.

**Ключевые слова:** дерматовенерология, кожно-венерологические диспансеры, врач-дерматовенеролог, Великая Октябрьская социалистическая революция, Великая Отечественная война

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Кубанова А. А., Мартынов А. А., Власова А. В. Вековой опыт отечественной дерматовенерологии. Этапы развития кожно-венерологической помощи населению (часть I). Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):12–21. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-12-21

# A Hundred Years' Experience in National Dermatovenereology. Stages of Development of Dermatovenereological Care for the Population (Part I)

Anna A. Kubanova<sup>1</sup>, Andrey A. Martynov<sup>1</sup>, Anna V. Vlasova<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

The stages of the formation of a model for the organization of dermatovenereological care to the population of the Russian Federation during the period from 1917 to 2017 were analyzed.

**Keywords:** dermatovenereology, dermatovenerologic dispensary, dermatovenerologist, the Great October Socialist Revolution, the Great Patriotic War

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Kubanova A. A., Martynov A. A., Vlasova A. V. A Hundred Years' Experience in National Dermatovenereology. Stages of Development of Dermatovenereological Care for the Population (Part I). Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):12–21. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-12-21

---

■ В ноябре 2017 г. исполнилось 100 лет со дня Великой Октябрьской социалистической революции, заложившей прочный фундамент российского государства в целом и модели здравоохранения в частности. В этой связи представляет значительный интерес проведение анализа этапов формирования модели организации оказания кожно-венерологической помощи населению Российской Федерации.

В целом советская модель здравоохранения базировалась на концентрации ресурсов и механизмов управления, плановости развития и соблюдении следующих принципов [1]:

- единство организации и централизация системы здравоохранения;
- равная доступность и бесплатность медицинской помощи и других услуг по профилактике болезней для всех граждан;
- первоочередное внимание детству и материнству;
- единство профилактики и лечения;
- опора на научные достижения;
- ликвидация социальных основ болезней;
- привлечение общественности к делу здравоохранения.

Спустя 100 лет можно с уверенностью сказать, что большая часть запланированного реализована в полном объеме, меньшая часть так и осталась недостижимой, в частности — внедрение ответственности самих пациентов за свое здоровье.

### 1. Дерматовенерология в дореволюционный период

На протяжении большей части XIX столетия медицинская помощь гражданскому населению в России оказывалась преимущественно военными медиками (в том числе вышедшими в отставку).

К середине XIX века в большинстве губерний были открыты больницы, психиатрические лечебницы, фельдшерские и повивальные школы, также имелись больницы в отдельных уездных городах. Однако организация оказания медицинской помощи в большинстве из них была крайне неудовлетворительной, сельская медицина практически отсутствовала. Повсеместная антисанитария и низкий уровень грамотности населения также вносили свой отрицательный вклад в общее состояние здоровья населения в тот период (рис. 1).

В 1864 г. было введено положение о земских учреждениях, что дало импульс к развитию земской медицины. Такая медицина была максимально приближена к сельским жителям. Однако в связи с событиями 1917 г. земская медицина фактически прекратила свое короткое существование. Вместе с тем принципы ее работы были не раз использованы в последующей истории отечественной медицины (в частности, при попытках создать сельскую медицину, в ходе внедрения принципов общей (семейной) врачебной практики, при формировании порядков оказания медицинской помощи с учетом детализации уровней ее оказания на фоне низкой доступности специализированной медицинской помощи и др.).

С организацией Переселенческого управления, к ведению которого относилась организационная деятельность по заселению Сибири и Дальнего Востока, возникла переселенческая медицина. За 1896–1914 гг. переселилось более 4 млн человек. При этом за 1906–1910 гг. количество врачей и больниц в Сибири выросло в 2 раза. К 1907 г. в Сибири и на Дальнем Востоке было 374 больницы с 6,6 тыс. коек, а в 1913 г. — 663 больницы с 16 тыс. коек. Возросло также число врачебных и фельдшерских пунктов.

Дерматовенерология как специальность появилась, конечно же, задолго до революции.

Первые отечественные специалисты дерматологи и венерологи появились в середине XIX века. В этот же период была опубликована первая литература по кожным и венерическим болезням, в основном переводные зарубежные издания. Одновременно на систематической основе началось преподавание дерматологии и венерологии.

Не было кафедр и клиник, научных обществ, неудовлетворительно работали научные журналы, недостаточно формировались новые кадры дерматологов и венерологов; отсутствовала медицинская и фармацевтическая промышленность. Для оказания венерологической помощи всего было организовано 12 венерологических амбулаторий. Борьба с венерическими болезнями в армиях до революции в основном была направлена на «санитарное» протиституции путем врачебно-полицейского надзора с привлечением военных врачей.

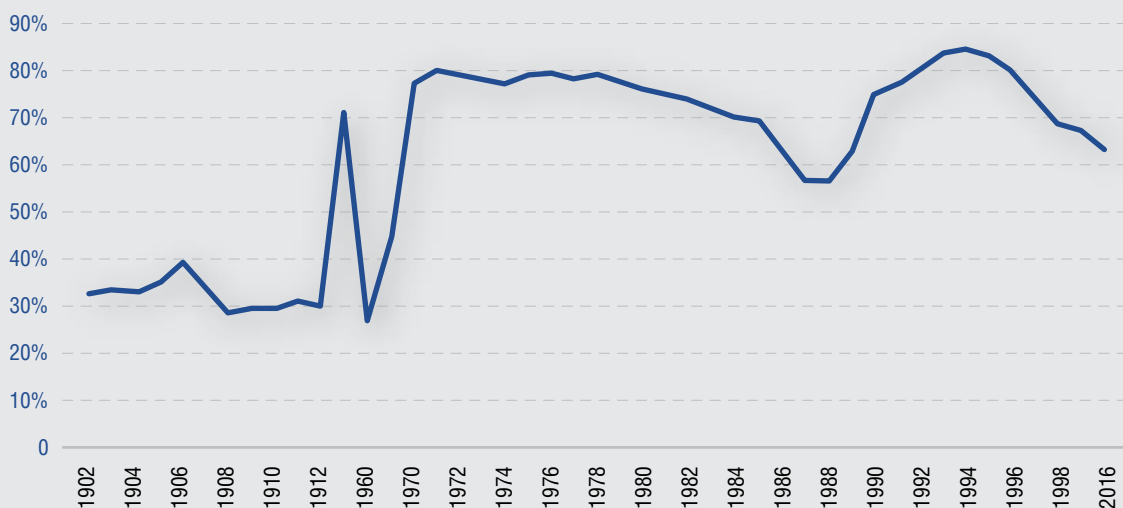


Рис. 1. Отношение свежих форм сифилиса к сифилису в целом за период с 1902 по 2016 г. [2]



Врачей в дореволюционный период в России готовили медицинские факультеты 10 университетов, Высшие женские курсы, Военно-медицинская академия и Психоневрологический институт, созданный В. М. Бехтеревым в Петербурге.

В соответствии с новым Университетским уставом 1863 г. среди новых предметов появились прототипы дерматологии и венерологии. При кафедре специальной патологии и терапии был создан курс систематического и клинического изложения учения о кожных сыпях; при кафедре теоретической хирургии — курс о сифилитических болезнях и о болезнях мочевых и половых органов с клиникой.

Именно в этот период зарождается отечественная школа дерматовенерологии как самостоятельная и оригинальная.

В 1872 г. Обществом русских врачей была предложена первая русская номенклатура болезней и причин смерти. Классификация болезней была создана таким образом, чтобы можно было установить зависимость между возникновением и распространением болезней и условиями жизни населения.

Основоположником отечественной дерматовенерологии принято считать Алексея Герасимовича Полотебнова (1838–1907) (рис. 2).

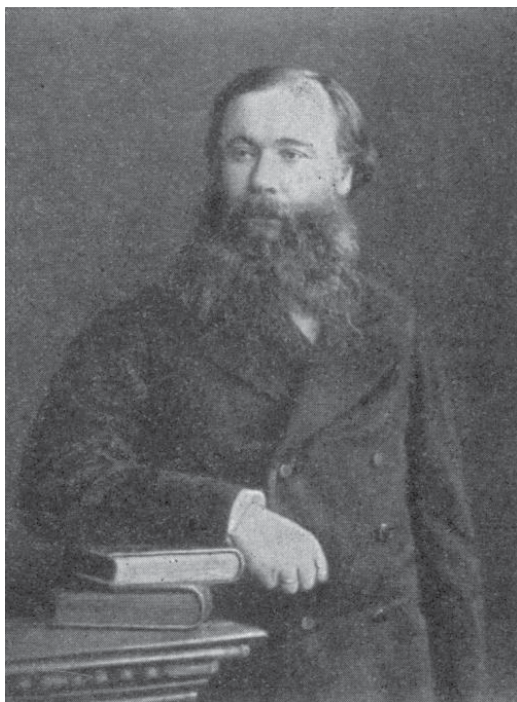


Рис. 2. Основоположник отечественной дерматовенерологии А. Г. Полотебнов (1838–1907)

Русская школа дерматовенерологии того периода характеризовалась широким использованием, помимо наружного лечения, климатотерапии, электротерапии и гидротерапии, а также всесторонним изучением общего состояния организма с помощью всего многообразия доступных в тот период лабораторных, физиологических и функциональных методов исследования.

Первая кафедра дерматологии появилась в 1869 году [3].

В 1884 г. был введен новый Университетский устав, которым было предусмотрено создание отдельной ка-

федры — «Систематическое клиническое учение о кожных и сифилитических болезнях». Одновременно были организованы самостоятельные кафедры кожных и венерических болезней во всех русских университетах.

Основными научными направлениями того периода являлись:

- борьба с венерическими, а также рядом инфекционных заболеваний (туберкулез, лепра, мягкий шанкр, микозы и др.);
- изучение нервизма у больных с заболеваниями кожи;
- создание отечественной классификации, номенклатуры в дерматологии и венерологии, основанной на этиологии заболеваний, в отличие господствовавшей в тот период за рубежом морфологической классификации дерматозов;
- изучение целебных свойств зеленой плесени при сифилисе.

До революции в России имелись только единичные научные дерматовенерологические общества.

В 1885 г. в Петербурге было организовано первое в Европе самостоятельное Русское сифилидологическое и дерматологическое общество. В 1891 г. было создано Московское венерологическое и дерматологическое общество. К середине 21 века число профессиональных обществ в стране приблизилось к 100.

В 1901 г. начал издаваться самостоятельный «Русский журнал кожных и венерических болезней», который выпускался до 1917 г. Короткий период (1913–1914 гг.) издавался журнал «Дерматология».

До революции в России было защищено всего 195 диссертаций по вопросам кожных и венерических болезней на ученую степень доктора медицинских наук (начиная с XVIII века и до 1917 г.). За период 1917–1960 гг. в стране было защищено 378 диссертаций, посвященных дерматологии, венерологии и смежным вопросам [4].

## 2. Развитие дерматовенерологии в послереволюционной России

Эпидемиологическая ситуация в молодой республике была крайне напряженной, регистрировалась массовая гибель людей от инфекционных заболеваний (эпидемический грипп, туберкулез, сыпной тиф, брюшной тиф, холера, дизентерия, натуральная оспа и др.). Ситуация осложнялась начавшейся Гражданской войной, голодом и разрухой.

В первый день после революции был создан медико-санитарный отдел, в задачи которого входили организация медицинской помощи восставшим и построение новой модели здравоохранения. Аналогичные отделы стали создаваться в регионах.

«Высший медицинский орган Рабочего и Крестьянского правительства» (прототип федерального министерства) был создан 24 января 1918 г. [5].

В августе 1918 г. при Наркомздраве РСФСР были учреждены Ученый медицинский совет и Центральная комиссия по борьбе с эпидемическими заболеваниями (в модифицированном виде данные органы просуществовали вплоть до административной реформы 2004 г.).

В ноябре 1918 г. при Наркомздраве была организована секция по борьбе с туберкулезом и подсекция по борьбе с сифилисом. В последующий период при региональных органах управления здравоохранением создавались штабы по борьбе с отдельными социально значимыми заболеваниями (в некоторых регионах России существуют до настоящего времени).

Для борьбы с туберкулезом в 1918 г. был предложен принципиально новый тип учреждения — диспансер, получивший широкое распространение впоследствии.

В связи с эпидемией сыпного тифа в 1919–1920 гг. были организованы санитарные пропускники, где наряду с мытьем и гигиенической обработкой тела осуществлялась дезинсекция личных вещей (так называемые «вошебойки») [6]. Опыт работы данных подразделений был востребован в период Великой Отечественной войны; в модернизированном виде они встречаются и в настоящее время.

Создание сети специализированных учреждений и внедрение в их работу диспансерного метода проводилось невероятно высокими темпами (табл. 1).

Таблица 1. Динамика количества специализированных диспансеров в СССР

| Диспансеры             | 1941 г. | 1951 г. | 1956 г. |
|------------------------|---------|---------|---------|
| Противотуберкулезные   | 547     | 709     | 1104    |
| Кожно-венерологические | 603     | 644     | 664     |
| Онкологические         | 26      | 142     | 188     |
| Психоневрологические   | 56      | 71      | 111     |

Венерологические диспансеры стали центральными учреждениями по борьбе с венерическими и заразными кожными болезнями на закрепленной за ними территории (республика, край область, город или район). Именно поэтому до 1940 г. они специализировались преимущественно на оказании венерологической помощи.

Первые вендиспансеры были открыты в 1921 г. в Москве, Томске и Нижнем Новгороде (рис. 3) [7]. В том же году была организована первая в стране детская больница для детей с кожными и венерическими болезнями.

К 1922 г. в Российской Федерации был открыт 21 венерологический диспансер, в том числе 3 — в Москве, 2 — в Санкт-Петербурге. К 1924 г. в стране работало 60 венерологических диспансеров.

С развитием сети диспансеров в стране также начали создаваться научно-исследовательские кожно-венерологические институты, которых к 1940 г. было 17, включая [8]:

- Государственный венерологический институт (создан в 1921 г. в Москве);
- Ленинградский кожно-венерологический институт (1930 г.).

В 1922 г. при Государственном венерологическом институте был организован показательный вендиспансер, ставший методическим центром по совершенствованию диспансерной работы.

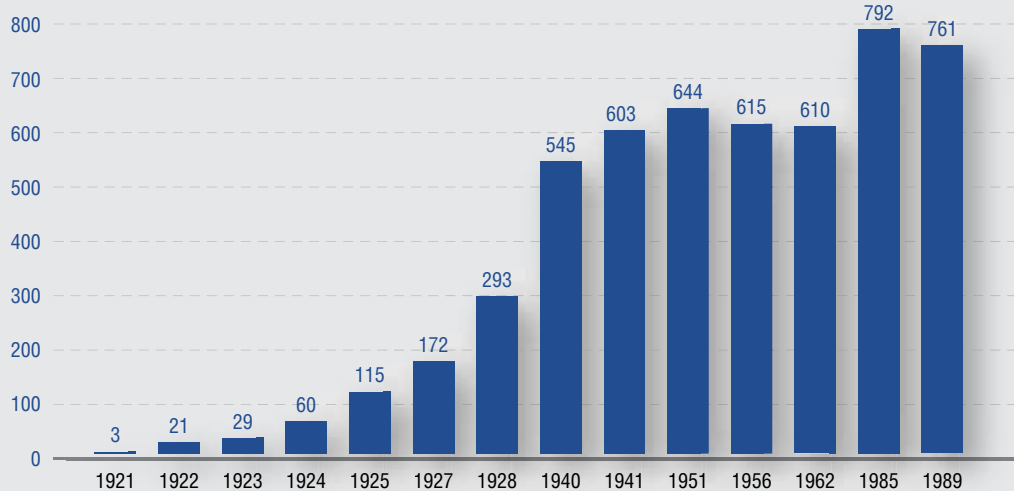


Рис. 3. Динамика количества кожно-венерологических диспансеров в СССР (1921–1989 гг.)

В задачи диспансеров входило не только обеспечение больных квалифицированной медицинской помощью, но и проведение эпидемиологической, просветительской и профилактической работы, научных исследований, подготовка кадров, а также внедрение статистического учета.

Кроме того, врачи-дерматовенерологи обеспечивали реализацию положений законодательства, предусматривающих принудительное лечение больных, которые уклонялись от лечения и представляли опасность для окружающих (рис. 4).

Все больные с установленным диагнозом венерического заболевания информировались о необходимости соблюдения рекомендаций врачей, больным запрещалось вступать в половые связи до полного излечения. Если больной отказывался, лечение должно было быть проведено принудительно — в тюрьме или в сочетании с исправительными работами без изоляции от общества. Уклонением от лечения считались как прямой отказ от

него, так и несвоевременное выполнение медицинских назначений/процедур.

Всех больных с диагнозом «сифилис» лечили по утвержденным схемам в условиях круглосуточного стационара, куда госпитализировали в течение 24 ч после установления диагноза.

Заражение другого лица венерической болезнью лицом, знавшим о наличии у него этой болезни, влекло за собой лишение свободы на срок до 3 лет.

Кроме того, при установлении диагноза «сифилис» венерологами в обязательном порядке отслеживались все половые контакты больного. Соккрытие больным источника заражения и своих контактов тоже каралось законом.

В целях предупреждения распространения венерических болезней вендиспансер был наделен полномочиями подвергать принудительному освидетельствованию лиц, которые могут быть заподозрены в том, что они страдают заразными формами венерических болезней [9, 10].



Рис. 4. Постановление Всесоюзного Центрального Исполнительного Комитета и Совета Народных Комиссаров РСФСР от 23 февраля 1927 г. № 13 «О мерах борьбы с венерическими болезнями»

После распада СССР обязательной госпитализации подлежали в основном беременные для проведения профилактического лечения, а также лица без определенного места жительства, лица из социально неблагополучных семей.

С 1925 г. было установлено, что все виды лекарственной и санитарно-предупредительной помощи трудящему-

ся населению оказываются за счет областных бюджетов (бесплатно для населения). Каждой области (губернии) предписывалось создавать венерологические диспансеры, в удаленных территориях — профильные койки [11].

После проведенной реформы 1940 г. в стране сохранился 1 союзный НИИ, 7 республиканских, 3 областных. Остальные были реорганизованы (табл. 2).

Таблица 2. Сеть медицинских научно-исследовательских кожно-венерологических институтов (1940 г.)

| Действующие   | Реорганизованные  |
|---|---|
| Союзные НИИ   |   |
| Центральный кожно-венерологический институт (Москва)  | Нет   |
| Республиканские НИИ   |   |
| Кожно-венерологический институт (Харьков)<br>Кожно-венерологический институт (Тбилиси)<br>Кожно-венерологический институт (Минск)<br>Кожно-венерологический институт (Баку)<br>Кожно-венерологический институт (Ташкент)<br>Кожно-венерологический институт (Ашхабад)<br>Кожно-венерологический институт (Алма-Ата) | Кожно-венерологический институт (Ереван) реорганизован в Республиканскую кожно-венерологическую больницу  |
| Областные НИИ   |   |
| Кожно-венерологический институт (Ленинград)<br>Кожно-венерологический институт (Одесса; межобластной)<br>Кожно-венерологический институт (Свердловск)   | Кожно-венерологический институт (Уфа)<br>Кожно-венерологический институт (Саратов)<br>Кожно-венерологический институт (Горький)<br>Кожно-венерологический институт (Куйбышев)<br>Кожно-венерологический институт (Ростов-на-Дону)<br>реорганизованы в областные кожно-венерологические диспансеры |

Одновременно создавались специализированные медицинские учреждения для лечения туберкулеза кожи — люпозории. Первый из них мощностью 30 коек был открыт в 1921 г. в Москве, в 1922 г. люпозорий был организован в Ленинграде.

В 1937 г. на базе Московского люпозория был организован Научно-исследовательский институт кожного туберкулеза. Он функционировал до 1956 г., когда был преобразован в кожное отделение Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (Москва).

С 1950 г. с учетом новой номенклатуры учреждений здравоохранения и объединения больниц с поликлиниками люпозории были реорганизованы путем преобразования в туберкулезные больницы или в кожно-туберкулезные отделения больниц.

Начиная с 1923 г. в связи с реконструкцией промышленности и сельского хозяйства возросла актуальность борьбы с профессиональными заболеваниями. Наряду с появлением направления по охране труда были заложены основы медицины труда. В настоящее время отде-

ление профессиональных заболеваний кожи функционирует в Научно-исследовательском институте медицины труда (Москва).

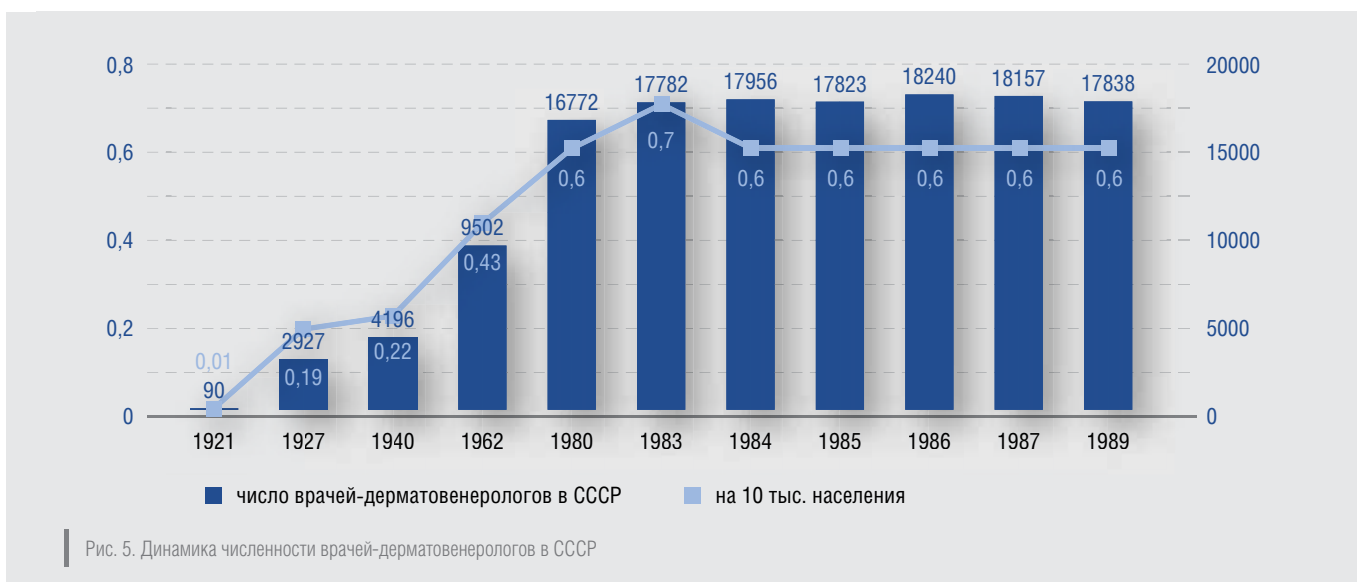
Новой номенклатурой медицинских учреждений, введенной с 1940 г., венерологические диспансеры были переименованы в кожно-венерологические диспансеры. Была разработана типовая структура кожно-венерологических учреждений, утверждены типовые положения о работе кожно-венерологических институтов и диспансеров.

В период 1914–1920 гг. для выяснения степени распространенности венерических заболеваний организовывались лечебно-обследовательские отряды, которые стремились охватить обследованием как можно большее

количество населения, а выявленным больным с различными формами сифилиса проводили лечение.

Опыт работы подворовых («подворно-семейных») обследований в местах распространения сифилиса специальными обследовательскими отрядами был обобщен к 1925 г. Были представлены карты распространения сифилиса (прототип современной геоинформационной системы), что позволило организовать венерологические диспансеры и пункты в местах с наиболее высокими показателями заболеваемости.

Кроме того, в отдаленные и национальные районы за период 1917–1956 гг. было направлено свыше 1000 кожно-венерологических экспедиций, проделавших огромную работу по оздоровлению населения этих районов.



По результатам проведенного в 1923 г. учета врачей-дерматовенерологов были организованы дополнительные курсы по подготовке кадров в Москве, Ленинграде, Саратове, Томске, Ростове-на-Дону и ряде других учебных центров (рис. 5).

Параллельно проводилась борьба с венерическими заболеваниями среди военнослужащих. Предусматривались санитарное просвещение, чтение лекций и проведение бесед, снабжение библиотек при воинских частях популярной специализированной литературой. Все военнослужащие были обязаны знакомиться с проявлениями и источниками венерических болезней, способами их профилактики. Была введена регистрация заболевших, а также профилактическое лечение [12].

Создание мощной сети кожно-венерологических учреждений, подготовка кадров и широкомасштабные противоэпидемические мероприятия обеспечили значительное снижение заболеваемости венерическими болезнями начиная с 1924 г.

За период 1913–1926 гг. уровень заболеваемости:

- первичным сифилисом снизился более чем в 2 раза (1913 г. — 25 на 10 тыс. населения; 1926 г. — 11 на 10 тыс. населения); а к 1935 г. показатель уменьшился до 2 на 10 тыс. населения;
- сифилисом в городах снизился более чем на 30% (1913 г. — 180 на 10 тыс. населения; 1926 г. — 120 на 10 тыс. населения);
- гонореей — почти на 25% (1913 г. — 126 на 10 тыс. населения; 1926 г. — 95 на 10 тыс. населения).

В 1922 г. в стране было зарегистрировано 328 784 больных сифилисом, среди которых свежие формы были зарегистрированы в 237 346 случаях (72,2%). На 10 тыс. населения приходилось: заразных форм сифилиса — 27,3; третичного сифилиса — 13,2; остальных форм — 40,5 случая.

Также следует учитывать, что окончание третьего десятилетия прошлого века считается периодом завершения «эпидемиологической революции» в стране, когда смертность от инфекционных заболеваний перестала доминировать среди всех причин смерти. Вместе с тем показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в отличие от уровня заболеваемости венерическими болезнями сохранялись на высоком уровне.

В 1924 г. в СССР начали издаваться два специальных журнала: «Русский вестник дерматологии» и «Венерология и дерматология». С 1932 г. они объединились, и новый журнал получил название «Советский вестник венерологии и дерматологии». В 1937 г. журнал был переименован в «Вестник венерологии и дерматологии», а в 1957 г. — в «Вестник дерматологии и венерологии». Под этим названием он издается и в настоящее время.

### 3. Особенности организации кожно-венерологической помощи в период Великой Отечественной войны

Во время Первой мировой войны плановой работы с кожными и венерическими заболеваниями в Российской Федерации не проводилось.

В предвоенные годы в стране было достигнуто:

- резкое снижение показателей заболеваемости венерическими болезнями;
- создание широкой сети кожно-венерологических диспансеров;
- ликвидация мягкого шанкра за счет внедрения белого стрептоцида и четвертой венерической болезни.

Поскольку особенностью военного времени является увеличение числа случайных половых связей, борьба с венерическими заболеваниями в стране вновь приобрела особую значимость.

На период военных действий на всех фронтах были созданы штатные должности фронтовых, армейских и дивизионных венерологов.

Фронтовой венеролог руководил работой армейских венерологов, фронтовых и армейских кожно-венерологических госпиталей и консультировал в них, контролировал точность статистического учета больных, распределение медикаментов, координировал связь с гражданскими органами управления здравоохранением.

Армейский венеролог базировался в армейских специализированных госпиталях и являлся ответственным руководителем и организатором лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с венерическими болезнями в армейском районе. Им выполнялись непосредственные мероприятия по выявлению, диагностике, лечению и учету больных, контроль за работой по выявлению источников инфицирования, своевременностью госпитализации и эвакуации больных.

Дивизионные венерологи обеспечивали контроль за лечением венерических больных общевойсковыми врачами.

Соблюдались два основных принципа лечения венерических болезней:

- максимальное приближение лечебной помощи к больным;
- стопроцентная госпитализация больных с заразными формами сифилиса, мягким шанкром, затянувшимися и осложненными формами острой и хронической гонореи.

В начале войны лечение профильных больных проводилось в кожно-венерологических отделениях армейских госпиталей для легкораненых, а в дальнейшем — в армейских специализированных госпиталях.

В некоторых из них помимо лечебных сифилитического, гонорейного и кожного отделений выделяли профилактическое отделение (группу). С его помощью врачи-дерматовенерологи проводили в том числе санитарно-венерологическую разведку для выяснения пораженности местного населения.

Значительное количество больных со скрытыми формами сифилиса направлялось для повторного лечения в госпитали армейского или фронтового района (табл. 3).

В целях облегчения работы госпиталей и сокращения сроков лечения больных с 1943 г. было разрешено применять «уплотненный метод лечения сифилиса», которым предусматривалось увеличение суточной дозы мышьяковых и висмутовых препаратов в 1,5 раза. Такой подход сокращал продолжительность курса лечения до 35–40 дней вместо 65–67 дней.

Таблица 3. Состав больных сифилисом

| Диагноз      |                        | Доля от общего числа госпитализированных больных сифилисом, % |
|--------------|------------------------|---|
| Первичный    | Серонегативный         | 14,4  |
|              | Серопозитивный         | 21,8  |
|              | Серонегативный скрытый | 2,6   |
|              | Серопозитивный скрытый | 4,2   |
| Вторичный    | Свежий                 | 10,5  |
|              | Рецидивный             | 9,4   |
|              | Скрытый                | 30,6  |
| Третичный    | Активный               | 2,8   |
|              | Скрытый                | 2,7   |
| Прочие формы |                        | 1,0   |

Противогонорейные мероприятия во время войны проводились по двум направлениям:

- приближение лечения к действующим частям в целях сокращения сроков начала терапии и предупреждения часто возникавших в тот период осложнений;
- активное использование сульфаниламидных препаратов, широкое внедрение методов стимуляции, проведение местного лечения — тепловых и механических процедур.

Начиная с 1943 г. стала регистрироваться устойчивость гонококка к сульфаниламидным препаратам, внедренным в широкую практику до начала войны (табл. 4). К окончанию военных действий доля резистентных форм

гонококков достигала 40–45% (за весь период данный показатель составил 35,9%). По результатам научных исследований в период войны было доказано, что сульфаниламидные формы гонококков, переходя к партнеру, сохраняют свою устойчивость.

Средняя продолжительность лечения гонореи за весь период войны была равна 25,9 дня. Рецидивы гонореи в период войны установлены у 5% больных.

Система демобилизации военнопленных предусматривала полное излечение в случаях гонореи и мягкого шанкра, при сифилисе — после не менее двух курсов терапии с последующей передачей информации в кожно-венерологические диспансеры.

Таблица 4. Зависимость сульфаниламидорезистентности от клинической формы гонореи в период Великой Отечественной войны

| Клиническая форма                  | Процент устойчивости |
|------------------------------------|----------------------|
| Острый передний гонорейный уретрит | 24,4%                |
| Острый тотальный уретрит           | 44,8%                |
| Хронический уретрит                | 47,3%                |

Наряду с кожно-венерологическими отделениями развертывались серологические лаборатории. В наиболее крупных из них осуществлялась постановка реакции Вассермана, в других — ставились осадочные реакции. Также широкое распространение на фронте получил метод пересылки «сухой капли».

В период военных действий обеспечивался полный и углубленный учет венерических больных с целью установления фактической заболеваемости, изучения ее динамики, контроля эффективности проводимого лечения. Наиболее успешно применялась карточная форма учета, как самая точная и совершенная форма такой работы.

Важную роль в профилактике занимали медицинские осмотры. Помимо ежемесячных общих медицинских осмотров всего личного и вольнонаемного состава проводились индивидуальные осмотры военнослужащих, имевших возможность часто отлучаться из части. Также проводились тщательные осмотры прибывающих пополнений. Кроме того, медицинскому осмотру подвергались военнослужащие, направляемые из части в командировку или отпуск; таким военнослужащим выдавались документы только при предъявлении справки врача об отсутствии у них какого-либо венерического заболевания.

Личная профилактика бойцов в большинстве случаев проводилась в профилактических противовенерических пунктах. Использование индивидуальных противовенерических пакетов, а также презервативов было ограничено из-за дефицитности и организационных сложностей.

С позиции организации оказания венерологической помощи в период военных действий наибольший интерес представляют:

- санитарно-венерологическая разведка;
- организация венерологических отрядов для работы в районах действующей армии.

Задачей санитарно-венерологической разведки было установление пораженности гражданского населения венерическими заболеваниями. Разведка осуществлялась армейскими и дивизионными венерологами, при необходимости привлекались армейские гинекологи. Кроме того, такая разведка могла проводиться небольшим отрядом (так называемой профилактической группой). Метод разведки, практиковавшийся на многих фронтах, оказался весьма эффективным, но во многих случаях крайне трудным в отношении организации последующего лечения выявленных больных.

Венерологические отряды Минздрава СССР направлялись в те районы, где путем венерологической разведки были выявлены значительные очаги венерических заболеваний. Отряды поступали в распоряжение фронто-

вого венеролога, который указывал им место работы и оказывал помощь в ее выполнении. Отряды проводили поголовный осмотр населения, организовывали стационарное и амбулаторное лечение больных.

В период Великой Отечественной войны регистрировалось снижение удельного веса кожных заболеваний в целом. При этом распространенность чесотки достигала 22% от общего числа госпитализированных больных, эпидермофитии стоп — не более 6%. Прочие заболевания кожи составляли 22,8%, среди них наиболее часто регистрировались дерматиты, экзема и псориаз.

Распространенность псориаза за весь период войны составила 3,7% от всех заболеваний кожи. Дебют псориаза в военных условиях способствовали ранения, контузии и нервно-психическая травма, в меньшей степени — переохлаждение.

Показателем организации военно-медицинской службы в период Великой Отечественной войны являлось ежегодное снижение средней продолжительности лечения кожных больных до 27,3 дня за все четыре года. При этом следует учитывать, что в довоенный период средняя продолжительность лечения составляла 31,3 дня (рис. 6).

В первые два года лечение кожных больных ввиду отсутствия соответствующих специализированных госпиталей проводилось амбулаторно или стационарно в общих (хирургических и терапевтических) госпиталях фронтового и армейского района, в специальных отделениях для кожных больных.

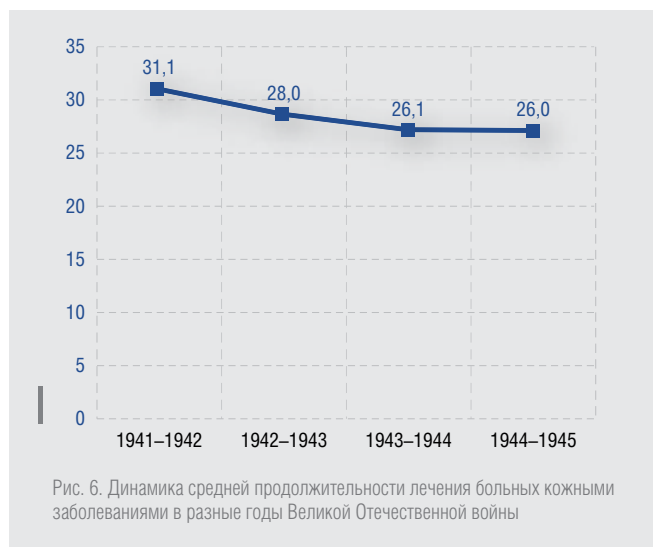


Рис. 6. Динамика средней продолжительности лечения больных кожными заболеваниями в разные годы Великой Отечественной войны

В 1943 г. были организованы специализированные кожно-венерологические отделения в некоторых госпиталях армейской базы; в 1944 г. они были заменены почти во всех армиях специализированными кожно-венерологическими армейскими госпиталями.

Во время Великой Отечественной войны продолжалось проведение научных исследований. Были всесторонне изучены околораневые пиококковые поражения кожи, а также роль алиментарных факторов в патогенезе и терапии гнойничковых заболеваний [13]. ■

## Литература/References

1. Семашко Н. А. Избранные произведения. Ред. П. И. Калью. М.: Медицина, 1967. 379 с. [Semashko N. A. Chosen Works. Ed. by P. I. Kal'yu. M.: Medicine, 1967. 379 p.]
2. Павлов С. Т. Кожные и венерические болезни (предупреждение и лечение). В кн.: Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1952. Т. 21VII. [Pavlov S. T. Skin and Venereal Diseases (Prevention and Treatment). In: Experience of the Soviet Medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. M.: State Publishing House Of Medical Literature, 1952. Vol. 21VII.]
3. Павлов С. Т. Выдающиеся деятели отечественной медицины. А. Г. Полотебнов. Л.: Государственное издательство медицинской литературы, 1955. 84 с. [Pavlov S. T. Outstanding Figures of Domestic Medicine. A. G. Polotebnov. L.: State Publishing House of Medical Literature, 1955. 84 p.]
4. Гусаков Н. И. История отечественной дерматологии. М.: Авваллон, 2007. 464 с. [Gusakov N. I. History of Domestic Dermatology. M.: Avvallon, 2007. 464 p.]
5. Калью П. И. Очерки истории русской общественной медицины. М.: Медицина, 1965. [Kal'yu P. I. Sketches of History of the Russian Public Medicine. M.: Medicine, 1965.]
6. Прохоров Б. Б. Организация здравоохранения в России в XX веке. В сб.: Россия в окружающем мире: 2001. Аналитический ежегодник. М.: Издательство МНЭПУ, 2001. С. 100–143. [Prokhorov B. B. The Organization of Health Care in Russia in 21 Century. In: Russia in the World Around: 2001. Analytical Year-Book. M.: MNEPU Publishing House, 2001. P. 100–143.]
7. Студницин А. А., Туранов Н. М. Структура и организация работы кожно-венерологического диспансера. М.: Медгиз, 1965. 60 с. [Studnitsin A. A., Turanov N. M. Structure and Organization of Work of a Skin and Venereologic Clinic. M.: Medgiz, 1965. 60 p.]
8. Постановление СНК СССР от 31 октября 1940 г. № 2201 «О сети медицинских научно-исследовательских институтов». [The Resolution of SNK USSR of October 31, 1940 No. 2201 "About Network of Medical Research Institutes".]
9. Постановление Всероссийского Центрального Исполнительного Комитета и Совета Народных Комиссаров РСФСР от 23 февраля 1927 г. № 13 «О мерах борьбы с венерическими болезнями». [The Resolution of the All-Russian Central Executive Committee and Council of People's Commissars of RSFSR of February 23, 1927 No. 13 "About Measures of Fight Against Venereal Diseases".]
10. Инструкция Наркомздрава, Наркомвнудела и Наркомюста РСФСР от 10 мая 1927 г. № 12. [The Instruction of Narkomzdrav, Narkomvnuudel and Narkomyust of RSFSR of May 10, 1927 No. 12.]
11. Декрет Всероссийского Центрального Исполнительного Комитета и Совета Народных Комиссаров РСФСР от 14 декабря 1925 года «Об основах построения нормальной волостной (районной) организации здравоохранения». [The Decree of the All-Russian Central Executive Committee and Council of People's Commissars of RSFSR of December 14, 1925 "About Bases of Creation of the Normal Volost (Regional) Organization of Health Care".]
12. Приказ Московской окружной комиссии по военным делам от 1 ноября 1918 г. № 1296. [Order of the Moscow District Commission on Military Affairs of November 1, 1918 No. 1296.]
13. Павлов С. Т., Рахманов В. А. Задачи и пути дальнейшего развития дерматологии в СССР. В сб.: Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Л.: Медгиз, 1961. С. 21–26. [Pavlov S. T., Rakhmanov V. A. Tasks and ways of further development of dermatology to USSR. In: Works of the Fifth All-Union Congress of Dermatovenerologists. L.: Medgiz, 1961. P. 21–26.]

---

### Информация об авторах

**Анна Алексеевна Кубанова** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Андрей Александрович Мартынов** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: aamart@mail.ru

**Анна Васильевна Власова** — к.м.н., доцент кафедры Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

### Information about the authors

**Anna A. Kubanova** — D.Sci. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Andrey A. Martynov** — D.Sci. (Medicine), Prof., Leading Scientific Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: aamart@mail.ru

**Anna V. Vlasova** — PhD (Medicine), Associate Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33

# Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг.

Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В.

---

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В статье проведен анализ динамики распространенности и заболеваемости населения Российской Федерации болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом, а также по отдельным нозологиям (псориаз, атопический дерматит), за период 2003–2016 гг. Анализ показателей распространенности и заболеваемости проведен также в разрезе федеральных округов и возрастных групп населения.

**Ключевые слова:** распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки, заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки, распространенность атопического дерматита и псориаза, заболеваемость атопическим дерматитом и псориазом, статистическая информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):22–33. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33

---



# The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation in 2003–2016

Anna A. Kubanova, Alexey A. Kubanov, Lidiya E. Melekhina, Elena V. Bogdanova

---

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

The paper presents the analysis of the incidence and prevalence of skin disorders in general and of some skin diseases in Russian Federation in 2003–2016. Age-specific and federal district-specific profile of prevalence and incidence rates is also present.

**Keywords:** incidence and prevalence of skin disorders, incidence and prevalence of atopic dermatitis and psoriasis, statistical data

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. The Assessment of the Incidence of Skin Disorders in Russian Federation in 2003–2016. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):22–33.  
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33

---

■ Политика Правительства Российской Федерации в настоящее время направлена на повышение качества жизни граждан, которое гарантируется в том числе за счет обеспечения современного здравоохранения. В связи с этим были разработаны и введены в действие с 2006 г. приоритетный национальный проект «Здоровье», а с 2014 года — государственная программа «Развитие здравоохранения». Одним из основных направлений развития здравоохранения является повышение доступности и качества специализированной медицинской помощи. На заседании Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 21.03.2017 В. В. Путин назвал главные критерии успеха всех проектов в сфере здравоохранения — это точная и быстрая диагностика, действенное лечение, доброжелательное, человеческое отношение к пациенту, доступность, качество и эффективность лекарственных препаратов.

Кожные патологии, или дерматозы, — это большой ряд приобретенных или наследственных заболеваний. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра они относятся к классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки». По своей значимости и распространенности дерматозы занимают 5-е место среди всех учитываемых нозологий. Среди всех кожных патологий выделяется группа так называемых хронических, тяжелых дерматозов, к ним относятся атопический дерматит, псориаз, экзема и ряд других дерматозов.

Население Российской Федерации получает медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология» в специализированных медицинских организациях — кожно-венерологических диспансерах. Организация их работы осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 15.11.2012 №924н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»».

В 2016 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 8 604 183 случая заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки, в расчете на 100 тыс. населения их число составило 5871. Заболеваемость всего населе-

ния болезнями кожи и подкожной клетчатки составила 4259 на 100 тыс. населения (6 240 955 впервые зарегистрированных заболеваний). Из общего числа зарегистрированных заболеваний на долю детей 0–17 лет приходится 33%, из них на детей 0–14 лет — 27,8%, 15–17 лет — 5,2%. Распространенность кожной патологии среди детей 0–14 лет составила 9583,6, среди подростков 15–17 лет — 11 114,9 и среди взрослого населения — 4681,8 на 100 тыс. населения. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки по данным возрастным категориям была на уровне 7208,0; 7610,4 и 3359,0 на 100 тыс. населения соответственно.

Ретроспективный анализ заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки и их распространенности среди всего населения показал, что до 2006 г. регистрировалось постоянное увеличение данных показателей, однако с 2007 г. наблюдается их постепенное снижение (рис. 1, 2). За последние 10 лет заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки снизилась более чем на 16%, распространенность — всего на 8%, что в 2 раза ниже, чем снижение заболеваемости. На представленных диаграммах видно, что показатель заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в 2016 г. значимо ниже по сравнению с 2003 г., а распространенность снизилась до уровня 2003 г. При сравнении двух графиков можно наблюдать общую тенденцию снижения показателей.

Анализ статистических данных по заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки и их распространенности показал существующую закономерность между двумя этими показателями. Так, в период до 2007 г. прослеживается увеличение обоих показателей, а в 2007–2016 гг. наблюдается обратная тенденция (табл. 1). Следует отметить, что темпы прироста и уменьшения показателей заболеваемости и распространенности были различными. При увеличении данных показателей процент изменения был выше, а при снижении он был ниже. Это требует дополнительного исследования для выяснения причин сложившейся ситуации.

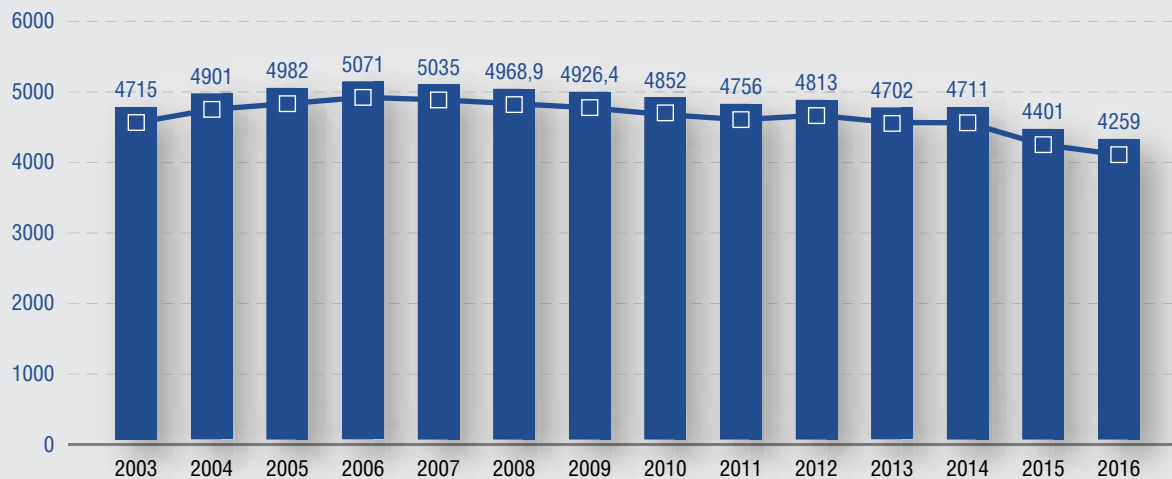


Рис. 1. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2003–2016 гг., на 100 тыс. населения

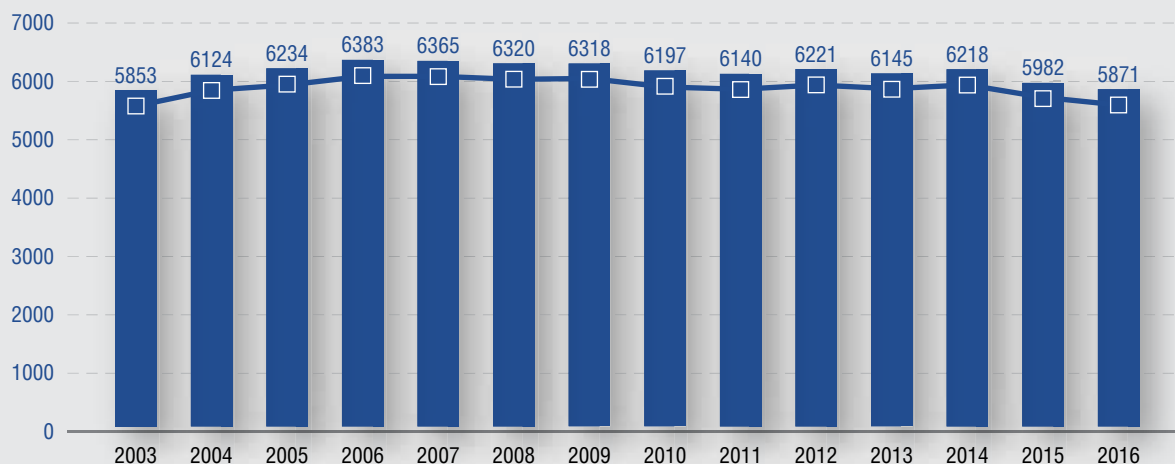


Рис. 2. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2003–2016 гг., на 100 тыс. населения

Таблица 1. Динамика показателей распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки и заболеваемости ими в РФ в 2003–2016 гг.

| Показатель                                 | Год  |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|  | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009  | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
| Заболеваемость (на 100 тыс. населения)     | 4715 | 4901 | 4982 | 5071 | 5035 | 4969 | 4926  | 4852 | 4756 | 4813 | 4702 | 4711 | 4401 | 4259 |
| % изменения                                |      | +3,9 | +1,6 | +1,8 | -0,7 | -1,3 | -0,9  | -1,5 | -2,0 | +1,2 | -2,3 | +0,2 | -6,5 | -3,2 |
| Распространенность (на 100 тыс. населения) | 5853 | 6124 | 6234 | 6383 | 6365 | 6320 | 6318  | 6197 | 6140 | 6221 | 6145 | 6218 | 5982 | 5871 |
| % изменения                                |      | +4,6 | +1,8 | +2,4 | -0,3 | -0,7 | -0,03 | -1,9 | -0,9 | +1,3 | -1,2 | +1,2 | -3,8 | -1,9 |

Несмотря на снижение уровня заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, можно констатировать, что она остается достаточно высокой, и если среди взрослого населения каждый 25-й человек в Российской Федерации страдает от данной патологии, то среди детей — каждый 15-й.

Как уже неоднократно отмечалось, наиболее сложное положение с заболеваемостью кожной патологией и ее распространенностью отмечается в детских возрастных категориях 0–17 лет, особенно среди детей 0–14 лет.

В 2016 г. распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки и заболеваемость ими среди взрос-

лого населения по сравнению с 2003 г. снизились на 5,7 и 12,9% соответственно, среди детей 0–14 лет распространенность уменьшилась на 3%, заболеваемость — на 10,4%.

Обращают на себя внимание заболеваемость и распространенность среди подростковой популяции 15–17 лет, в которой в отличие от других групп населения эти показатели выросли на 13,7 и 29,8% соответственно в 2016 г. по отношению к 2003 г. (табл. 2). Это может свидетельствовать о повышенном внимании к данной группе детей, особенно к юношам со стороны военкоматов, и, соответственно, о своевременном проведении профилактических осмотров.

Таблица 2. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки и их распространенность в РФ в разрезе возрастных категорий в 2003 и 2016 гг.

| Показатель                                 | Взрослые |         | Дети 0–14 лет |         | Подростки 15–17 лет |         |
|--|----------|---------|---------------|---------|---------------------|---------|
|  | 2003 г.  | 2016 г. | 2003 г.       | 2016 г. | 2003 г.             | 2016 г. |
| Распространенность (на 100 тыс. населения) | 4964,5   | 4681,8  | 9882,9        | 9583,6  | 8560,9              | 11114,9 |
| % изменения                                |          | -5,7    |               | -3,0    |                     | +29,8   |
| Заболеваемость (на 100 тыс. населения)     | 3855,9   | 3359,0  | 8046,7        | 7208,0  | 6690,6              | 7610,0  |
| % изменения                                |          | -12,9   |               | -10,4   |                     | +13,7   |

Однако анализ распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки за последние годы выявил отрицательную ее динамику среди всех возрастных категорий и даже среди подростков, несмотря на отмеченное ее возрастание в 2016 г. по сравнению с 2003 г. (рис. 3).



Неоднозначные климатические условия, концентрация промышленных предприятий и ряд других условий, влияющих на заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки, определяют различные ее уровни в федеральных округах. За последнее десятилетие распространенность и заболеваемость в федеральных округах распределились следующим образом. Самый высокий показатель распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки в 2016 г. регистрируется в Северо-Западном федеральном округе и составляет 7503 на 100 тыс. населения, что на 28% выше среднероссийского показателя и на 10% превышает аналогичный показатель 2006 г. для этого округа. Самый низкий показатель отмечается в Южном федеральном округе и находится на уровне 5057 на 100 тыс. населения. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в данном округе на 14% ниже, чем в целом по Российской Федерации. Следует отметить, что в таких округах, как Центральный, Южный, Приволжский и Сибирский, наблюдается снижение показателя распространенности в 2016 г. по отношению к 2006 г. на 5,6; 21,1; 12,0 и 14,6% соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Болезни кожи и подкожной клетчатки по РФ в целом и федеральным округам

| Регион                              | 2006 г.                                    |  | 2016 г.                                    |  | % изменения заболеваемости |
|-------------------------------------|--|--|--|--|----------------------------|
|                                     | Распространенность (на 100 тыс. населения) | Заболеваемость (на 100 тыс. населения) | Распространенность (на 100 тыс. населения) | Заболеваемость (на 100 тыс. населения) |                            |
| Российская Федерация                | 6372                                       | 5071                                   | 5871                                       | 4259                                   | -16,0                      |
| Центральный федеральный округ       | 5694                                       | 4674                                   | 5373                                       | 4140                                   | -11,4                      |
| Северо-Западный федеральный округ   | 6806                                       | 5370                                   | 7503                                       | 5313                                   | -1,0                       |
| Южный федеральный округ             | 6412                                       | 5205                                   | 5057                                       | 3713                                   | -28,7                      |
| Северо-Кавказский федеральный округ | 5028                                       | 3668                                   | 5512                                       | 3597                                   | -1,9                       |
| Приволжский федеральный округ       | 7337                                       | 5769                                   | 6447                                       | 4766                                   | -17,4                      |
| Уральский федеральный округ         | 6483                                       | 5060                                   | 6792                                       | 4678                                   | -7,6                       |
| Сибирский федеральный округ         | 6368                                       | 5059                                   | 5438                                       | 3757                                   | -25,7                      |
| Дальневосточный федеральный округ   | 6036                                       | 5024                                   | 6179                                       | 4367                                   | -13,1                      |

Анализ данных по заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки показал, что во всех федеральных округах данный показатель снизился. Самый высокий процент снижения наблюдается в Южном (-28,7%) и Сибирском (-25,7%) федеральных округах (см. табл. 3). Незменно высокий показатель заболеваемости сохраняется в Северо-Западном федеральном округе, превышая среднероссийский уровень в 1,2 раза и составляя 5313 на 100 тыс. населения. Следует отметить, что в тех округах, где наблюдается наиболее высокий процент снижения заболеваемости, был самый высокий процент сокращения числа кожно-венерологических диспансеров за анализируемый период. В Сибирском федеральном округе их число к 2016 г. сократилось до 25 (в 2006 г. было 39 учреждений), в Южном федеральном округе — до 10 (в 2006 г. — 51 учреждение). Также нельзя не отметить, что это привело к наблюдаемому снижению числа посещений врачей-дерматовенерологов.

Из общего числа болезней кожи и подкожной клетчатки подлежат статистическому учету в формах федерального статистического наблюдения следующие нозологические формы: атопический дерматит, псориаз, артропатический псориаз, локализованная склеродермия и дискоидная красная волчанка. Наиболее часто встречающейся патологией во всех возрастных категориях является атопический дерматит.

#### Атопический дерматит

В 2016 г. распространенность атопического дерматита среди всего населения Российской Федерации составила 439 на 100 тыс. человек, заболеваемость — 203 на 100 тыс. человек. На протяжении периода 2006–2016 гг. прослеживается тенденция к снижению обоих показателей: распространенность сократилась на 8%, заболеваемость — на 21% (рис. 4).



Рис. 4. Динамика распространенности atopического дерматита и заболеваемости им в Российской Федерации (все население) в 2006–2016 гг., на 100 тыс. населения

Самые высокие показатели распространенности atopического дерматита наблюдаются среди детей. В 2016 г. 72% всех зарегистрированных заболеваний atopическим дерматитом приходилось на детей в возрасте 0–17 лет, их число составило 460 751. Сорок один процент зарегистрированных среди детей 0–17 лет заболеваний atopическим дерматитом приходится на детей в возрасте 0–4 лет (рис. 5), а показатель распространенности atopического дерматита среди детей этого возраста достигает 1995 на 100 тыс. соответствующего населения.

Показатель распространенности atopического дерматита среди детей 0–14 лет в 2016 г. составил 1657, показатель заболеваемости — 837 на 100 тыс. детского населения. В детской возрастной группе также прослеживается тенденция к снижению обоих показателей. За период 2006–2016 гг. распространенность atopического дерматита среди детей 0–14 лет снизилась на 11% (с 1853 до 1657 на 100 тыс. детского населения). Снижение заболеваемости детей atopическим дерматитом происходит с 2012 г. и составило 22% (рис. 6).

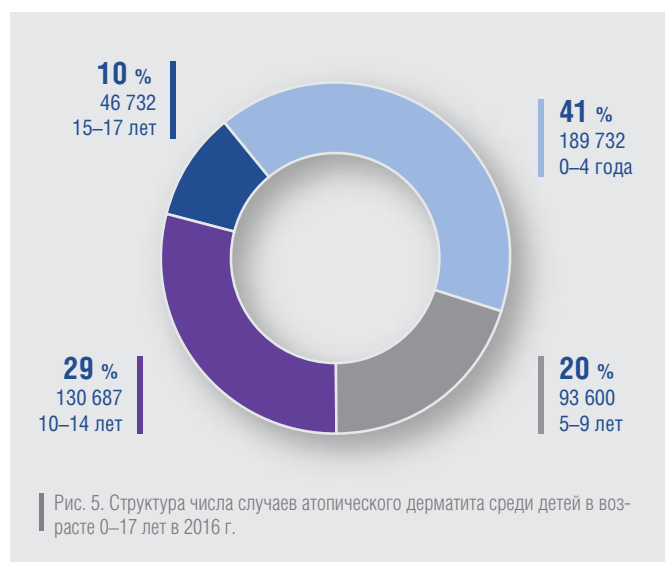


Рис. 5. Структура числа случаев atopического дерматита среди детей в возрасте 0–17 лет в 2016 г.



Рис. 6. Динамика распространенности atopического дерматита и заболеваемости им среди детей в возрасте 0–14 лет в 2006–2016 гг., на 100 тыс. населения

В то же время среди детей в возрасте 15–17 лет показатели распространенности атопического дерматита выраженной динамики не демонстрируют. Распространенность заболевания в этой возрастной группе остается стабильно высокой, не имея на протяжении периода 2006–2016 гг. существенных колебаний. В 2016 г. зарегистрирована

распространенность атопического дерматита среди детей 15–17 лет на уровне 1159 на 100 тыс. населения. Заболеваемость в целом также остается на одном уровне, однако в 2016 г. зарегистрирован минимальный за 11-летний период показатель заболеваемости детей 15–17 лет — 409 на 100 тыс. населения (рис. 7).



Рис. 7. Динамика распространенности атопического дерматита и заболеваемости им среди детей в возрасте 15–17 лет в 2006–2016 гг., на 100 тыс. населения

Максимальные показатели распространенности атопического дерматита и заболеваемости им среди всего населения в 2016 г. зарегистрированы в Северо-Западном федеральном округе (738 и 330 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 8). Во всех субъектах этого округа, за исключением Калининградской и Псковской областей, распространенность атопического дерматита превышает среднероссийский показатель (439 на 100 тыс. населения), а самые высокие показатели распространенности зарегистрированы в г. Санкт-Петербурге (1007 на 100 тыс. населения) и в республике Коми (912 на 100 тыс. населения). Максимальные по округу показатели заболеваемости в 2016 г. зарегистрированы в г. Санкт-

Петербурге (453 на 100 тыс. населения) и в Ненецком автономном округе (452 на 100 тыс. населения).

Самые низкие показатели распространенности атопического дерматита и заболеваемости им зарегистрированы в Центральном (заболеваемость — 124, распространенность — 285 на 100 тыс. населения), Южном (131 и 280 на 100 тыс. населения соответственно) и Северо-Кавказском (160 и 338 на 100 тыс. населения соответственно) федеральных округах (см. рис. 8). Самые низкие показатели распространенности и заболеваемости в Центральном федеральном округе имеет г. Москва (191 и 57 на 100 тыс. населения соответственно).

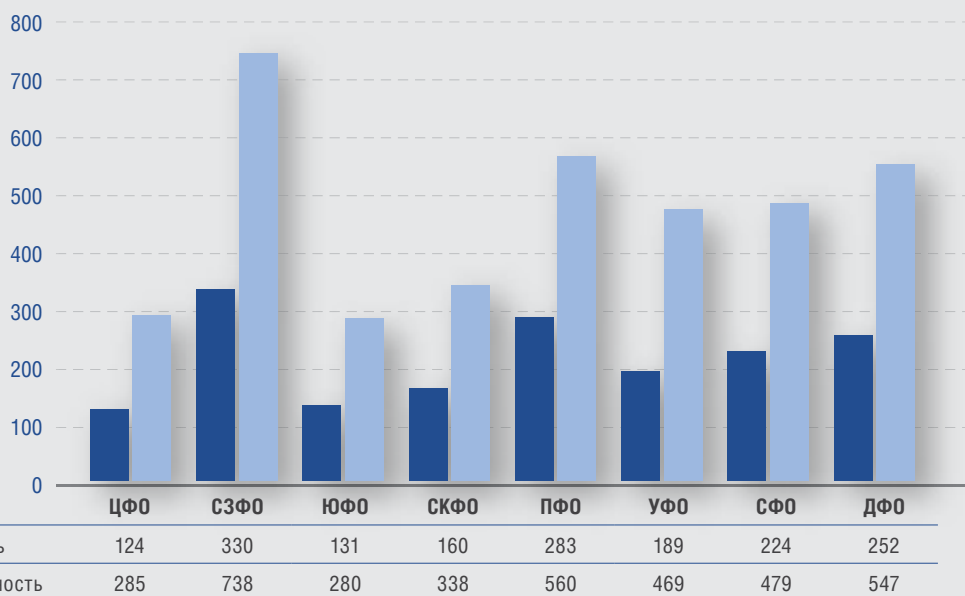
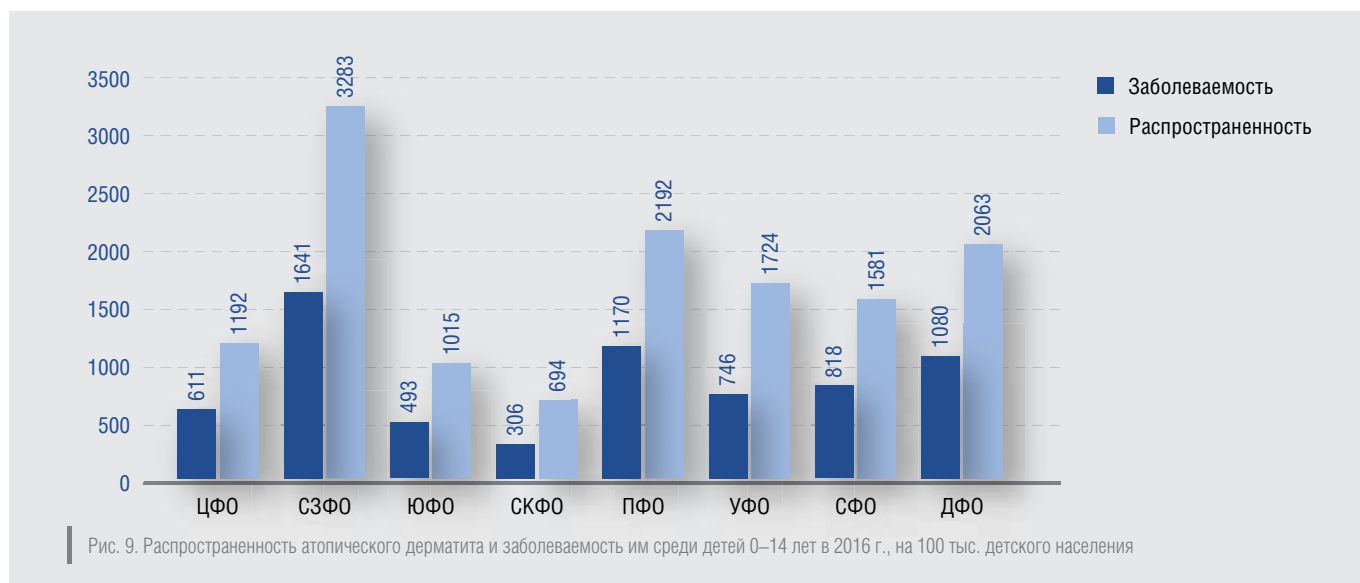


Рис. 8. Распространенность атопического дерматита и заболеваемость в федеральных округах в 2016 г., на 100 тыс. населения

Во всех субъектах Южного федерального округа показатели распространенности atopического дерматита и заболеваемости им ниже аналогичных в целом по Российской Федерации. Максимальный по округу показатель распространенности atopического дерматита зарегистрирован в Республике Калмыкия (409 на 100 тыс. населения), минимальный (112 на 100 тыс. населения) — в Республике Адыгея. Минимальный показатель заболеваемости atopическим дерматитом по округу и по всей стране, который в 8 раз ниже среднероссийского показателя, зарегистрирован в Астраханской области (25,5 на 100 тыс. населения). Среди субъектов Северо-Кавказского федерального округа максимальный показатель распространенности atopического дерматита в 2016 г. зарегистрирован в Карачаево-Черкесской Республике (577 на 100 тыс. населения).

В ранговом распределении федеральных округов по показателям распространенности atopического дерматита и заболеваемости им детей в возрасте 0–14 лет 1-е место также занимает Северо-Западный федеральный округ, 2-е — Приволжский, 3-е — Дальневосточный федеральный округ (рис. 9).

Распространенность atopического дерматита среди детей 0–14 лет Северо-Западного федерального округа достигает 3283, а заболеваемость — 1641 на 100 тыс. детского населения. При этом в г. Санкт-Петербурге в 2016 г. зарегистрированы самые высокие среди субъектов показатели: распространенность atopического дерматита среди детей 0–14 лет равна 5046, заболеваемость — 2669 на 100 тыс. детского населения. Оба показателя более чем в 3 раза превышают аналогичные среднероссийские показатели.



На фоне высокой распространенности atopического дерматита среди населения охват пациентов диспансерным наблюдением на протяжении рассматриваемого периода остается низким, составляя около 36%.

Охват диспансерным наблюдением детей в возрасте 0–14 лет, страдающих atopическим дерматитом, составляет лишь 34,5%, несколько активнее ведется работа среди детей в возрасте 15–17 лет, где охват диспансерным наблюдением в среднем по стране составляет 46%.

### Псориаз

В 2016 г. всего в Российской Федерации было зарегистрировано 344 066 случаев псориаза, соответствующий показатель распространенности составил 234,8 на 100 тыс. населения. Заболеваемость псориазом в 2016 г. составила 65,0 на 100 тыс. населения.

За анализируемый период 2010–2016 гг. распространенность заболевания оставалась на одном уровне, около 220 на 100 тыс. населения, с некоторым приростом показателя в течение последних 2 лет (2015 и 2016 гг.), когда он достиг уровня 235 на 100 тыс. населения (общий прирост за анализируемый период составил 8%). На протяжении 2010–2015 гг. прослеживалась тенденция к снижению заболеваемости населения псориазом (с 69,8 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 62,8 в 2015 г., на 10%), однако в 2016 г. зарегистрированный показатель составил 65,0 на 100 тыс. населения, возратившись к уровню 2014 г. (рис. 10).



Самые высокие возрастные показатели заболеваемости псориазом и его распространенности в Российской Федерации наблюдают в возрастной группе детей 15–17 лет. В 2016 г. распространенность псориаза среди этой группы населения составила 316,6, а заболеваемость им — 95,6 на 100 тыс. соответствующего населения. Аналогичные показатели среди населения в воз-

расте 18 лет и старше составили 266,0 и 72,6 на 100 тыс. населения соответственно. Самые низкие показатели распространенности псориаза и заболеваемости им регистрируют среди детей в возрасте 0–14 лет, в 2016 г. они составили 74,6 и 24,3 на 100 тыс. населения соответственно.

На протяжении рассматриваемого периода выраженной динамики возрастных показателей распространенности псориаза не наблюдается (рис. 11). В то же время прослеживается тенденция к снижению заболеваемости псориазом среди детей 0–17 лет. Снижение заболеваемости среди детей 0–14 лет составило 13% (27,9 в 2010 г., 24,3 на 100 тыс. детского населения — в 2016 г.), среди детей 15–17 лет — 25% (127,2 в 2010 г., 95,6 на 100 тыс. населения — в 2016 г.) (рис. 12).

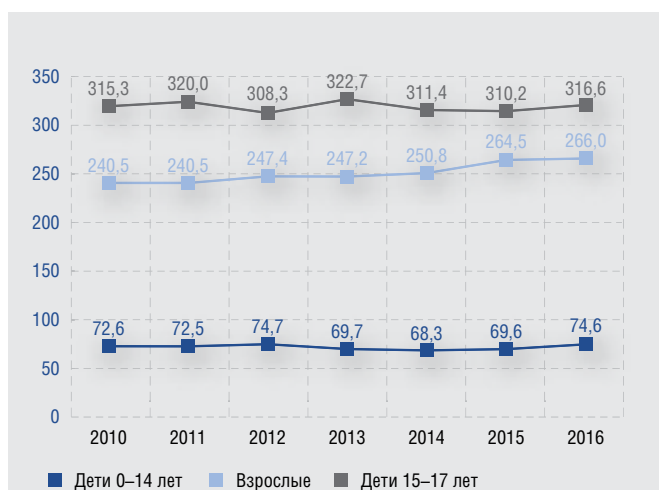


Рис. 11. Динамика распространенности псориаза в различных возрастных группах населения Российской Федерации в 2010–2016 гг., на 100 тыс. соответствующего населения

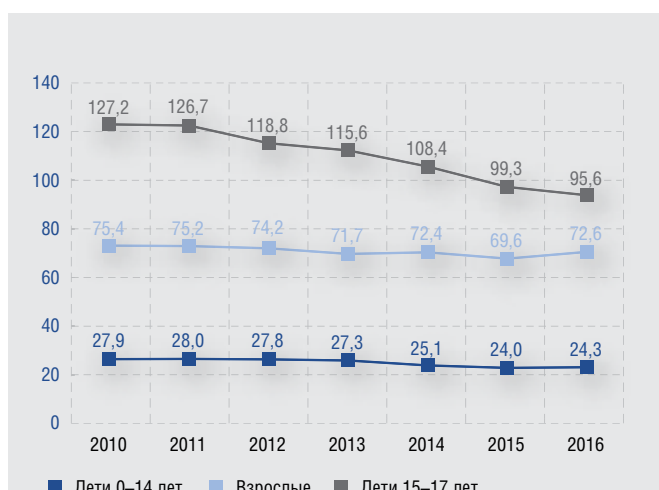


Рис. 12. Динамика заболеваемости псориазом в различных возрастных группах населения Российской Федерации в 2010–2016 гг., на 100 тыс. соответствующего населения

В 2016 г. разброс показателей распространенности псориаза среди населения федеральных округов Российской Федерации составлял от 181,7 на 100 тыс. населе-

ния в Южном федеральном округе до 327,3 на 100 тыс. населения в Дальневосточном федеральном округе. Показатели распространенности псориаза, превышающие среднероссийский (234,8), также зарегистрированы в Северо-Западном (277,3), Северо-Кавказском (282,4), Приволжском (262,7) и Уральском (284,4) федеральных округах (рис. 13).



Рис. 13. Распространенность псориаза в федеральных округах Российской Федерации в 2016 г., на 100 тыс. населения

Минимальные и максимальные показатели распространенности псориаза в возрастной группе населения 15–17 лет в 2016 г. зарегистрированы в тех же федеральных округах, что и для всего населения. Распространенность псориаза была наименьшей в Южном (186,1), наибольшей — в Дальневосточном федеральном округе (447,0) (рис. 14). При этом максимальный и минимальный показатели распространенности псориаза среди субъектов Российской Федерации зарегистрированы в республиках Северо-Кавказского федерального округа: минимальный показатель распространенности псориаза среди детей 15–17 лет составил 42,9 на 100 тыс. населения и зарегистрирован в Чеченской Республике, а максимальный — 809,3 на 100 тыс. населения — в Республике Дагестан.



Рис. 14. Распространенность псориаза среди детей 15–17 лет в федеральных округах в 2016 г., на 100 тыс. населения



Охват диспансерным наблюдением пациентов с псориазом продолжает оставаться недостаточным. В 2016 г. среди всех больных он был на уровне 57%, охват диспансерным наблюдением детей в возрасте 0–14 лет — 64%, 15–17 лет — 58%, взрослых — 56%.

На фоне некоторого прироста (+8%) распространенности псориаза среди всего населения Российской Федерации одновременно наблюдается снижение заболеваемости псориазом (–7%). Снижение заболеваемости псориазом наиболее выражено среди детей в возрасте 15–17 лет, составляя за семилетний период 25%.

### Склеродермия

В 2016 г. в Российской Федерации заболеваемость локализованной склеродермией среди всего населения составила 3,7 на 100 тыс. населения, среди детей 0–14 лет — 1,9 на 100 тыс. детского населения (0–14 лет) и среди подростков — 5,1 на 100 тыс. детей 15–17 лет. Как видно из приведенных данных, наибольший показатель заболеваемости локализованной склеродермией отмечается в детской возрастной группе 15–17 лет и остается практически на одном уровне с незначительными отклонениями за последний пятилетний период (2012 г. — 5,5). Среди всего населения и среди детей 0–14 лет показатели заболеваемости склеродермией сохраняются на одном уровне со статистически малозначимыми изменениями (рис. 15).

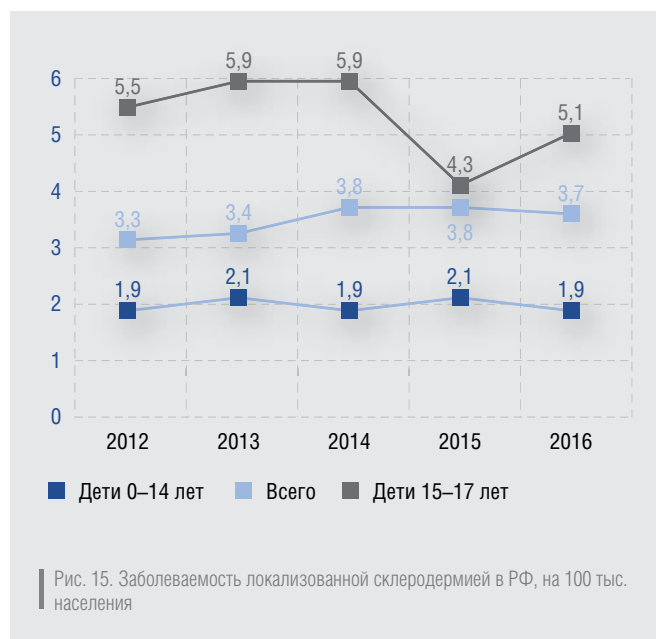


Рис. 15. Заболеваемость локализованной склеродермией в РФ, на 100 тыс. населения

В федеральных округах прослеживается тенденция, аналогичная в целом по Российской Федерации. В 2016 г. показатели заболеваемости локализованной склеродермией среди населения Российской Федерации колебались в диапазоне от 2,3 до 4,7 на 100 тыс. населения (Северо-Кавказский федеральный округ — 2,3; Приволжский федеральный округ — 4,7), среди детей 0–14 лет — от 0,7 до 2,8 (Северо-Кавказский федеральный округ — 0,7; Сибирский федеральный округ — 2,8), среди подростков — от 0,6 до 5,6 (Дальневосточный федеральный округ — 0,6; Приволжский федеральный округ — 5,6).

### Дискоидная красная волчанка

К тяжелым аутоиммунным дерматозам относится заболевание дискоидная красная волчанка. В 2016 г. распространенность данного вида дерматоза и заболеваемость им составили в Российской Федерации 4,9 и 1,1 на 100 тыс. населения соответственно. На протяжении анализируемого периода (2012–2016 гг.) среднее значение показателя распространенности равнялось 5, а заболеваемости — 1 на 100 тыс. населения. Как и локализованная склеродермия, дискоидная красная волчанка встречается во всех возрастных группах.

Распространенность дискоидной красной волчанки и заболеваемость этой патологией среди детей 0–14 лет в 2016 г. составили 0,8 и 0,5 на 100 тыс. населения данного возраста соответственно. Показатели распространенности и заболеваемости в 2016 г. в возрастной группе 0–14 лет увеличились по сравнению с 2012 г. Распространенность возросла на 60% (2012 г. — 0,5; 2016 г. — 0,8), заболеваемость — в 2,5 раза (с 0,2 на 100 тыс. детского населения в 2012 г. до 0,5 в 2016 г.). Число пациентов с впервые диагностированным заболеванием увеличилось с 42 в 2012 г. до 136 в 2016 г.

Распространенность дискоидной красной волчанки и заболеваемость ей среди подростков 15–17 лет за аналогичный исследуемый период остаются в среднем на одном уровне, составляя в 2016 г. 1,6 и 0,5 на 100 тыс. населения в возрасте 15–17 лет соответственно.

В вышеуказанном докладе В. В. Путин особое внимание акцентировал на важнейшем вопросе профилактики и формировании здорового образа жизни, которые в современных условиях приобретают особое значение, и, как отметили участники Совета, должен стать первоочередной государственной задачей.

Важным в профилактической работе является раннее выявление заболеваний и своевременное взятие пациентов с выявленным заболеванием под диспансерное наблюдение.

В 2016 г. в медицинских организациях дерматовенерологического профиля доля состоящих под диспансерным наблюдением пациентов с тяжелой патологией кожи (атопический дерматит, псориаз, дискоидная красная волчанка и локализованная склеродермия), составляла в среднем по данной группе среди взрослых 49,5%, среди подростков — 48,7%, среди детей 0–14 лет — 40,1%. Наиболее низок охват диспансерным наблюдением больных атопическим дерматитом, который составляет лишь 36%, в том числе среди детей 0–14 лет, 15–17 лет и взрослых — 35,0; 46,2 и 35,2% соответственно. Чуть больше половины всех больных псориазом (57%) охвачены диспансерным наблюдением, самый высокий охват зарегистрирован среди детей 0–14 лет (64%). Охват диспансерным наблюдением больных дискоидной красной волчанкой и локализованной склеродермией на конец 2016 г. составил 64 и 69% соответственно. При этом стоит отметить, что под диспансерным наблюдением в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», состоит менее трети (31%) детей в возрасте 0–14 лет с диагнозом дискоидной красной волчанки, и только четверть детей (25%) с впервые в жизни установленным диагнозом взяты под диспансерное наблюдение (табл. 4).

Таблица 4. Охват диспансерным наблюдением пациентов разных возрастных групп с тяжелой патологией кожи в Российской Федерации в 2016 г.

| Нозология                        | Состоит под наблюдением на конец года, % | Взято под наблюдение из числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом на конец года |
|----------------------------------|--|---|
| Среди детей 0–14 лет             |  |   |
| Атопический дерматит             | 35,0                                     | 27,4  |
| Псориаз                          | 63,7                                     | 59,6  |
| Дискоидная красная волчанка      | 30,8                                     | 25,0  |
| Локализованная склеродермия      | 66,7                                     | 62,0  |
| Среди детей 15–17 лет            |  |   |
| Атопический дерматит             | 46,2                                     | 42,0  |
| Псориаз                          | 57,7                                     | 64,4  |
| Дискоидная красная волчанка      | 53,8                                     | 57,0  |
| Локализованная склеродермия      | 58,2                                     | 62,8  |
| Среди взрослых (18 лет и старше) |  |   |
| Атопический дерматит             | 35,2                                     | 20,8  |
| Псориаз                          | 56,0                                     | 36,5  |
| Дискоидная красная волчанка      | 65,0                                     | 52,0  |
| Локализованная склеродермия      | 69,6                                     | 53,9  |

Исходя из представленного материала, можно констатировать, что заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки и их распространенность по-прежнему остаются на достаточно высоком уровне. В дальнейшем требуется улучшение работы в профилактическом направлении. В настоящее время одним из современных и приоритетных направлений для повышения доступности и качества оказания населению ме-

дицинской помощи по профилю «дерматовенерология» является телемедицина. В связи с этим идет ее активное внедрение, которое дает возможность пациентам, проживающим в территориально удаленных районах субъектов Российской Федерации, получать высококвалифицированную медицинскую помощь, а также постоянно повышать квалификацию медицинским работникам на рабочем месте. ■

## Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2011–2016 гг. (статистические материалы). Москва. [Resources and Activities of Medical Organizations of Dermatovenereological Profile. Incidence of Sexually Transmitted Infections, Infectious Skin Diseases and Skin Disorders in 2011–2016 (Statistical Data). Moscow.]

2. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2003–2009 гг. (статистические материалы). Москва. [Resources and Activities of Dermatovenereologic Institutions. Morbidity in 2003–2009 (Statistical Data). Moscow.]

3. Отчетная форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2012–2016 гг. [Report Form of the Federal Statistical Surveillance No. 12 "Information on the Number of Diseases Registered Among Patients Living in the Area of Medical Organization Service" for 2012–2016.]

---

**Информация об авторах**

---

**Анна Алексеевна Кубанова** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Алексей Алексеевич Кубанов** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Лидия Ефимовна Мелехина** — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: stat@cnikvi.ru

**Елена Витальевна Богданова** — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

**Information about the authors**

---

**Anna A. Kubanova** — D.Sci. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Aleksey A. Kubanov** — D.Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Leading Scientific Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Lidiya E. Melekhina** — Senior Scientific Researcher, Science Management Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: stat@cnikvi.ru

**Elena V. Bogdanova** — PhD (Medicine), Senior Scientific Researcher, Science Management Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-34-40

# Молекулярно-биологические методы исследования в лабораторной диагностике лепры: эпидемиологический анализ, генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам

Образцова О. А.

---

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре литературы проведен анализ современного состояния молекулярно-биологических методов исследования *Mycobacterium leprae*. Обсуждаются характеристики и возможности применяемых методов в целях диагностики и эпидемиологического мониторинга возбудителя лепры, а также выявления возможных генетических детерминант антибиотикорезистентности. Представлены современные данные об особенностях генетики данного вида микобактерий, позволяющие заложить основы не только для разработки методов диагностики лепры, но и для их существенного усовершенствования.

Ключевые слова: *Mycobacterium leprae*, SNP, VNTR, полимеразная цепная реакция в реальном времени, ПДРФ-анализ, детерминанты резистентности

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Образцова О. А. Молекулярно-биологические методы исследования в лабораторной диагностике лепры: эпидемиологический анализ, генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):34–40. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-34-40

---

# Molecular-biological Methods of Research in Laboratory Diagnostics of Leprosy: Epidemiological Analysis, Genetic Determinants of Resistance to Antimicrobial Drugs

Ol'ga A. Obraztsova

---

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

The review of literature presents analysis of the current state of molecular biological methods for research of *Mycobacterium leprae*. The characteristics and feasibility of application of the methods in use for diagnostics and epidemiological monitoring of the leprosy pathogen are discussed, as well as identification of possible genetic determinants of antibiotic resistance. The present knowledge is provided of genetic characteristics of mycobacteria of the above type, which enable to lay the foundations for development of methods for leprosy diagnostics, as well as also for their significant improvement.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, SNP, VNTR, real time PCR, RFLP analysis, resistance determinants

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Obraztsova O. A. Molecular-biological Methods of Research in Laboratory Diagnostics of Leprosy: Epidemiological Analysis, Genetic Determinants of Resistance to Antimicrobial Drugs. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):34–40. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-34-40

---

■ Лепра — это хроническое инфекционное заболевание из группы микобактериозов (А30, лепра), возбудителем которого является *Mycobacterium leprae*. Для данного заболевания характерно медленное развитие инфекционного процесса с продолжительным инкубационным периодом (в среднем 3–5 лет, в редких случаях 10–20 лет) и рецидивирующим течением [1]. Инфекция носит системный характер и сопровождается гранулематозными поражениями кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и периферической нервной системы. Несвоевременная диагностика данного заболевания приводит к вовлечению в инфекционный процесс костно-мышечного аппарата, органов зрения и внутренних органов [2].

В 1991 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята резолюция WHA44.9, определяющая основной задачей элиминацию лепры и сведение заболеваемости до уровня 1 случая на 10 тыс. населения [3]. Несмотря на то, что общая заболеваемость в мире снизилась более чем на 90%, все же рано говорить о глобальной ликвидации болезни. Согласно данным ВОЗ и Международной ассоциации лепрологов, ежегодно регистрируется порядка 300 тыс. новых случаев заболевания, 96% из которых зафиксированы в высокоэндемичных регионах (Индия, Индонезия, Бирма, Бразилия, страны Центральной и Южной Африки и т.д.) [4]. По результатам эпидемиологических исследований в Европе, большинство зарегистрированных случаев лепры были выявлены у проживающих там иммигрантов, главным образом из Бразилии, Парагвая и Боливии [5, 6].

Несмотря на то, что Россия относится к низкоэндемичным по лепре странам, тем не менее продолжают регистрироваться единичные спорадические случаи заболевания. Основные эндемические очаги зафиксированы в Нижнем Поволжье и на Северном Кавказе (более 90% всех зарегистрированных больных) [7]. Наибольшее количество случаев заболевания на территории России было зафиксировано в 1960-х гг. — 2505 человек [8]. Внедрение комплекса медицинских и социальных мероприятий (обязательная госпитализация, амбулаторное лечение на местах и т.д.) позволило добиться снижения числа заболевших лепрой с 555 за период 1961–1970 гг. до 30 за период 1991–2010 гг. [9]. Невозможность окончательной элиминации заболевания связывают с межгосударственной миграцией населения, в результате которой происходит завоз лепры иммигрантами из высокоэндемичных регионов.

Необходимо также отметить случаи ошибочной диагностики лепры, вследствие чего около половины вновь выявленных в последние годы больных изначально не были диагностированы и являлись потенциальным источником заражения для окружающих [7]. Подобные случаи могут быть обусловлены низкой встречаемостью заболевания, что приводит к ухудшению качества диагностики медицинскими работниками. Кроме того, классические формы проявления лепры — туберкулоидная и лепроматозная — в настоящее время встречаются крайне редко.

Современная клиническая картина заболевания характеризуется наличием промежуточных, пограничных форм. Так, согласно классификации, предложенной в 1966 г. D. S. Ridley с соавт. [10], выделяют пять основных типов лепры в зависимости от развивающихся клинических проявлений:

- туберкулоидная лепра, ТТ (А30.1);
- пограничная туберкулоидная лепра, ВТ (А30.2);

- пограничная лепра, ВВ (А30.3);
- пограничная лепроматозная лепра, ВЛ (А30.4);
- лепроматозная лепра, ЛЛ (А30.5).

В дальнейшем данная классификация была дополнена еще тремя типами:

- лепра неуточненная (А30.9);
- недифференцированная лепра (А30.0);
- другие формы лепры (А30.8).

В зависимости от типа и числа пораженных областей выделяют:

- олигобациллярную лепру — бактериальный индекс (ВІ) <2+. ВІ определяется как число кислотоустойчивых бацилл, наблюдаемых в поле зрения микроскопа;
- мультибациллярную лепру — ВІ ≥2+.

Таким образом, возникает ситуация, при которой официально ликвидированное заболевание переходит в статус «возвращающейся инфекции». Приоритетной задачей при этом является ранняя диагностика лепры, которая в настоящее время основывается на осмотре кожных покровов, видимых слизистых оболочек, пальпации лимфатических узлов [11]. Подобный осмотр не всегда способен выявить лепру, так как развернутая картина болезни развивается далеко не во всех случаях и зависит от генетических особенностей организма. Бактериоскопическое исследование, которое в настоящее время является базовым лабораторным методом диагностики лепры [12], также не всегда информативно, так как для надежного обнаружения окрашенных *Mycobacterium leprae* требуется наличие по крайней мере 10<sup>4</sup> микроорганизмов на 1 г ткани, что снижает чувствительность обнаружения, особенно у больных с промежуточной или туберкулоидной формой поражения.

В связи с этим возникает необходимость разработки и внедрения новых современных методов диагностики лепрозного процесса, которые стали бы доступными для широкого использования и решали такие задачи, как:

- выявление *Mycobacterium leprae*;
- проведение эпидемиологического мониторинга;
- определение генетических детерминант антибиотикорезистентности.

### Выявление *Mycobacterium leprae*

Применяемые в настоящее время лабораторные подходы, направленные на диагностику, классификацию и контроль за лечением, можно разделить на две основные группы.

1. Классические подходы:

- окрашивание по Цилю–Нильсену, окраска аураминном и метод Kinyoun (модификация окраски по Цилю–Нильсену) — применяются при исследовании соскобов ткани и назальных мазков;
- метод Фите–Фарако (Fite–Faraco) — применяется при исследовании образцов биопсийного материала;
- серологические методы — применяются при определении антител на фенольный гликолипид I (PGLI) и 35-kDa-белок.

Данные подходы обладают высокой чувствительностью (90–100%) у пациентов с лепроматозной лепрой (ВЛ/ЛЛ), однако они малоинформативны в отношении пациентов с диагнозом «туберкулоидная лепра» (ВТ/ТТ).

2. Современные подходы:

- таргетное секвенирование видоспецифичных генов *Mycobacterium leprae*;
- ДНК-микрочипы и анализ полиморфизма длины фрагментов рестрикции ДНК (ПДРФ-анализ) — при-

меняются при молекулярном типировании микобактерий;

- полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени — применяется для прямой детекции фрагментов ДНК *Mycobacterium leprae* и мониторинга антибиотикорезистентности;
- метод ПЦР с обратной транскрипцией — применяется для исследования жизнеспособности микобактерий;
- PCR-SSCP (метод ПЦР, основанный на анализе конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК) — применяется для идентификации мутаций, приводящих к формированию антибиотикорезистентности.

Практически все современные подходы к исследованию лепры основываются на методе ПЦР, в основе которой лежит многократное избирательное копирование анализируемого фрагмента ДНК. Широкое применение ПЦР в исследовании лепры стало возможным благодаря расшифровке генома *Mycobacterium leprae*. В результате сравнительного анализа геномов *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis* были выявлены значительные отличия (табл. 1) [13].

Таблица 1. Сравнительная характеристика геномов *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium tuberculosis*

| Свойства              | <i>Mycobacterium leprae</i> | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Размер генома, п. о.  | 3 268 203                   | 4 411 532                         |
| G+C, %                | 57,79                       | 65,61                             |
| Белок-кодирующие гены | 1604                        | 3959                              |
| Псевдогены            | 1116                        | 6                                 |

Также отличительной чертой *Mycobacterium leprae* является то, что примерно 2% ее генома составляют специфические повторяющиеся последовательности четырех семейств: RLEP (39 копий), REPLEP (15 копий), LEPREP (8 копий) и LEPRPT (5 копий) [14, 15]. Данные последовательности не относятся к белок-кодирующим генам. Однако высокая степень копийности позволяет использовать их в качестве генетических мишеней в диагностических исследованиях. Так, в исследовании R. P. Turankar и соавт. благодаря гену-мишени RLEP удалось обнаружить присутствие микобактерий лепры в 83% кожных скарификатов, 100% проб крови и 36% проб почвы. По итогам проведенных исследований было отмечено, что RLEP показал лучшие результаты среди всех других целевых генов (*groT*, *Sod A* и *16S rPHK*). Было отмечено, что ген-мишень RLEP смог обнаружить наибольшее количество (53%) VI-негативных больных лепрой среди всех целевых генов [16].

В исследовании, проведенном A. N. Martinez и соавт., методом ПЦР обследовали замороженные кожные скарификаты 62 пациентов: 21 больного с мультибациллярной лепрой, 26 — с олигобациллярной лепрой, а также 10 пациентов, страдающих от других дерматологических заболеваний, и 5 здоровых добровольцев. Были получены следующие результаты: чувствительность к Ag 85B составила 66,1%, к *16S rPHK* — 62,9% и к *sodA* — 59,7%. С другой стороны, анализ специфического повторяющего-

ся элемента RLEP оказался наиболее чувствительным — 87,1%. Кроме того, при помощи RLEP удалось обнаружить микобактерии лепры у трех пациентов, первоначально не имевших диагноза лепры. Помимо этого, в четырех других образцах была заподозрена недифференцированная форма лепры, расцененная либо как остаточные явления после лечения заболевания, либо как субклиническое состояние [17].

По другим данным литературы, была обнаружена способность специфического повторяющегося элемента RLEP выявлять ДНК микобактерий лепры у 73% пациентов с бактериальным индексом, равным нулю [18–20].

Возможность применения многокопийного фрагмента RLEP была также подтверждена в исследованиях, выполненных на базе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России. В рамках государственного задания «Разработка медицинского изделия для обследования иностранных граждан и лиц без гражданства» была разработана тест-система в формате ПЦР в реальном времени, использующая в качестве гена-мишени RLEP. Результаты исследования клинического материала от пациентов с диагнозом «лепра» показали, что амплификация многокопийного фрагмента RLEP позволяет существенно повысить чувствительность детекции и выявлять следовые концентрации возбудителя лепры по сравнению с однокопийными генами *Mycobacterium leprae* (*groB*, *MntH*, *16S*).

#### Проведение эпидемиологического мониторинга

Несмотря на то, что лепра является одним из древнейших заболеваний, до сих пор не ясны точные механизмы распространения возбудителя этой инфекции [15]. Вместе с тем возможность своевременной диагностики и, как следствие, назначение соответствующего лечения напрямую зависят от исследования возникновения и распространения штаммов *Mycobacterium leprae*.

В отношении возбудителя лепры молекулярно-эпидемиологический мониторинг заключается в исследовании полиморфизма ДНК *Mycobacterium leprae*. Применяемые при этом системы молекулярного типирования можно разделить на две группы:

- SNP-типирование — в основе метода лежит анализ однонуклеотидных полиморфизмов ДНК (от англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP);
- VNTR-типирование — метод основан на анализе варьирующих по числу tandemных повторов ДНК (от англ. Variable Number of Tandem Repeat, VNTR).

Первая попытка SNP-типирования была осуществлена в 2005 г. M. Monot с соавт. [21]. В результате исследования ~400 различных штаммов из 28 стран было выделено четыре SNP-типа, различающихся между собой по трем однонуклеотидным полиморфизмам. Дальнейшие исследования позволили расширить систему типирования *Mycobacterium leprae*. Так, в работе M. Monot и соавт. 2009 г. при изучении 215 полиморфизмов было показано, что 84 из них позволяют дополнительно разделить штаммы *Mycobacterium leprae* на 16 SNP-типов (1A–4P) и установить корреляцию с их географическим расположением. Предложенная система SNP-типирования успешно применяется при эпидемиологических исследованиях в долгосрочной перспективе, позволяя не только кластеризовать штаммы *Mycobacterium leprae*, но и определить филогенетические связи между группами штаммов [22]. Однако в эпидемиологических исследо-

ваниях региональных популяций возбудителя лепры, отслеживании цепи передачи *Mycobacterium leprae* от человека к человеку данный подход малоинформативен. В случае, когда требуется обеспечить большую дискриминацию штаммов, применяют VNTR-типирование [15, 23]. VNTR — это вариабельные тандемные повторы ДНК, которые используют в качестве генетической мишени во многих молекулярно-эпидемиологических исследованиях. По сравнению с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) VNTR демонстрируют более высокую скорость мутационного процесса, способствуют формированию биогеографического разнообразия и адаптации к новым условиям, в том числе развитию устойчивости к лекарственным препаратам [24]. Тем не менее при проведении эпидемиологического мониторинга *Mycobacterium leprae* рекомендуют использовать комбинированный подход с учетом преимуществ и ограничений обоих методов типирования. Данный подход позволяет получить более детальную характеристику анализируемых штаммов *Mycobacterium leprae* с описанием как филогенетического компонента (SNP-типиро-

вание), так и динамического разветвления региональных популяций (VNTR-типирование) [13, 15].

#### Определение генетических детерминант антибиотикорезистентности

Благодаря стандартизации комплекса лечебных мероприятий удалось добиться стабильного снижения общей заболеваемости лепрой во многих странах [9]. Предпосылки к этому сформировались еще в 1940-х гг., когда был разработан дапсон (4,4-диаминодифенилсульфон) — препарат, останавливающий развитие заболевания за счет нарушения синтеза фолатов в микробных клетках. Однако лечение было многолетним, в некоторых случаях пожизненным, что затрудняло его применение для пациентов. В начале 1960-х гг. был открыт рифампицин, нарушающий синтез РНК в бактериальных клетках [14]. Наряду с клофазимином, ингибирующим транскрипцию микобактериальной ДНК, рифампицин был включен в схему лечения, названную позднее комбинированной лекарственной терапией (КЛТ) и рекомендованную ВОЗ (табл. 2) [25].

Таблица 2. Схема КЛТ лепры, рекомендованная ВОЗ

| Препарат  | Дозировка                              |                                      |                                     |
|---|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
|   | Дети <10 лет                           | Дети 10–14 лет                       | Взрослые                            |
| КЛТ при олигобациллярной форме лепры (длительность лечения 6 месяцев)   |  |                                      |                                     |
| Рифампицин  | 10 мг/кг ежемесячно                    | 450 мг ежемесячно                    | 600 мг ежемесячно                   |
| Дапсон  | 2 мг/кг ежедневно                      | 50 мг ежедневно                      | 100 мг ежедневно                    |
| КЛТ при мультибациллярной форме лепры (длительность лечения 12 месяцев) |  |                                      |                                     |
| Рифампицин  | 10 мг/кг ежемесячно                    | 450 мг ежемесячно                    | 600 мг ежемесячно                   |
| Клофазимин  | 6 мг/кг ежемесячно + 1 мг/кг ежедневно | 150 мг ежемесячно + 50 мг через день | 300 мг ежемесячно + 50 мг ежедневно |
| Дапсон  | 2 мг/кг ежедневно                      | 50 мг ежедневно                      | 100 мг ежедневно                    |

В некоторых случаях применяют альтернативные схемы лечения, включающие офлоксацин (действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, дестабилизируя ДНК и вызывая гибель микобактерии), миноциклин (ингибирует белковый синтез) и кларитромицин (связывается с 50S рибосомальной субъединицей, предотвращая тем самым синтез белка) [14].

Однако существует риск формирования резистентности *Mycobacterium leprae* к применяемым лекарственным препаратам. Состояние резистентности формируется путем изменения нуклеотидной последовательности в ряде генов, в результате чего происходит замена аминокислот в белковой цепи. В настоящее время описаны данные по трем генам *Mycobacterium leprae*, мутации в которых приводят к антибиотикорезистентности:

- ген *folP* — ответственен за формирование устойчивости к дапсону. В результате мутаций происходят замены треонина (ACC) в положении 53 и пролина в положении 55 (CCC);
- ген *groV* — формируется устойчивость к рифампицину. В результате мутаций происходят замены глицина в положении 407 (CAG), аспарагиновой кислоты

в положении 410 (GAT), гистидина в положении 420 (CAC), серина в положении 425 (TCG) и лейцина в положении 427 (CTG);

- ген *gyrA* — формируется устойчивость к офлоксацину. В результате мутаций происходят замены глицина в положении 89 (GGC), аланина в положении 91 (GCA), серина в положении 92 (TCG) и аспарагиновой кислоты в положении 95 (GAC).

С целью мониторинга случаев рецидива после КЛТ ВОЗ в 2009 г. был предложен протокол исследования резистентных штаммов *Mycobacterium leprae*, в основе которого лежит секвенирование фрагментов генов *folP*, *groV* и *gyrA* [26]. Результаты данного исследования позволяют осуществлять эпидемиологический контроль за распространением антибиотикорезистентных штаммов возбудителя лепры на территории стран, высокоэндемичных по этому заболеванию. Помимо секвенирования фрагментов ДНК *Mycobacterium leprae* для выявления детерминант резистентности применяют также ПЦР в реальном времени и ДНК-микрочипы на основе олигонуклеотидных зондов, соответствующих каждой мутации в анализируемых генах [27, 28].



## Заключение

Несмотря на снижение общего уровня заболеваемости лепрой в мире, регистрация новых случаев не позволяет говорить о ее полной элиминации. Бактериоскопическое исследование, применяемое в настоящее время в качестве базового метода диагностики, требует от врача значительного опыта при работе с *Mycobacterium leprae*: данному микроорганизму свойственен полиморфизм, который приводит к изменению не только внешних признаков кислотоустойчивых микобактерий, но и способности воспринимать краски, формированию «нетипичных» форм. В связи с этим особенно актуальным становится развитие и внедрение современных подходов в диагностике лепры. Молекулярно-генетические мето-

ды характеризуются большей чувствительностью. Кроме того, неоспоримыми преимуществами диагностического подхода на основании ПЦР в реальном времени при исследовании образцов соскобов со слизистой оболочки носа являются неинвазивность и простота получения клинического материала, что крайне важно при проведении, например, массовых обследований мигрантов или в случае болезненных ощущений пациента при взятии биопсийного препарата.

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг *Mycobacterium leprae* позволяет не только отследить пути распространения и передачи возбудителя лепры от человека к человеку, но и своевременно выявить мутантные штаммы *Mycobacterium leprae*, позволяя скорректировать тем самым схему лечения. ■

## Литература/References

1. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Skripkin Yu. K., Kubanova A. A., Akimov V. G. Dermal and Venereal Diseases. M.: GEOTAR-Media, 2009.]
2. Дегтярев О. В., Иншина Е. А., Метревели Г. В., Янчевская Е. Ю. Рецидивы лепры. Астраханский медицинский журнал. 2015;10:6–14. [Degtyarev O. V., Inshina E. A., Metreveli G. V., Yanchevskaya E. Yu. The Relapse of Leprosy. Astrakhan Medical Journal. 2015;10:6–14.]
3. WHA44.9: Adoption of Multidrug Therapy for Elimination of Leprosy as a Public Health Problem. 1991.
4. Лепра. Доклад ВОЗ EB 126/41. Пункт 4.21. Сто двадцать шестая сессия ВОЗ, 2010. [Leprosy. WHO Report EB 126/41. P. 4.21. 126<sup>th</sup> session of WHO, 2010.]
5. Aftab H., Nielsen S. D., Bygbjerg C. Leprosy in Denmark 1980–2010: a Review of 15 Cases. BMC Res. Notes. 2016;9(1):1–9.
6. Bret S., Flageul B., Girault P. Y. et al. Epidemiological Survey of Leprosy Conducted in Metropolitan France between 2009 and 2010. Ann. Dermatol. Venereol. 2013;140(5):347–352.
7. Дуйко В. В. Особенности организации противолепрозных мероприятий в России на современном этапе. Проблемы социальной гигиены и история медицины. 2013;(2):31–32. [Duyko V. V. Features of the Organization of Anti-Leprosy Measures in Russia at the Present Stage. Problems of Social Hygiene and the History of Medicine. 2013;(2):31–32.]
8. Дуйко В. В. О противолепрозных мероприятиях в России. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2013;(1):154–157. [Duyko V. V. About Anti-Leprosy Measures in Russia. Bulletin of the N.A. Semashko National Research Institute of Public Health. 2013;(1):154–157.]
9. Ющенко А. А., Урляпова Н. Г., Дуйко В. В. Анализ и прогноз эпидемиологической ситуации по лепре в России. Астрахань, 2002. С. 43. (Yushchenko A. A., Urlyapova N. G., Duyko V. V. Analysis and Forecast of the Leprosy Epidemiological Situation in Russia. Astrakhan, 2002. P. 43.)
10. Ridley D. S., Jopling W. H. Classification of Leprosy According to Immunity. A Five-Group System. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1966;34(3):255–273.
11. Приказ Минздрава СССР от 14.12.1990 № 483 «Об утверждении инструкций по борьбе с лепрой». [The Order of USSR Ministry of Health of 14.12.1990 N 483 "On Approving Instructions for the Fight Against Leprosy".]
12. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С., Иванов О. Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Skripkin Yu. K., Butov Yu. S., Ivanov O. L. Dermatovenereology. National Leadership. M.: GEOTAR-Media, 2013.]
13. Cole S. T., Eiglmeier K., Parkhill J. et al. Massive Gene Decay in the Leprosy Bacillus. Nature. 2001;409(6823):1007–1011.
14. Nunzi E., Massone C. Leprosy. A practical guide. Springer, 2015.
15. Lavania M., Jadhav R., Turankar R. P. et al. Genotyping of *Mycobacterium leprae* Strains from a Region of High Endemic Leprosy Prevalence in India. Infect. Genet. Evol. 2015;36:256–261.
16. Turankar R. P., Pandey S., Lavania M. et al. Comparative Evaluation of PCR Amplification of RLEP, 16S rRNA, rpoT and Sod A Gene Targets for Detection of *M. leprae* DNA from Clinical and Environmental Samples. Int. J. Mycobacteriol. 2015;4(1):54–59.
17. Memon R. A., Hussain R., Raynes J. G. et al. Alterations in Serum Lipids in Lepromatous Leprosy Patients with and without ENL Reactions and Their Relationship to Acute Phase Proteins. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1996;64(2):115–122.
18. Martinez A. N., Ribeiro-Alves M., Sarno E. N., Moraes M. O. Evaluation of qPCR-Based Assays for Leprosy Diagnosis Directly in Clinical Specimens. PLoS Negl. Trop. Dis. 2011;5(10):1–8.
19. Yan W., Xing Y., Yuan L. C. et al. Application of RLEP Real-Time PCR for Detection of *M. leprae* DNA in Paraffin-Embedded Skin Biopsy Specimens for Diagnosis of Paucibacillary Leprosy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2014;90(3):524–529.
20. Yoon K. H., Cho S. N., Lee M. K. et al. Evaluation of Polymerase Chain Reaction Amplification of *Mycobacterium leprae* Specific Repetitive Sequence in Biopsy Specimens from Leprosy Patients. J. Clin. Microbiol. 1993;31(4):895–899.
21. Monot M., Honoré N., Garnier T. et al. On the Origin of Leprosy. Science. 2005;308(5724):1040–1042.
22. Monot M., Honoré N., Garnier T. et al. Comparative Genomic and Phylogeographic Analysis of *Mycobacterium leprae*. Nat. Genet. 2009;41(12):1282–1289.
23. Lima L., Fontes A., Li W. et al. Intrapatient Comparison of *Mycobacterium leprae* by VNTR Analysis in Nasal Secretions and Skin Biopsy in a Brazilian Leprosy Endemic Region. Lepr. Rev. 2016;87(4):486–500.

24. Monot M., Honoré N., Balière C. et al. Are Variable-Number Tandem Repeats Appropriate for Genotyping *Mycobacterium leprae*? J. Clin. Microbiol. 2008;46(7):2291–2297.

25. Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes. Technical Report Series 675. Geneva: World Health Organization, 1982.

26. Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy. World Health Organization, 2009.

27. Matsuoka M., Aye K. S., Kyaw K. et al. A Novel Method for Simple Detection of Mutations Conferring Drug Resistance in *Mycobacterium leprae*, Based on a DNA Microarray, and its Applicability in Developing Countries. J. Med. Microbiol. 2008;57(Pt 10):1213–1219.

28. Ling D. I., Zwerling A. A., Pai M. GenoType MTBDR Assays for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Meta-Analysis. Eur. Respir. J. 2008;32(5):1165–1174.

---

---

### **Информация об авторе**

**Ольга Анатольевна Образцова** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и дерматозов Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: valeeva19@gmail.com

### **Information about the author**

**Ol'ga A. Obratsova** — PhD (biology), Senior Scientific Researcher, Department of Laboratory Diagnostics of STIs and Dermatitis, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: valeeva19@gmail.com

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-41-46

# Гнойный гидраденит. Часть II

Родионов А. Н.<sup>1</sup>, Соболев А. В.<sup>2</sup>, Скрек С. В.<sup>1,3</sup>, Волькенштейн П.<sup>4</sup>, Юновидова А. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

194291, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28

<sup>3</sup> Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна

191123, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24

<sup>4</sup> Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор  
94000, Франция, Кретей, авеню Маршала Латтре де Тассиньи, д. 51

Гнойный гидраденит — хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее 4% населения, причиной которого является неконтролируемый рост клеток волосяного фолликула и апокриновой железы, что приводит к развитию аутоиммунного, а затем септического воспаления. Провоцирующими факторами являются ожирение, курение, формирование апокриновых желез в организме. Многообразие субтипов гнойного гидраденита, различия в прогнозе и течении заболевания, а также необходимость ведения пациентов с данной патологией в хирургическом отделении обуславливают стандартизацию терапевтического алгоритма и объективизацию степени клинического ответа на проводимую терапию с помощью оценочных шкал.

Ключевые слова: **гнойный гидраденит, Notch-путь, Th17-клетки, курение, ожирение**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Родионов А. Н., Соболев А. В., Скрек С. В., Волькенштейн П., Юновидова А. А. Гнойный гидраденит. Часть II. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):41–46. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-41-46

# Purulent Hydradenitis. Part II

Anatoliy N. Rodionov<sup>1</sup>, Alexey V. Sobolev<sup>2</sup>, Sergey V. Skrek<sup>1,3</sup>, Pierre Wolkenstein<sup>4</sup>, Anastasiya A. Yunovidova<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Mycology named after P. N. Kashkin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation Santiago de Cuba str., 1/28, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

<sup>3</sup> The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic Ryleeva str., 24, St. Petersburg, 191123, Russian Federation

<sup>4</sup> Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 51, Créteil, 94000, France

Purulent hydradenitis is a chronic relapsing disease that affects 4% of the population, caused by uncontrolled growth of hair follicle and apocrine gland cells, which leads to the development of autoimmune and then septic inflammation. The provoking factors are obesity, smoking, formation of apocrine glands in the body. The variety of subordinates of Suppurative hydradenitis, differences in the prognosis and course of the disease, as well as the need to manage patients with this pathology in the surgical department, determine the standardization of the therapeutic algorithm and the objectification of the degree of clinical response to the therapy using scoring scales.

**Keywords:** purulent hydradenitis, Notch pathway, Th17 cells, smoking, obesity

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Rodionov A. N., Sobolev A. V., Skrek S. V., Wolkenstein P., Yunovidova A. A. Purulent Hydradenitis. Part II. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):41–46. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-41-46

---

## Введение

Гнойный гидраденит — весьма распространенное хроническое рецидивирующее заболевание, патогенез которого связан с нарушением передачи сигнала между клетками волосяного фолликула и апокриновой железы. Это нарушение пути приводит к неконтролируемому клеточному росту и развитию сначала аутоиммунного, а затем и септического воспаления. Специфическая генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, высокий экономический уровень развития, урбанизация предопределили особый набор триггеров и предикторов в развитии гнойного гидраденита. Биологический прогресс и открытие новых терапевтических возможностей позволили заново взглянуть на проблему врачам различных специальностей, что обусловило необходимость создания стандартизированных методов оценки клинического ответа на проводимую терапию. Оценочные шкалы и их оптимизация являются одной из актуальных проблем мировой дерматологии.

Гнойный гидраденит (син.: инверсные акне, болезнь Вернея, болезнь Вельпо) — хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи и ее придатков, манифестирующее после полового созревания и характери-

зующееся появлением болезненных, глубоких свищевых ходов в крупных складках кожи (определение Дессау) [1].

Уровень превалентности заболевания составляет 4% [2].

Патогенез заболевания связан с поломкой сигнального пути Notch, приводящей к неконтролируемому росту клеток, из-за которого происходит дестабилизация, а затем разрыв стенок волосяного влагалища и апокриновой железы. Последующее формирование роговых кист и гиперпродукция кератина способствуют развитию аутовоспаления и возникновению септического воспаления в дальнейшем [3].

## Факторы риска и коморбидные состояния

Существенное значение в развитии заболевания имеют факторы риска и коморбидные состояния. Первым термином принято обозначать факторы, увеличивающие вероятность развития основного заболевания, в то время как коморбидные расстройства, также имеющие совокупное значение в развитии гнойного гидраденита, — это сопутствующие патологические состояния макроорганизма, не связанные с развитием хронического аутовоспаления, в результате которого и развивается гнойный гидраденит (рис. 1).

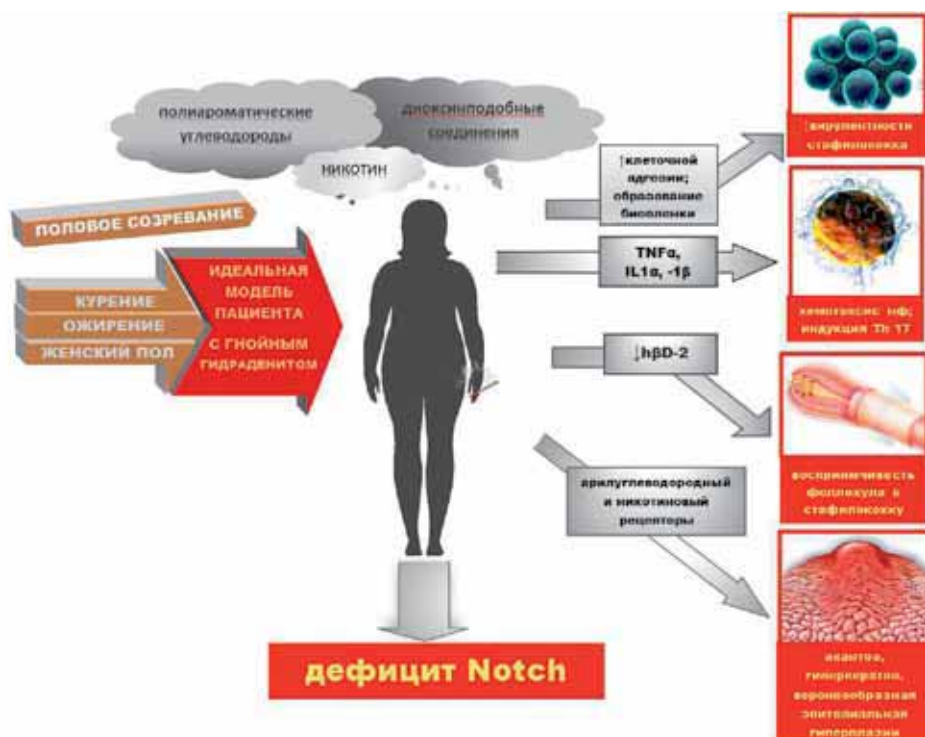


Рис. 1. Никотин, полиароматические углеводороды и диоксиноподобные соединения активируют никотиновые рецепторы ацетилхолина и арилуглеводородные рецепторы кератиноцитов и фибробластов. Табачный дым индуцирует провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , интерлейкины 1 $\alpha$  и 1 $\beta$ , что приводит к хемотаксису нейтрофилов (нФ) и индукции Th17-лимфоцитов. Никотин повышает вирулентность стафилококка путем усиления клеточной адгезии и индукции образования биопленки. В то же время он ингибирует синтез антимикробных пептидов — человеческого  $\beta$ -дефензина-2 (hBD-2), что делает фолликул более восприимчивым к бактериальной инвазии. Сигаретный дым еще больше подавляет сигнализацию aberrантного Notch-рецептора

## Диагностика

Наиболее четкое определение гнойного гидраденита в апреле 2006 г. предложил Дессау, впервые отразив в определении заболевания такие параметры, как локализация поражения, тип морфологических элементов, характеристики течения заболевания с указанием его давности, количества обострений, продолжительности ремиссии [1, 2].

Основными критериями диагностики гнойного гидраденита являются клинические проявления в виде болезненных узлов, часто описываемые как «слепые фурункулы», маркирующие дебют заболевания. К более поздним клиническим проявлениям относятся абсцессы, свищи или так называемые «воспаленные туннели», а также рубцы в виде «моста» и поствоспалительные «надгробные» двойные псевдокомедоны (рис. 2–5). Заболевание

характеризуется истинным полиморфизмом элементов кожной сыпи и носит, как правило, хронический рецидивирующий характер. Диагностически незначимыми являются проявления стафилококковой инфекции, создающие некоторые сложности дифференциального диагноза.



Рис. 2. Рубцы в виде «моста», свищевые ходы в фазе неполной ремиссии характеризуют картину хронического воспаления



Рис. 3. Болезненные узлы, или «слепые фурункулы», являются признаком острой фазы заболевания



Рис. 4. Поствоспалительные двойные «надгробные» псевдокомедоны

Диагностически значимыми являются также элементы в определенных анатомических локализациях (аксиллярная и паховая области, область промежности и ягодиц, складки под молочными железами), детерминированных особенностями некоторых участков кожи и наличием в них апокриновых желез.

Данные анамнеза также должны быть отражены в клиническом уточненном диагнозе, они содержат информацию о количестве рецидивов и продолжительности заболевания. Достоверным подтверждением диагноза гнойного гидраденита являются два рецидива за последние 6 месяцев [4].

К вспомогательным критериям в дополнение к трем основным вышеперечисленным относятся: наличие гнойного гидраденита в анамнезе у родственников; рецидивирующие воспалительные высыпания, такие как фолликулит или открытые комедоны в типичных локализациях; типичные для гнойного гидраденита высыпания в нетипичных локализациях (чаще всего места трения и давления, например в области ношения ремня); наличие сопутствующей патологии — пилонидальной синус или анамнестические сведения о его существовании; отсутствие патогенной биоты в культуральном исследовании отделяемого из очага поражения.

В 2013 г. F. Canoui-Poitrine и соавт. [5] идентифицировали три варианта гнойного гидраденита. По их наблюдениям, внутри нозологической формы кардинальными отличиями между вариантами гнойного гидраденита являлись типы течения, локализация, морфологические элементы кожной сыпи и частота встречаемости. Так, первый тип — аксиллярно-маммарный — выявлялся у 48% больных гнойным гидраденитом и характеризовался гипертрофическими рубцами, в то время как второй тип — фолликулярный — регистрировался у 26% пациентов с гнойным гидраденитом. Наиболее типичными локализациями поражения при фолликулярном типе являлись область молочных желез, аксиллярные области, ушные раковины, область груди и спины, нижние конечности. Морфологическими элементами кожной сыпи при фолликулярном типе гнойного гидраденита были эпидермальные кисты, пилонидальные свищи, комедоны или акнеформные элементы. Ягодичный тип также проявлялся у 26% больных гнойным гидраденитом. Поражения в виде пустул или фолликулярных папул были локализованы только лишь в ягодичной области. В последующем эта классификация была дополнена и заново сформирована в 6 отдельных подтипов гнойного гидраденита:

- регулярный;
- фрикционный фурункулезный;
- рубцующий фолликулярный;
- конглобатный;
- синдромальный;
- эктопический [6].

#### Оценка степени тяжести заболевания

Определение тяжести заболевания является одним из ключевых аспектов успешной терапевтической стратегии, позволяющей добиться высокого качества жизни больных с данной патологией. Кроме этого, стадирование позволяет объективизировать степень клинического ответа и вовремя изменить план лечения, переходя от одной линии терапии к другой.

- *Стадирование по Хёрли.*

Впервые оценку тяжести гнойного гидраденита в 1989 г. предложил Хёрли.

I стадия — образование одного или нескольких абсцессов без свищей и рубцов.

II стадия — рецидивирующие абсцессы с образованием свищей и рубцов, единичные или множественные, а также поражение в нескольких анатомических областях.

III стадия — диффузные или распространенные высыпания, сообщающиеся свищевые ходы на всей площади очага поражения.

Наиболее распространенной является I стадия заболевания по Хёрли, которая регистрируется у 68% больных гнойным гидраденитом, тогда как II стадия отмечается у 28% пациентов с данной патологией. Всего лишь 4% больных гнойным гидраденитом находятся в III стадии заболевания [7].

Удобная и легкая методика стадирования по Хёрли широко распространена в практике врача-дерматолога, однако эта система оценки отнюдь не является оптимальной. Так, например, она не может быть использована в практике хирургического стационара, вовлекающегося в лечебный алгоритм при достижении у пациента ремиссии. Стадирование по Хёрли не отражает характера септического поражения и не позволяет учитывать степень эритемы и количество гнойного отделяемого.

Сама терминология — «стадия», но не «фаза» — исключает проведение анализа согласно этой системе у больных со II и III стадиями заболевания, когда рубцевание является ключевой особенностью. Учитывая, что формирование рубца является необратимым процессом, переход в III стадию является окончательным даже в случае убедительной ремиссии. В свою очередь, иссечение реакционных фолликулов с минимальным гнойным отделяемым (I и II стадии по Хёрли) является прямым показанием к лечению в хирургическом отделении, что создает некоторые противоречия.

Основанная на статистических данных система оценки не позволяет осуществлять контроль эффективности консервативной терапии, так как наличие свищей и рубцов у пациента является прямым показанием для лечения в хирургическом отделении.

Система оценки с использованием лишь трех стадий не является точным инструментом мониторинга в условиях клинических исследований, а также не может регламентировать момент перехода консервативного лечения к хирургическому.

- *Шкала Сарториуса.*

Более детальная оценка степени тяжести гнойного гидраденита была сформирована датским ученым Сарториусом и соавт. [8], в дальнейшем она была модифицирована. Система позволяет точно оценивать количество эле-

ментов кожной сыпи, а также учитывает их характеристики — расстояние между очагами поражения, добавляя дополнительную информативность к III стадии по Хёрли [9].

- *Шкала статистической общей оценки врача (PGA).*

Эта 6-ступенчатая система оценки тяжести гнойного гидраденита была сформирована для использования во II фазе клинических исследований [10].

Степень «чистая» — нет воспалительных или невоспалительных узлов.

Степень «минимальная» — присутствуют единичные невоспалительные узлы.

Степень «умеренная» — менее 5 воспалительных узлов без абсцессов и функционирующих свищей или 1 абсцесс или активный свищ без дополнительных воспалительных узлов.

Степень «средняя» — менее 5 воспалительных узлов или 1 абсцесс, либо активный свищ и 1 или более воспалительных узлов, или от 2 до 5 абсцессов либо свищей и менее 10 воспалительных узлов.

Степень «тяжелая» — от 2 до 5 абсцессов или активных свищей и более 10 воспалительных узлов.

Степень «очень тяжелая» — более 5 абсцессов или дренирующих свищей.

- *Индекс степени тяжести гнойного гидраденита.*

Индекс степени тяжести гнойного гидраденита был создан Керделем и соавт. [11] и является специфической оценкой степени тяжести гнойного гидраденита. В этот индекс включены как объективные характеристики гнойного гидраденита, так и субъективная оценка самого пациента [11, 12].

- *Шкала клинического ответа гнойного гидраденита.*

Совсем недавно была разработана и утверждена одна из самых точных систем оценки тяжести гнойного поражения — клинический ответ гнойного гидраденита (HiSCR) [13]. Она была разработана на основе данных, собранных с помощью шкалы PGA, описанной ранее, и данных II фазы клинического исследования, к которой она была применена [14]. Система отражает степень поражения в виде снижения на 50% и более количества элементов (сумма абсцессов и воспалительных узлов), а также отсутствие факта увеличения абсцессов или свищей (хронические воспалительные высыпания) при гнойном гидрадените по сравнению с исходным уровнем [15].

Таким образом, оценка степени клинического ответа в лечении гнойного гидраденита является одной из актуальных проблем современной дерматологии, которая нуждается в оптимизации и последующем внедрении в повседневную практику врача-дерматолога и хирурга. ■

## Литература/References

1. Kurzen H., Kurokawa I., Jemec G. B. et al. What Causes Hidradenitis Suppurativa? *Exp. Dermatol.* 2008;17(5):455–456.
2. Jemec G. B. The Symptomatology of Hidradenitis Suppurativa in Women. *Br. J. Dermatol.* 1988;119(3):345–350.
3. Melnik B. C., Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 Signalling in Hidradenitis Suppurativa: an Approach to Pathogenesis by Evidence from Translational Biology. *Exp. Dermatol.* 2013;22(3):172–177.
4. Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L. et al. European S1 Guideline for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015;29(4):619–644.
5. Canoui-Poitrine F., Le Thuaut A., Revuz J. E. et al. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(6):1506–1511.
6. Poli F., Wolkenstein P., Revuz J. Back and Face Involvement in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol.* 2010;221(2):137–141.
7. Canoui-Poitrine F., Revuz J. E., Wolkenstein P. et al. Clinical Characteristics of a Series of 302 French Patients with Hidradenitis Suppurativa, with an Analysis of Factors Associated with Disease Severity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61(1):51–57.
8. Sartorius K., Lapins J., Emtestam L., Jemec G. B. Suggestions for Uniform Outcome Variables when Reporting Treatment Effects in Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2003;149(1):211–213.
9. Freysz M., Jemec G. B., Lipsker D. A Systematic Review of Terms Used to Describe Hidradenitis Suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2015;173(5):1298–1300.
10. Kimball A. B., Kerdel F., Adams D. et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: a Parallel Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2012;157(12):846–855.
11. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M. O. et al. Infliximab Therapy for Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: a Randomized,

---



---

### Информация об авторах

**Анатолий Николаевич Родионов** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Алексей Владимирович Соболев** — д.м.н., профессор кафедры Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сергей Владиславович Скрек** — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Пьер Волькенштейн** — заведующий кафедрой, Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор

**Анастасия Александровна Юновидова** — врач-дерматовенеролог Клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна;  
e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

---

### Information about the authors

**Anatoliy N. Rodionov** — D.Sci. (Medicine), Professor of the Department of Dermatovenereology of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation

**Alexey V. Sobolev** — D.Sci. (Medicine), Professor of the Department of the Research Institute of Medical Mycology named after P. N. Kashkin of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation

**Sergey V. Skrek** — PhD (Medicine), Assistant of the Department of Dermatovenereology of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation

**Pierre Wolkenstein** — Head of the Department, Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital

**Anastasiya A. Yunovidova** — Dermatovenereologist of the Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic;  
e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com



DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

# Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение

Дрождина М. Б., Кошкин С. В.

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
610998, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Приведены современные представления о предрасполагающих факторах, особенностях иммунологических изменений, связи с антигенами гистосовместимости HLA, роли циркулирующих аутоантител, цитокинов и хемокинов, матриксных металлопротеиназ и антигенов BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1) в патогенезе буллезного пемфигоида, а также их корреляции со степенью активности патологического процесса. Описаны экспериментальные модели заболевания у животных. Представлены современные препараты и методики для лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** буллезный пемфигоид, иммуногенетическая предрасположенность по системе HLA, циркулирующие аутоантитела, цитокины, хемокины, антигены BP180 и BP230

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Буллезный пемфигоид. Клиника, диагностика и лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):47–52. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

# Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment

Marianna B. Drozhdina, Sergey V. Koshkin

---

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
K. Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russian Federation

The article describes modern views on the predisposing factors, features, immunological changes and link with the histocompatibility antigens HLA, the role of circulating autoantibodies, cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases and BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1), those role in the pathogenesis of the bullous pemphigoid and their correlation with the activity of pathological process in patients with bullous pemphigoid. Described experimental model of the disease in animals, modern medications and methods of treatment of this disease.

**Keywords:** bullous pemphigoid, immunogenetic predisposition in the HLA system, circulating autoantibodies, cytokines, chemokines, matrix metalloproteinases, antigens BP180 and BP230

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Drozhdina M. B., Koshkin S. V. Bullous pemphigoid. Clinic, Diagnosis and Treatment. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):47–52. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-47-52

---

■ Буллезный пемфигоид (БП) (сенильная пузырчатка, парапемфикус, неакантолитическая пузырчатка) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание кожи, характеризующееся появлением субэпидермальных пузырей в результате выработки IgG-аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 (BPAg2) и BP230 (BPAg1)). Впервые заболевание было описано в 1953 г. W.F. Lever [1].

БП встречается одинаково часто у женщин и мужчин, расовая предрасположенность по данному заболеванию не доказана. Болеют чаще пациенты в возрасте 50–70 лет, однако описаны случаи дебюта заболевания и в детском возрасте. Есть сообщения об увеличении числа случаев заболевания БП в детском возрасте [2]. Заболеваемость во Франции и Германии составляет 6,6 случая на 100 тыс. человек в год, в других странах Европы — от 0,7 до 1,3 на 100 тыс. человек в год [3]. В популяционном когортном исследовании в Великобритании заболеваемость БП составила 4,3 случая на 100 тыс. человек в год [3, 4]. В Российской Федерации заболеваемость в 2014 г. составила 1,1 случая на 100 тыс. взрослого населения, распространенность — 2,6 на 100 тыс. взрослого населения. Среди людей в возрасте старше 80 лет заболеваемость БП достигает 15–33 случаев на 100 тыс. соответствующего населения в год [5].

БП слизистых оболочек встречается у 10–25% всех пациентов с данным заболеванием. Пузыри обычно эпителизируются без рубцевания.

В случае отсутствия лечения заболевание может сохраняться в течение месяцев или лет, с периодами спонтанных ремиссий и обострений. Болезнь может завершиться смертельным исходом, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.

В экспериментальной модели на животных БП проще индуцируется у собак [6, 7] и лошадей [8]. Описаны также эксперименты по изучению БП на кошках, мини-пигах и мышах [9–13].

Как и у людей с БП, в сыворотке крови собак с данным заболеванием выявляются IgG-аутоантитела, идентичные тем, которые линейно откладываются в области эпидермальной части базальной мембраны. Аналогичные результаты наблюдались у кошек [14], свиней и лошадей [8] с БП.

IgG-аутоантитела, откладываясь на базальной мембране кожи пациентов с БП, активируют комплемент и медиаторы воспаления. Активация системы комплемента играет важную роль в привлечении воспалительных клеток к зоне базальной мембраны. Благодаря их непосредственному участию высвобождаются протеазы, которые расщепляют десмосомальные белки и приводят к образованию пузырей. Эозинофилы обычно присутствуют в пузырях, что выявляется гистологическим исследованием, хотя их присутствие не является абсолютным диагностическим критерием.

Роль аутоантигенов в патогенезе БП еще не полностью ясна. BPAg1 (BP230) является цитоплазматическим белком, внутриклеточным компонентом десмосом; BPAg2 (BP180, коллаген XVII типа) — трансмембранным коллагеновым белком с внеклеточным доменом [10, 15]. Эти антигены являются компонентами полудесмосом, представляющих собой комплексы адгезии, поддерживающие эпителиально-стромальное соединение в клетках многослойного плоского эпителия.

Проведенные в 2006 г. исследования аутореактивных Т- и В-клеток у 35 пациентов с острым началом БП показали, что процент Т- и В-клеточной реактивности у этих пациентов гораздо выше против BPAg2, чем против BPAg1. Авторы исследования предположили, что более заметную роль в развитии БП играют BPAg2 [16].

Сообщается, что сывороточные уровни аутоантител против BPAg2 коррелируют с активностью заболевания в некоторых исследованиях [17, 18]. Хотя BPAg2 был определен как основной антиген, связанный с БП, в 2005 г. были выявлены аутоантитела к интегину альфа-6 [19] и ламинину-5 [20] — двум другим компонентам базальной мембраны у больных с БП.

Влияние цитокинов и хемокинов на патогенез БП также было изучено в ряде исследований. В коже пациентов с БП были выявлены интерлейкин-16, основной хемотаксический фактор, отвечающий за активацию CD4+ Т-хелперов в коже. Значительно более высокие уровни интерлейкина-16 были обнаружены в сыворотках крови и содержимом пузырей пациентов с БП по сравнению со здоровыми испытуемыми. Эти данные, основанные на изучении 39 пациентов с БП, позволили предположить роль интерлейкина-16 в его развитии [21].

В другом исследовании приняли участие 27 пациентов с БП. В результате исследования сывороточных уровней монокинов, индуцированных  $\sigma$ -интерфероном (Th1-тип хемокина), и сывороточных уровней CCL17 и CCL22 (Th2-тип хемокина) было выявлено их значительное увеличение у пациентов с БП по сравнению со здоровыми испытуемыми [22].

Уровни матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9 и ММП-13) были также значительно увеличены в поврежденной БП коже по сравнению со здоровой кожей. Эти данные могут свидетельствовать о роли матриксных металлопротеиназ в дебюте БП [23].

Были получены интересные данные о развитии БП после применения адалимумаба для лечения псориаза, в связи с чем поднимается вопрос о том, могут ли биопрепараты играть определенную роль в индукции заболевания или возможно предположить ассоциацию БП с псориазом [24]. Подобного рода ассоциация уже была доказана в результате генетических исследований и выявления единого мутантного гена у пациентов с эпидермолитическим ихтиозом и эритрокератодермией симметричной Готтрона. В результате выявления мутантного гена было доказано, что эритрокератодермия симметричная Готтрона является разновидностью эпидермолитического ихтиоза, а не самостоятельным заболеванием [25].

Описаны многочисленные случаи сочетания БП с паранеопластическими процессами (карциномой губы, злокачественными новообразованиями молочных желез и желудочно-кишечного тракта) [26, 27]. Интересно отметить, что выявление и удаление злокачественного новообразования вызывает регресс высыпаний БП.

Некоторые аллели второго класса главного комплекса гистосовместимости более распространены у больных БП, чем в общей популяции. У европеоидов достоверная связь обнаружена с аллелем DQB1\*0301, в то время как увеличенную частоту аллелей DRB1\*04, DRB1\*1101 и DQB1\*0302 наблюдали у больных японцев [28].

Несмотря на то, что общепринятой классификации БП не существует, клинические проявления принято систематизировать в следующие формы:

- генерализованная буллезная — представлена распространенными напряженными пузырями, возникающими на любом участке кожных покровов, преимущественно поражающими сгибательные поверхности конечностей;
- везикулярная — встречается реже, чем генерализованная буллезная форма; проявляется небольшими группами напряженных пузырей, часто расположенных на уртикарном или эритематозном фоне;
- вегетирующая — встречается очень редко, представлена вегетирующими бляшками в области крупных складок, таких как подмышечные впадины, паховая область, под молочными железами у тучных пациентов;
- эритродермическая — встречается также крайне редко, может напоминать псориаз, генерализованный атопический дерматит или другие заболевания кожи, характеризующиеся эксфолиативной эритродермией;
- уртикарная — у некоторых пациентов с БП может присутствовать в виде мономорфной сыпи, без появления пузырей, у ряда пациентов впоследствии волдыри преобразуются в буллезную сыпь;
- узловатая — встречается крайне редко, имеет другое название — узловатый пемфигоид. Эта форма может внешне напоминать узловатую чесотку;
- акральная форма заболевания, как правило, дебютирует в детстве, зачастую провоцируется вакцинацией, преимущественно появляется на ладонях, подошвах и лице [29].

Клиника типичных проявлений БП включает в себя две фазы [30].

1. Предпузырная (небуллезная) фаза. Кожные проявления БП могут быть полиморфны. В данной фазе заболевания признаки и симптомы часто неспецифичны — от умеренного и сильного зуда до появления экзематозных и/или уртикарных высыпаний, которые могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. Эти неспецифические кожные симптомы могут оставаться единственными признаками заболевания.

2. Пузырная (буллезная) фаза. Характеризуется развитием пузырей на визуально здоровой или гиперемизированной коже вместе с уртикарными или инфильтрированными узелками и бляшками. Эти пузыри напряженные, до 1–4 см в диаметре, содержат прозрачную серозную жидкость и могут сохраняться в течение нескольких дней, оставляя эрозированные или покрытые корками участки. Преимущественно поражаются сгибательные поверхности конечностей.

Диагноз БП выставляется на основании следующих методов:

- патогистологический анализ. Взятие материала производится в краевой зоне пузыря. Диагноз основывается на обнаружении субэпидермальных пузырей, воспалительного инфильтрата из полиморфных клеток с преобладанием эозинофилов, тучных клеток и базофилов, которые особенно хорошо визуализируются на ранних стадиях заболевания. Кроме того, гистологическая картина бы-

вает представлена эозинофильным и/или нейтрофильным спонгиозом;

- прямая иммунофлюоресценция. Взятие материала производится со здоровой кожи, в непосредственной близости от высыпаний. Выявляются линейные скопления иммуноглобулинов класса G вдоль базальной мембраны;
- непрямая иммунофлюоресценция. Исследованию подвергается сыворотка крови, выявляются циркулирующие IgG-аутоантитела, которые идентичны IgG, обнаруживаемым со стороны эпидермиса на базальной мембране кожи;
- иммуноферментный анализ для определения циркулирующих IgG-антител к ВРАg1 или ВРАg2;
- иммуноблот, позволяющий выявлять циркулирующие IgG-антитела к 180 или 230-kDa.

Как и при других аутоиммунных буллезных заболеваниях, целями терапии при БП являются:

- уменьшение образования пузырей;
- способствование заживлению эрозий;
- определение минимальной поддерживающей дозы препарата, необходимого для контроля за заболеванием.

Наиболее часто используемыми препаратами для терапии БП являются средства с противовоспалительным действием (кортикостероиды, тетрациклины, дапсон) и иммуносупрессоры (азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклофосфамид) [31, 32]. В последние 15 лет для лечения данного заболевания стали активно применять биологические препараты. Высокая эффективность ритуксимаба, а также его комбинации с внутривенными иммуноглобулинами была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [33–36]. Для лечения БП были использованы и другие биологические препараты: дали положительные результаты схемы лечения с одновременным назначением омализумаба и кортикостероидов. Эта схема позволила резко снизить дозу кортикостероидных гормонов и обеспечила стойкий эффект в более короткие сроки [37].

Большинству пациентов, страдающих БП, требуется терапия в течение 6–60 месяцев, после чего заболевание зачастую переходит в состояние длительной ремиссии. Часть пациентов вынуждены принимать терапию в течение многих лет.

Большинство летальных исходов, связанных с БП, возникают вторично в результате побочного воздействия препаратов, используемых в лечении. Например, пациенты с БП находятся в группе повышенного риска сопутствующих состояний, таких как гипертония, сахарный диабет, тромбозы, сердечно-сосудистые, неврологические и нейродегенеративные заболевания [38–43]. Лечение БП базисными препаратами может усугубить течение этих заболеваний.

Представленный обзор литературы демонстрирует современные возможности диагностики и лечения БП, практикуемые в других странах, и диктует необходимость обсуждения и внесения корректировок в стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с БП. ■

## Литература/References

1. Chan K., Ho H., Kralj E. et al. Bullous Pemphigoid: a 7-Year Survey on 75 Chinese Patients in Hong Kong. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol.* 2006;14(2):71–74.
2. Gajic-Veljcic M., Nikolic M., Medenica L. Juvenile Bullous Pemphigoid: the Presentation and Follow-Up of Six Cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010;24(1):69–72.
3. Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid. British Association of Dermatologists, 2012.
4. Langan S. M., Smeeth L., Hubbard R. et al. Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris — Incidence and Mortality in the UK: Population Based Cohort Study. *BMJ.* 2008;337:a180.
5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. [Federal Clinical Recommendations. *Dermatovenerology of 2015: Skin Diseases. Sexually Transmitted Infections.* 5th ed., revised and enlarged. M.: Business Express, 2016.]
6. Iwasaki T., Olivry T., Lapiere J. C. et al. Canine Bullous Pemphigoid (BP): Identification of the 180-kd Canine BP Antigen by Circulating Autoantibodies. *Vet. Pathol.* 1995;32(4):387–393.
7. Xu L., O'Toole E. A., Olivry T. et al. Molecular Cloning of Canine Bullous Pemphigoid Antigen 2 cDNA and Immunomapping of NC16A Domain by Canine Bullous Pemphigoid Autoantibodies. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000;1500(1):97–107.
8. Olivry T., Borrillo A. K., Xu L. et al. Equine Bullous Pemphigoid IgG Autoantibodies Target Linear Epitopes in the NC16A Ectodomain of Collagen XVII (BP180, BPAG2). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2000;73(1):45–52.
9. Olivry T., Mirsky M. L., Singleton W. et al. A Spontaneously Arising Porcine Model of Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.* 2000;292(1):37–45.
10. Chen R., Ning G., Zhao M. L. et al. Mast Cells Play a Key Role in Neutrophil Recruitment in Experimental Bullous Pemphigoid. *J. Clin. Invest.* 2001;108(8):1151–1158.
11. Hall R. P. 3rd, Murray J. C., McCord M. M. et al. Rabbits Immunized with a Peptide Encoded for by the 230-kD Bullous Pemphigoid Antigen cDNA Develop an Enhanced Inflammatory Response to UVB Irradiation: a Potential Animal Model for Bullous Pemphigoid. *J. Invest. Dermatol.* 1993;101(1):9–14.
12. Liu Z., Giudice G. J., Swartz S. J. et al. The Role of Complement in Experimental Bullous Pemphigoid. *J. Clin. Invest.* 1995;95(4):1539–1544.
13. Ujije H., Shibaki A., Nishie W. et al. A Novel Active Mouse Model for Bullous Pemphigoid Targeting Humanized Pathogenic Antigen. *J. Immunol.* 2010;184(4):2166–2174.
14. Olivry T., Chan L. S., Xu L. et al. Novel Feline Autoimmune Blistering Disease Resembling Bullous Pemphigoid in Humans: IgG Autoantibodies Target the NC16A Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/BPAG2). *Vet. Pathol.* 1999;36(4):328–335.
15. Iwata H., Kamio N., Aoyama Y. et al. IgG from Patients with Bullous Pemphigoid Depletes Cultured Keratinocytes of the 180-kDa Bullous Pemphigoid Antigen (Type XVII Collagen) and Weakens Cell Attachment. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(4):919–926.
16. Sitaru C., Schmidt E., Petermann S. et al. Autoantibodies to Bullous Pemphigoid Antigen 180 Induce Dermal-Epidermal Separation in Cryosections of Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 2002;118(4):664–671.
17. Schmidt E., Obe K., Brocker E. B., Zillikens D. Serum Levels of Autoantibodies to BP180 Correlate with Disease Activity in Patients with Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2000;136(2):174–178.
18. Zhou X. P., Liu B., Xu Q. et al. Serum Levels of Immunoglobulins G1 and G4 Targeting the Non-Collagenous 16A Domain of BP180 Reflect Bullous Pemphigoid Activity and Predict Bad Prognosis. *J. Dermatol.* 2016;43(2):141–148.
19. Kiss M., Perenyi A., Marczinovits I. et al. Autoantibodies to Human Alpha6 Integrin in Patients with Bullous Pemphigoid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1051:104–110.
20. Bekou V., Thoma-Uszynski S., Wendler O. et al. Detection of Laminin 5-Specific Auto-Antibodies in Mucous Membrane and Bullous Pemphigoid Sera by ELISA. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124(4):732–740.
21. Frezzolini A., Cianchini G., Ruffelli M. et al. Interleukin-16 Expression and Release in Bullous Pemphigoid. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;137(3):595–600.
22. Echigo T., Hasegawa M., Shimada Y. et al. Both Th1 and Th2 Chemokines are Elevated in Sera of Patients with Autoimmune Blistering Diseases. *Arch. Dermatol. Res.* 2006;298(1):38–45.
23. Niimi Y., Pawankar R., Kawana S. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-2, Matrix Metalloproteinase-9 and Matrix Metalloproteinase-13 in Lesional Skin of Bullous Pemphigoid. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006;139(2):104–113.
24. Stausbol-Gron B., Deleuran M., Sommer Hansen E., Kragballe K. Development of Bullous Pemphigoid During Treatment of Psoriasis with Adalimumab. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009;34(7):e285–e286.
25. Eskin-Schwartz M., Drozhina M., Sarig O. et al. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(6):440–444.
26. Wong S. S., Rajakulendran S., Chow E. Bullous Pemphigoid Associated with Carcinoma of the Rectum. *J. Hong Kong Geriatr. Soc.* 1996;7(1):14–17.
27. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(2):69–90.
28. Григорьев Д. В. Буллезный пемфигоид Лёвера. *PMЖ.* 2014;(8):598. [Grigor'ev D. V. Lever Bullous pemphigoid. 2014;(8):598.]
29. Waisbourd-Zinman O., Ben-Amitai D., Cohen A. D. et al. Bullous Pemphigoid in Infancy: Clinical and Epidemiologic Characteristics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(1):41–48.
30. Terra J. B., Potze W. J., Jonkman M. F. Whole Body Application of a Potent Topical Corticosteroid for Bullous Pemphigoid. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(6):712–718.
31. Gual A., Iranzo P., Mascaró J. M. Jr. Treatment of Bullous Pemphigoid with Low-Dose Oral Cyclophosphamide: a Case Series of 20 Patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(6):814–818.
32. Iwata Y., Komura K., Koderia M. et al. Correlation of IgE Autoantibody to BP180 with a Severe Form of Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2008;144(1):41–48.
33. Morrison L. H. Therapy of Refractory Pemphigus Vulgaris with Monoclonal Anti-CD20 Antibody (Rituximab). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(5):817–819.
34. Ahmed A. R., Spigelman Z., Cavacini L. A., Posner M. R. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Rituximab and Intravenous Immune Globulin. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(17):1772–1779.
35. Dupuy A., Viguier M., Bedane C. et al. Treatment of Refractory Pemphigus Vulgaris with Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody). *Arch. Dermatol.* 2004;140(1):91–96.
36. Reguiai Z., Tchen T., Perceau G., Bernard P. Efficacy of Rituximab in a Case of Refractory Bullous Pemphigoid. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2009;136(5):431–434.
37. Balakirski G., Alkhateeb A., Merk H. F. et al. Successful Treatment of Bullous Pemphigoid with Omalizumab as Corticosteroid-Sparing Agent: Report of Two Cases and Review of Literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30(10):1778–1782.
38. Cugno M., Marzano A. V., Bucciarelli P. et al. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Bullous Pemphigoid. The INVENTEP (INcidence of VENous ThromboEmbolism in bullous Pemphigoid) Study. *Thromb. Haemost.* 2016;115(1):193–199.

39. Langan S. M., Groves R. W., West J. The Relationship Between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: a Population-Based Case-Control Study. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131(3):631–636.

40. Taghipour K., Chi C. C., Bhogal B. et al. Immunopathological Characteristics of Patients with Bullous Pemphigoid and Neurological Disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014;28(5):569–573.

41. Jedlickova H., Hlubinka M., Pavlik T. et al. Bullous Pemphigoid and Internal Diseases — A Case-Control Study. *Eur. J. Dermatol.* 2010;20(1):96–101.

42. Bernard P., Reguiat Z., Tancrede-Bohin E. et al. Risk Factors for Relapse in Patients with Bullous Pemphigoid in Clinical Remission: a Multi-center, Prospective, Cohort Study. *Arch. Dermatol.* 2009;145(5):537–542.

43. Barrick B. J., Ida C. M., Laniosz V. et al. Bullous Pemphigoid, Neurodegenerative Disease, and Hippocampal BP180 Expression: A Retrospective Postmortem Neuropathologic Study. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(10):2090–2092.

### **Информация об авторах**

**Марианна Борисовна Дрождина** — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: drozhdina@yandex.ru

**Сергей Владимирович Кошкин** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: koshkin\_serger@mail.ru

### **Information about the authors**

**Marianna B. Drozhdina** — D.Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drozhdina@yandex.ru

**Sergey V. Koshkin** — D.Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: koshkin\_serger@mail.ru

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-53-59

# Ультразвуковые паттерны доброкачественных образований кожи

Бизунова М. А.<sup>1</sup>, Криницына Ю. М.<sup>1-3</sup>, Олимпченко В. В.<sup>2</sup>, Недвигина Е. С.<sup>2</sup>, Таганов А. В.<sup>1</sup>, Сергеева И. Г.<sup>1</sup><sup>1</sup> Новосибирский государственный университет

630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

<sup>2</sup> Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер

630027, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Объединения, д. 35

<sup>3</sup> Институт молекулярной патологии и патоморфологии

630117, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Цель: выявить ультразвуковые характеристики эпителиальных, дермальных и сосудистых доброкачественных образований кожи.

Материалы и методы. Проведено ультразвуковое исследование 50 себорейных кератом, 50 акрохордонов и 30 гемангиом, имеющих однозначную клиническую и дерматоскопическую картину, не требующих дифференциальной диагностики. Для сравнительной оценки ультразвуковой толщины и плотности кожи был введен коэффициент соотношения показателей сканограммы в области образования по отношению к показателям на прилегающем здоровом участке кожи.

Результаты. На сканограммах себорейного кератоза визуализировались образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, с неравномерно утолщенным, гиперэхогенным эпидермисом, в котором встречали гипозоногенные участки округлой формы. Под эпидермисом определяли гипозоногенную акустическую тень. На сканограммах акрохордонов визуализировались образования на узком основании, расположенные над поверхностью кожи. В области образований определяли прерывистый контур эпидермиса с преимущественно гиперэхогенными участками. В пределах образований структура дермы неоднородна с чередованием нормозоногенных и гипозоногенных участков. Под образованием на уровне поверхности кожи определяется эпидермис, приближающийся по структуре к эпидермису здоровой кожи, под которым визуализируется гипозоногенная зона, являющаяся акустической тенью. На сканограммах гемангиом визуализировались образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, с четким латеральным отграничением от окружающих тканей. В области образований эпидермис неравномерно утолщен по сравнению со здоровой кожей, визуализируются гиперэхогенные участки округлой формы. В дерме определяли неравномерно гипозоногенные области неправильной формы.

Заключение. Все рассмотренные образования отличаются от здоровой кожи увеличением толщины эпидермиса и дермы, а также усилением общей эхоплотности эпидермиса и уменьшением эхоплотности дермы. Введение в практику коэффициента соотношения позволяет количественно оценить данные изменения. При этом каждое образование имеет своеобразную ультразвуковую характеристику, позволяющую использовать паттерн-анализ для проведения дифференциальной диагностики между эпителиальными, дермальными и сосудистыми формами доброкачественных образований кожи.

Ключевые слова: **ультразвуковое исследование кожи, неинвазивные методы диагностики, новообразования кожи, себорейный кератоз, акрохордон, гемангиома**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Бизунова М. А., Криницына Ю. М., Олимпченко В. В., Недвигина Е. С., Таганов А. В., Сергеева И. Г. Ультразвуковые паттерны доброкачественных образований кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):53–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-53-59

# Ultrasonic Patterns of Benign Skin Formations

Margarita A. Bizunova<sup>1</sup>, Yuliya M. Krinitsyna<sup>1-3</sup>, Viktoriya V. Onipchenko<sup>2</sup>, Ekaterina S. Nedvigina<sup>2</sup>, Alexey V. Taganov<sup>1</sup>, Irina G. Sergeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State University  
Pirogova str., 1, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk Regional Dermatovenerologic Dispensary  
Ob'edineniya str., 35, Novosibirsk, 630027, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Molecular Pathology and Patomorfology  
Timakova str., 2, Novosibirsk, 630117, Russian Federation

**Objective:** to reveal ultrasonic features of epithelial, dermal and vascular benign skin formations.

**Materials and methods.** An ultrasonic study of 50 acantholytic nevi, 50 acrochordons and 30 hemangiomas, which have an unambiguous clinical and dermatoscopic pattern and do not require differential diagnosis, was carried out. For the comparative evaluation of ultrasonic thickness and density of skin the ratio of scan indices in the lesion area relative to the indices in the adjacent healthy area of the skin was introduced.

**Results.** On the scans of acantholytic nevus the formations that rose above the skin surface, with a non-uniform thickened, hyperechoic epidermis were visualized, in which hypoechoic round-shaped patches occur. A hypoechoic acoustic shadow was determined under the epidermis. On the scans of acrochordons the formations on a narrow base, which were located above the skin surface were visualized. In the region of formations, a discontinuous contour of epidermis with predominantly hyperechogenic areas was determined. Within the formations, the structure of the dermis is heterogeneous with the alternation of normoechoic and hypoechoic areas. Beneath the formation an epidermis structurally similar to the healthy skin epidermis is determined on the level of skin surface under which hypoechoic zone is visualized, which is an acoustic shadow. On the scans of hemangiomas the formations were visualized that rose above the skin surface, with a distinct lateral delimitation from the surrounding tissues. In the area of formations, the epidermis is non-uniformly thickened than healthy skin, hyperechoic round-shaped areas are visualized. Non-uniformly hypoechoic irregularly-shaped regions were determined in the dermis.

**Conclusion.** All examined formations differ from healthy skin by increasing the thickness of the epidermis and dermis, as well as strengthening the overall acoustic solidity of the epidermis and decreasing the acoustic solidity of the dermis. The introduction of the ratio into practice makes it possible to quantify these changes. Moreover, each formation has a peculiar ultrasonic characteristic, allowing the use of pattern analysis for differential diagnosis between epithelial, dermal and vascular forms of benign skin formations.

**Keywords:** ultrasonography of skin, non-invasive diagnostic methods, skin neoformations, acantholytic nevus, acrochordon, hemangioma

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Bizunova M. A., Krinitsyna Yu. M., Onipchenko V. V., Nedvigina E. S., Taganov A. V., Sergeeva I. G. Ultrasonic Patterns of Benign Skin Formations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):53–59. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-53-59



## Введение

Введение в практику врача-дерматолога современных неинвазивных методов диагностики привело к необходимости формирования алгоритмов обследования и оценки полученных результатов. В настоящее время метод ультразвуковой диагностики кожи не является отработанным для большинства клинических ситуаций и носит вспомогательный характер [1]. При этом ультразвуковая картина кожи отображает не только размеры и форму изучаемого участка ткани, но и его внутреннюю структуру, позволяя дифференцировать морфологические изменения эпидермиса и дермы, в связи с чем важное значение имеет выделение ультразвуковых характеристик образований, соответствующих различным составным частям кожи.

Ряд новообразований кожи имеет четкую клиническую и морфологическую характеристику и может выступать в качестве модели изменений в эпидермисе, дерме или сосудистых структурах. Это дает возможность однозначно оценить их ультразвуковые особенности. Гистологическая картина себорейного кератоза (акантоотический тип) представлена резким утолщением эпидермиса и интраэпителиальными кератиновыми кистами при незначительной выраженности папилломатоза, что позволяет использовать его в качестве модели изменения в эпидермисе, в результате полученная ультразвуковая картина представляет собой визуализацию эпителиальных изменений. Акрохордон (фиброэпителиальный полип, мягкая фиброма) гистологически характеризуется

папилломатозом с незначительными межсосочковыми разрастаниями эпителия и может выступать в качестве ультразвуковой модели изменений в дерме. Гистологическая картина гемангиом представлена сосудистыми лакунами различного диаметра, что позволяет применять их в качестве модели сосудистых изменений [2–4]. Корреляция между гистологическим и ультразвуковым изображением достигается при использовании датчиков с частотой 20, 75 и 100 МГц [5].

Цель исследования — выявить ультразвуковые характеристики эпителиальных, дермальных и сосудистых доброкачественных образований кожи.

## Материалы и методы

Методом случайной выборки среди пациентов, обратившихся на прием к дерматологу по поводу новообразований кожи, были отобраны 65 больных в возрасте от 18 до 75 лет. Проводили осмотр кожных покровов с выявлением доброкачественных образований кожи. Для подтверждения клинического диагноза выполняли обследование с помощью дерматоскопа Heine Delta 20, использовали дерматоскопический алгоритм отличия меланоцитарных образований кожи от немеланоцитарных, определяли основные дерматоскопические признаки. Было проведено ультразвуковое исследование 50 себорейных кератом, 50 акрохордонов и 30 гемангиом диаметром более 2 мм, имеющих однозначную клиническую и дерматоскопическую картину и не требующих дальнейшей дифференциальной диагностики (рис. 1).



Рис. 1. Клиническая картина себорейного кератоза (а), акрохордона (б) и гемангиомы (в); дерматоскопическая картина себорейного кератоза (г), акрохордона (д) и гемангиомы (е)

Клинически себорейный кератоз был представлен овальными папулами или бляшками от светло-коричневого до черного цвета с гиперкератозом на поверхности. При дерматоскопии отмечали милиоподобные кисты, комедоноподобные отверстия, церебриформные структуры и структуры по типу отпечатка пальца.

Акрохордоны клинически были представлены образованиями округлой формы, мягкой консистенции, расположенными на узком основании. Поверхность образований неровная, от телесного до темно-коричневого цвета. При дерматоскопии визуализировались папилломатозные структуры и сосуды в виде запятых.

Клинически гемангиомы в стадии пролиферации представляли собой овальной или круглой формы папулы от розового до фиолетового цвета. При дерматоскопии визуализировались сосудистые лакуны.

Ультразвуковое сканирование образований проводили на аппарате Skinscanner DUB TPM с датчиком с частотой 75 МГц. Глубина сканирования составляла 4 мм, разрешающая способность — 21 мкм. На В-сканах изображений визуализировали эпидермис и дерму. Определяли характерные ультразвуковые особенности структуры образований. Толщину и эхогенность каждого визуализируемого слоя кожи рассчитывали в диалоговом окне “Measure” в автоматическом режиме после выделения области образования.

Различия в диапазоне значений показателей толщины и эхоплотности слоев кожи затрудняли объективное сравнение полученных результатов между собой (табл. 1). В связи с этим для сравнительной оценки ультразвуковой толщины и плотности кожи был введен коэффициент соотношения (КС):

$$КС = \frac{\text{показатели сканограммы в области образования}}{\text{показатели сканограммы на прилегающем здоровом участке кожи}}$$

КС здоровой кожи принимали за 1. В соответствии с предложенным методом описания сканограмм КС, определяемый выше 1, демонстрировал повышенные толщину и эхоплотность образования, КС ниже 1 — меньшие эхоплотность и толщину образования, чем у окружающей кожи.

Таблица 1. Диапазон показателей сканограммы в области образований

| Область исследования              | Толщина эпидермиса, мкм | Плотность эпидермиса, ед. | Толщина дермы, мкм | Плотность дермы, ед. |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| Себорейный кератоз                | 98–305                  | 59–205                    | 1121–2883          | 2–14                 |
| Прилегающий участок здоровой кожи | 47–186                  | 21–144                    | 1004–2531          | 5–40                 |
| Акрохордон                        | 82–289                  | 47–212                    | 977–3070           | 2–20                 |
| Прилегающий участок здоровой кожи | 48–147                  | 23–147                    | 641–2016           | 3–43                 |
| Гемангиома                        | 66–207                  | 39–147                    | 1367–2352          | 3–13                 |
| Прилегающий участок здоровой кожи | 50–108                  | 32–131                    | 1199–1988          | 5–22                 |

### Результаты

На сканограммах себорейного кератоза (рис. 2) визуализировались образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, с неравномерно утолщенным, гиперэхогенным по сравнению со здоровой кожей эпидермисом, в котором встречали гипозэхогенные участки округлой формы. Под эпидермисом определяли гипозэхогенную область на всю глубину дермы, отчетливее выраженную в области утолщения эпидермиса, представляющую собой акустическую тень (табл. 2).

На сканограммах акрохордонов (рис. 3) визуализировались образования на узком основании, расположенные над поверхностью кожи. В области образований определяли прерывистый контур эпидермиса с преимущественно гиперэхогенными участками. В пределах образований структура дермы неоднородна, с чередованием участков, сопоставимых по эхоплотности с окружающей здоровой кожей, и гипозэхогенных областей. Под образованием на уровне поверхности кожи определяется эпидермис, приближающийся по структуре к эпидермису здоровой кожи, под которым визуализируется гипозэхогенная зона, являющаяся акустической тенью (см. табл. 2).

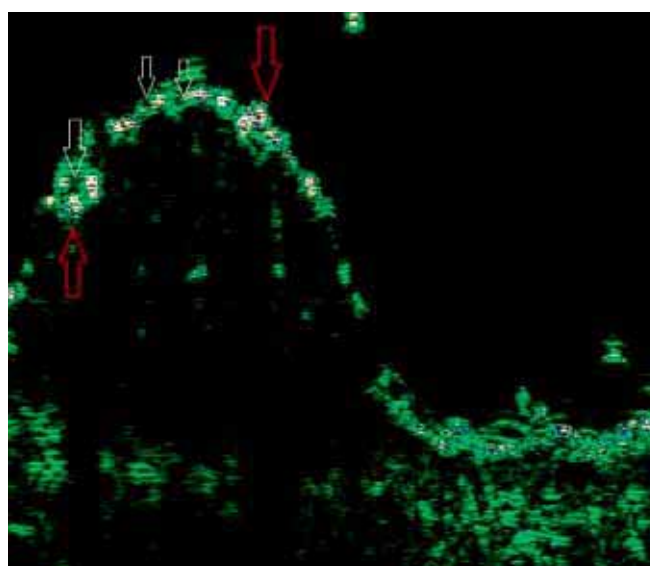


Рис. 2. Ультразвуковая картина себорейного кератоза: неравномерно утолщенный, гиперэхогенный эпидермис (красные стрелки) с гипозэхогенными участками округлой формы (белые стрелки)

Таблица 2. Сравнительная характеристика ультразвуковых паттернов доброкачественных образований кожи

| Паттерн      | Составная часть кожи              |  |                                   |
|--------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
|              | Эпидермис                         | Дерма                                    | Сосуды                            |
|              | Себорейный кератоз                | Акрохордон                               | Гемангиома                        |
| Расположение | Возвышается над поверхностью кожи | На узком основании над поверхностью кожи | Возвышается над поверхностью кожи |
| Контур       | Ровный                            | Прерывистый                              | Ровный                            |
| Толщина      | ↑                                 | ↑  | ↑                                 |
| Эхоплотность | ↑                                 | N/↑                                      | N/↑                               |
| Включения    | Гипозоногенные                    | Гиперэхогенные                           | Гиперэхогенные                    |
| Толщина      | ↑                                 | ↑  | ↑                                 |
| Эхоплотность | ↑                                 | N/↑                                      | N/↑                               |
| Структура    | Однородная                        | Неоднородная                             | Неоднородная                      |

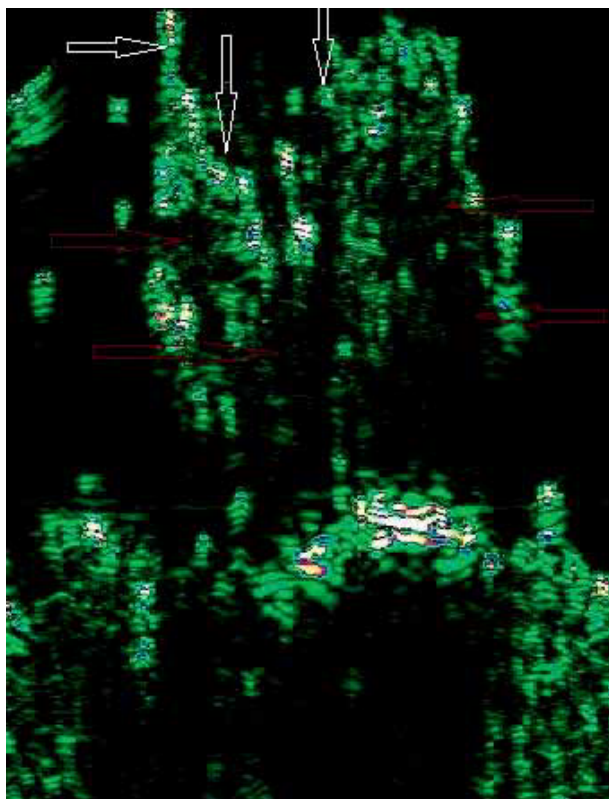


Рис. 3. Ультразвуковая картина акрохордона: контур эпидермиса прерывистый, с преимущественно гиперэхогенными участками (белые стрелки); структура дермы неоднородна, с чередованием нормозоногенных и гипозоногенных областей (красные стрелки)

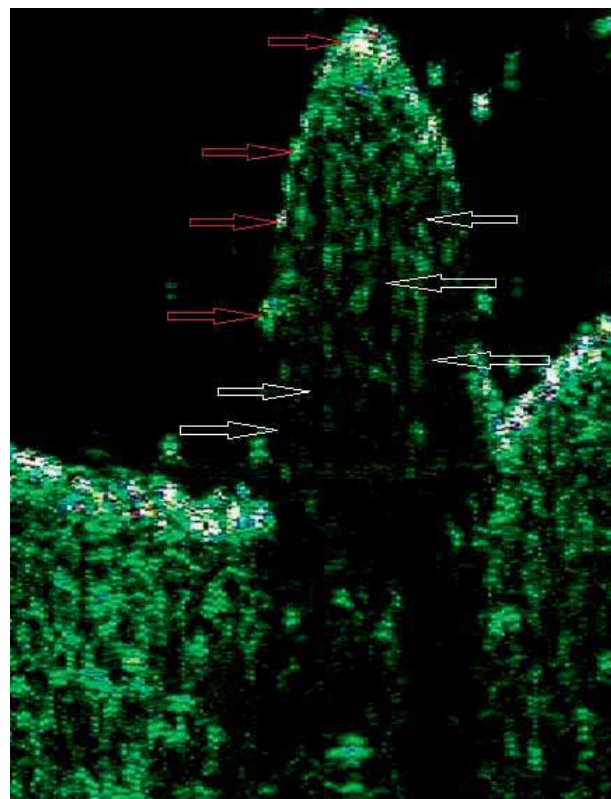


Рис. 4. Ультразвуковая картина гемангиомы: эпидермис неравномерно утолщен, определяются гиперэхогенные участки округлой формы (красные стрелки); в дерме определяются гипозоногенные области неправильной формы (белые стрелки) — зоны расширенных сосудистых структур

На сканограммах гемангиом (рис. 4) визуализировались образования, возвышающиеся над поверхностью кожи, с четким латеральным отграничением от окружающих тканей. В области образований эпидермис неравномерно утолщен по сравнению со здоровой кожей, визуализируются гиперэхогенные участки округлой формы. В дерме определяли неравномерно гипозоногенные области неправильной формы (см. табл. 2).

При ультразвуковом исследовании всех образований кожи был получен диапазон показателей тол-

щины и эхоплотности эпидермиса и дермы. Значительная вариабельность показателей затрудняла сравнение результатов между собой. Однако использование КС позволило отобразить среднюю эхоплотность и толщину эпидермиса и дермы, и, с учетом чередования разных участков в пределах одного слоя кожи, все образования отличались увеличением толщины эпидермиса и дермы, а также усилением эхоплотности эпидермиса и уменьшением эхоплотности дермы (рис. 5).

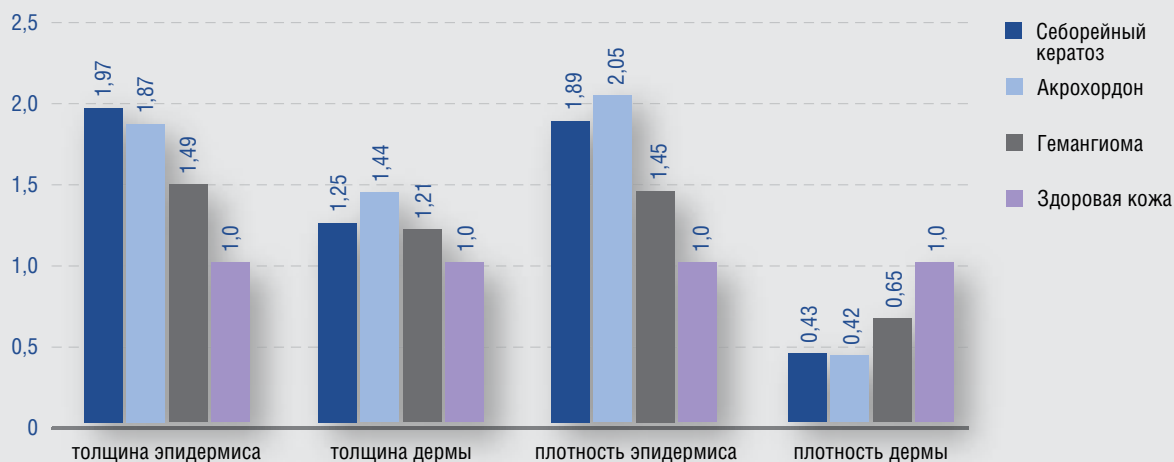


Рис. 5. Характеристика коэффициента соотношения ультразвуковой толщины и плотности кожи образований по отношению к здоровым участкам кожи

### Обсуждение

При ультразвуковом исследовании кожи себорейный кератоз определяется преимущественно как гипозоногенные образования с патогномичной субэпидермальной акустической тенью [3, 6, 7]. Внутри эпидермиса выявляются структуры, соответствующие милиоподобным кистам [8]. Нами было показано, что при себорейном кератозе толщина эпидермиса в  $1,97 \pm 0,45$  раза выше, чем в области окружающей здоровой ткани, и эпидермис отличается повышенной эхоплотностью ( $1,89 \pm 0,54$ ), однако в нем встречаются гипозоногенные участки округлой формы, соответствующие дерматоскопическому расположению милиоподобных кист. Субэпидермально определяли гипозоногенную область, отчетливее выраженную в области утолщения эпидермиса, представляющую собой акустическую тень.

Акрохордоны представляют собой гипозоногенные образования с четким отграничением от окружающих тканей, неровной мелкобугристой поверхностью, неравномерно утолщенным эпидермисом и гипозоногенной дермой [9]. По данным нашего исследования, акрохордон представлен образованием на узком основании, расположенным над поверхностью кожи, под образованием определяется эпидермис, приближающийся по структуре к эпидермису здоровой кожи, под которым визуализируется гипозоногенная акустическая тень. В области образования контур эпидермиса прерывистый, с неравномерно утолщенными ( $1,82 \pm 0,47$ ) преимущественно гиперэхогенными ( $2,05 \pm 0,67$ ) участками; структура дермы неоднородна, с чередованием нормозоногенных и гипозоногенных областей ( $0,42 \pm 0,15$ ).

Ультразвуковое исследование гемангиомы характеризуется неправильной формы неравномерно неоднородными скоплениями причудливо переплетенных сосудов различного калибра в утолщенной и уплотненной жировой клетчатке [3, 10]. В наше исследование включали гемангиомы в стадии пролиферации, так как морфологическая картина гемангиом меняется в зависимости от стадии развития [11]. Гемангиома представляла собой возвышающееся над поверхностью кожи, четко отграниченное от окружающих тканей образование, эхоплотность дермы которого неравномерно снижена ( $0,65 \pm 0,13$ ) за счет гипозоногенных зон неправильной формы, образованных вследствие увеличения количества мелких кровеносных сосудов.

### Заключение

Таким образом, все рассмотренные образования отличаются от здоровой кожи увеличением толщины эпидермиса и дермы, а также усилением общей эхоплотности эпидермиса и уменьшением эхоплотности дермы. Введение в практику коэффициента соотношения позволяет количественно оценить данные изменения. При этом каждое образование имеет своеобразную ультразвуковую характеристику, позволяющую использовать паттерн-анализ для проведения дифференциальной диагностики между эпителиальными, дермальными и сосудистыми формами доброкачественных образований кожи. ■

## Литература/References

1. Kleinerman R., Whang T. B., Bard R. L., Marmur E. S. Ultrasound in Dermatology: Principles and Applications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;67(3):478–487.
2. Левер У. Ф. Гистопатология кожи. М.: Медгиз, 1958. [Lever W. F. *Histopathology of the Skin*. M.: Medgiz, 1958.]
3. Korting H. C. *Ultrasound in Dermatology: An Atlas*. Blackwell Science, 1999.
4. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. [Tsvetkova G. M., Mordovtseva V. V., Vavilov A. M., Mordovtsev V. N. *Pathomorphology of Skin Diseases*. M.: Medicine, 2003.]
5. Jasaitiene D., Valiukeviciene S., Linkeviciute G. et al. Principles of High Frequency Ultrasonography for Investigation of Skin Pathology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011;25(4):375–382.
6. Вендиктова Д. Ю. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования кожи. Смоленский медицинский альманах 2016;(1):53–56. [Venidiktova D. Yu. *Diagnostic Possibilities of Complex Ultrasound Examination of the Skin*. Smolensk Medical Almanac. 2016;(1):53–56.]
7. Dummer W., Blaheta H. J., Bastian B. C. et al. Preoperative Characterization of Pigmented Skin Lesions by Epiluminescence Microscopy and High-Frequency Ultrasound. *Arch. Dermatol.* 1995;131(3):279–285.
8. Turnbull D. H., Starkoski B. G., Harasiewicz K. A. et al. A 40–100 MHz B-Scan Ultrasound Backscatter Microscope for Skin Imaging. *Ultrasound Med. Biol.* 1994;21(1):79–88.
9. Bezugly A. High Frequency Ultrasound Study of Skin Tumors in Dermatological and Aesthetic Practice. *Med. Ultrason.* 2015;17(4):541–544.
10. Федорова И. В., Фролова И. Г., Чойнзонов Е. Л., Величко С. А. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике доброкачественных внеорганных опухолей мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2005;(2):8–12. [Fedorova I. V., Frolova I. G., Choinzonov E. L., Velichko S. A. *Complex Ultrasound Investigation in the Diagnosis of Benign Extraorganic Tumors of Soft Tissues*. Siberian Oncological Journal. 2005;(2):8–12.]
11. Дубенский В. В. Этиология, патогенез и морфология ювенильных гемангиом. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;17(4):8–12. [Dubenskiy V. V. *Etiology, Pathogenesis and Morphology of Juvenile Hemangiomas*. Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases. 2014;17(4):8–12.]

---

### Информация об авторах

**Маргарита Анатольевна Бизунова** — ассистент Центра постдипломного медицинского образования Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета; e-mail: bizunovam@gmail.com

**Юлия Михайловна Криницына** — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета, заведующая лабораторией дерматопатологии Института молекулярной патологии и патоморфологии

**Виктория Викторовна Онипченко** — главный дерматовенеролог Новосибирской области и Сибирского федерального округа, главный врач Новосибирского областного клинического кожно-венерологического диспансера

**Екатерина Сергеевна Недвигина** — врач-дерматовенеролог Новосибирского областного клинического кожно-венерологического диспансера

**Алексей Викторович Таганов** — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета

**Ирина Геннадьевна Сергеева** — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета

---

### Information about the authors

**Margarita A. Bizunova** — Research Assistant, Centre for Postgraduate Medical Education, Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; e-mail: bizunovam@gmail.com

**Yuliya M. Krinicyna** — D.Sci. (Medicine), Prof., Department of Fundamental Medicine, Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Head of the Dermatopathology Laboratory, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology

**Viktoriya V. Onipchenko** — Chief Dermatovenereologist of the Novosibirsk Region and Siberian Federal District, Chief Doctor of the Novosibirsk Regional Clinical Dispensary of Skin and Venereal Diseases

**Ekaterina S. Nedvigina** — Dermatovenereologist, Novosibirsk Regional Clinical Dispensary of Skin and Venereal Diseases

**Alexey V. Taganov** — D.Sci. (Medicine), Prof., Department of Fundamental Medicine, Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University

**Irina G. Sergeeva** — D.Sci. (Medicine), Prof., Department of Fundamental Medicine, Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-60-66

# Анализ биологических свойств клеток меланомы на разных этапах опухолевой прогрессии и метастазирования

Палкина Н. В., Комина А. В., Аксененко М. Б., Рукша Т. Г.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Цель: анализ опухолевой гетерогенности биологических свойств клеток метастазов меланомы кожи на основе применения биометрических методов оценки популяций клеток, находящихся на различных этапах канцерогенеза, с целью расширения представления об опухолевой гетерогенности и клинической значимости этого феномена.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ клеточных культур меланомы кожи, отражающих различные этапы опухолевой прогрессии/метастазирования, по следующим критериям: выраженности апоптоза, пролиферации/метаболической активности, соотношению фаз клеточного цикла, хромосомной конституции, способности к инвазии и миграции.

Результаты. Установлено, что клетки меланомы, полученные из висцерального метастаза и представляющие меланомогенез на более поздних этапах опухолевой прогрессии, характеризуются более высокими пролиферативным/метаболическим потенциалом и способностью к миграции, а также митотическим потенциалом. Клетки меланомы, полученные из метастаза лимфатического сосуда, имеют более высокие показатели инвазивной активности и выраженности полиплоидии, что косвенно указывает на больший мутационный потенциал данных опухолевых клеток. При этом клетки обеих линий не имеют различий по выраженности апоптоза.

Заключение. Культуры клеток меланомы в зависимости от локализации метастаза демонстрируют различную способность к росту, миграции и инвазии. В соответствии с концепцией персонализированного подхода к терапии является обоснованным развитие технологий получения клеток от индивидуального пациента с их последующим тестированием *in vitro*, *in vivo* для более объективного выбора терапевтических средств.

Ключевые слова: **меланома кожи, метастазы, персонифицированная терапия, биометрическая оценка клеток, апоптоз, миграция, инвазия, клеточный цикл, МТТ, проточная цитометрия, полиплоидия**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Палкина Н. В., Комина А. В., Аксененко М. Б., Рукша Т. Г. Анализ биологических свойств клеток меланомы на разных этапах опухолевой прогрессии и метастазирования. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):60–66. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-60-66

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-44-242056), Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (доп. Соглашение № 15/16 к Соглашению о порядке целевого финансирования № 11 от 12.08.2016).

# Biometric Analysis of Melanoma Cells Due to Various Metastasis Origin

Nadezhda V. Palkina, Anna V. Komina, Mariya B. Aksenenko, Tat'yana G. Ruksha

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation  
Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

**Objective:** biometric analysis of melanoma cells derived from different types of primary or secondary tumors could be necessary for better understanding tumor heterogeneity as that phenomenon would affect significantly the anti-cancer therapy efficacy.

**Materials and Methods.** A comparative analysis of melanoma cells that reflect different stages of tumor progression was accomplished with following parameters tested: intensity of apoptosis, proliferation/metabolic activity, the ratio of the cell cycle phases distribution, chromosomal constitution analysis, invasion, and migration capacity.

**Results.** It was found that melanoma cells derived from visceral metastases characterized by a high proliferative/metabolic potential, migratory ability, and mitotic potential. Melanoma cells which represent earlier stages of carcinogenesis have higher invasive activity and percentage of polyploidy cells, indicating high mutational potential. Both cell lines have no differences in the expression of apoptosis.

**Conclusion.** Melanoma cells derived from metastasis demonstrate various abilities for growth, migration, and invasion depending on metastasis origin. In that context, isolation of pathological cells and tissues, both native and fixed, followed by their individual testing for each patient will have a high demand for both fundamental and clinical medicine for more adequate therapy choice.

**Keywords:** skin melanoma, metastasis, personalized therapy, the biometric evaluation of cells, apoptosis, migration, invasion, cell cycle, MTT, flow cytometry, polyploidy

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Palkina N. V., Komina A. V., Aksenenko M. B., Ruksha T. G. Biometric Analysis of Melanoma Cells Due to Various Metastasis Origin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):60–66. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-60-66

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 16-44-242056), the Government of the Krasnoyarsk Territory, the Krasnoyarsk Territory Fund for the Support of Scientific and Technological Activities (Additional Agreement No. 15/16 to the Agreement on the Procedure for Targeted Financing No. 11 dated 08/12/2016).

## Введение

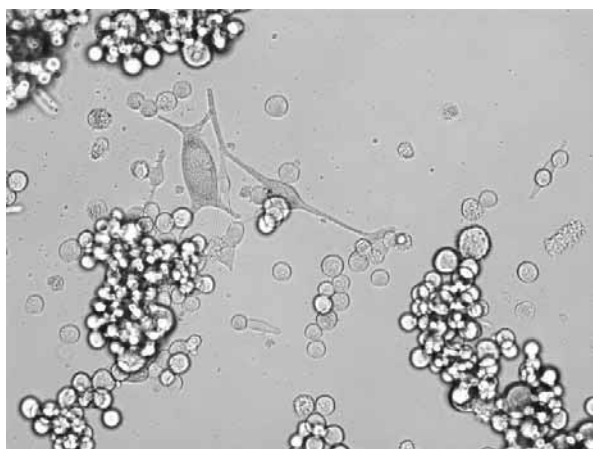
Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи является важным фактором для увеличения показателей выживаемости и снижения уровня смертности от данной патологии. В первую очередь актуальность ранней диагностики высока для меланомы кожи, составляющей 12,3% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, но являющейся причиной 69,7% случаев всех смертельных исходов при злокачественных новообразованиях кожи [1].

Оптимизация подходов к диагностике меланомы кожи происходит по нескольким направлениям: неинвазивная диагностика (дерматоскопия, конфокальная микроскопия), молекулярно-биологическая диагностика (флуоресцентная гибридизация *in situ*) [2, 3]. Вместе с тем основной проблемой всех современных молекулярно-биологических методов диагностики, затрудняющей их широкое внедрение в клиническую практику, является гетерогенность опухолевой ткани, которая заключается в наличии в ткани опухоли различных типов клеток помимо собственно опухолевых клеток — фибробластов, эндотелиоцитов, гетерогенных субпопуляций лимфоцитов [4]. Ситуация осложняется тем, что сами опухолевые клетки в пределах одной опухоли неоднородны по многим характеристикам — морфологии, метаболизму, различаются по набору мутаций, эпигенетических изменений, как следствие — способности к миграции, инвазии и т.д. [4, 5].

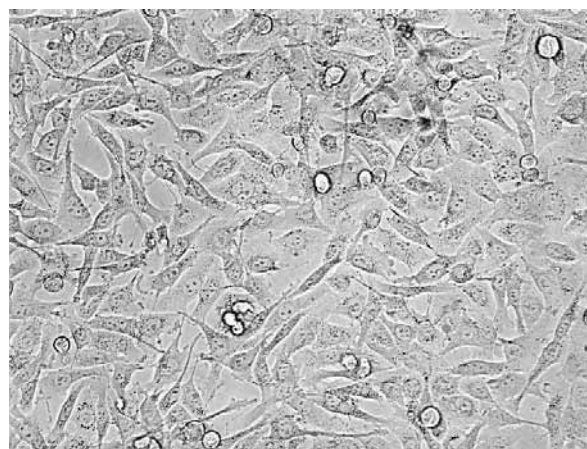
В этой связи целью данного исследования являлось сравнение биологических характеристик клеток метастазов меланомы, полученных от пациентов с различным уровнем распространенности метастазирования.

## Материалы и методы

Производили культивирование клеток меланомы двух различных клеточных линий: SK-MEL1 (ATCC® HTB-67™), предоставленной ФГБУ ЦСП Минздрава России (г. Москва), и BRO, предоставленной ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (г. Новосибирск), представляющих меланому кожи на различных стадиях метастазирования. Культура SK-MEL1 (ATCC HTB-67), описанная как малоадгезивная и слабоинвазивная меланома (рис. 1) с относительно невысокой скоростью роста, была получена из метастаза в грудной лимфатический проток у 29-летнего пациента мужского пола [6]. Данная клеточная линия является примером клеток, появившихся в результате проникновения опухолевых клеток в сосуды кровеносной и лимфатической систем [7]. Меланома BRO, полученная из метастаза в легкое от 34-летнего мужчины, характеризуется как агрессивная адгезивная культура (см. рис. 1) с высокой скоростью роста [8] и является вариантом следующего этапа опухолевой прогрессии — метастазирования в легочную ткань, для которого характерно поражение метастазами внутренних органов [7]. Культивирование клеток осуществляли с использованием питательной среды RPMI-1640 (Gibco, Life Technologies, США) с 10% бычьей фетальной сывороткой и добавлением смеси антибиотика-антимикотика в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора при 5% CO<sub>2</sub> и температуре 37 °С. Смену питательной среды осуществляли 2–3 раза в неделю. Все биометрические исследования с клетками выполняли после проведения нескольких пассажей культур при способности культур к равномерному делению и прогрессивному росту.



А



Б

Рис. 1. Клетки меланомы кожи: а — линии SK-MEL1; видны единичные клетки, которые прикреплены к поверхности культурального матраса (они имеют «распластанную» форму), а большинство остальных клеток имеют правильную шаровидную форму и находятся во взвешенном состоянии в виде скоплений, напоминающих виноградные гроздья; б — линии BRO; видно множество клеток веретеновидной и звездчатой формы, которые прочно прикреплены к поверхности

Для исследования динамики изменения пролиферации/метаболической активности исследуемых клеточных культур посредством МТТ-теста клетки рассеивали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10<sup>4</sup> клеток/мл и инкубировали в равных условиях в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37 °С и 5% концентрации CO<sub>2</sub>. В течение эксперимента смену питательной среды осуществляли каждые 24 ч. Через 24, 48, 72 и 96 ч инкубирования проводили МТТ-тест. Для этого в культуральную среду

добавляли раствор 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид (МТТ) (Sigma-Aldrich, США) в фосфатно-солевом растворе (PBS) в концентрации 5 мг/мл. Через 4 ч после инкубации с МТТ оценивали количество образованного клетками формазана — продукта метаболизма МТТ — посредством лизиса клеток в диметилсульфоксиде (MP Biomedicals, LLS, Франция) и измерения оптической плотности раствора на спектрофотометре при длине волны 560 нм. Полу-



ченное значение оптической плотности принимали за уровень пролиферативной/метаболической активности клеток. Исследование проводили в трех технологических повторах.

Для исследования соотношения фаз клеточного цикла и анализа хромосомной конституции осуществляли окраску клеток пропидия йодидом (PI) из набора Ready Probes® Cell Viability Imaging Kit (Blue/Red) (Molecular Probes, США). Для этого готовили клеточные суспензии исследуемых культур, содержащие  $1 \times 10^6$  клеток/мл, затем отбирали по 1 мл суспензии, производили дважды отмывку охлажденным PBS, после чего клетки фиксировали 70% этанолом при температуре 4 °C в течение часа, затем вновь дважды отмывали охлажденным PBS и обрабатывали клеточный осадок раствором PHКаза А (Ambion, ThermoFisher Scientific, США) в PBS в концентрации 200 мкг/мл в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее к образцам добавляли PI в концентрации 100 мкг/мл в PBS, инкубировали 30 мин при комнатной температуре и осуществляли детекцию различных фаз клеточного цикла на проточном цитофлуориметре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Исследование проводили в трех технологических повторах. Данная методика позволяет определять и регистрировать клетки с набором хромосом 2n (G1-фаза, по окончании митотического деления), >2n–4n (M-фаза и G2-фаза — репликация ДНК и готовность к делению), а также клетки с набором хромосом >4n, которые были рассмотрены как полиплоидные и многоядерные.

Для оценки клеточной миграции и инвазии использовали набор CytoSelect™ 24-well cell migration and invasion Assay (Cell Biolabs, США). Для этого опухолевые клетки помещали в бессывороточную среду RPMI-1640, создавая суспензию в концентрации  $1 \times 10^5$  клеток/мл, которую вносили во внутренние камеры-вставки 24-луночных планшетов в наборе, дно которых представлено перфорированной поликарбонатной мембраной (для оценки клеточной миграции) либо мембраной, покрытой матригелем (для исследования инвазии). Под вставкой заполняли камеру питательной средой с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, которая служила хемоаттрактантом для клеток. Для оценки клеточной миграции через 24 ч после внесения клеток в миграционные камеры удаляли питательную среду и клетки из верхней камеры, а поликарбонатную мембрану фиксировали и окрашивали спиртовым раствором генциана фиолетового, входящим в набор. Далее мембрану отмывали проточной водой для удаления красителя и высушивали естественным путем при комнатной температуре. После помещали мембрану в лизирующий раствор, поставляющийся в наборе, и измеряли интенсивность окраски лизата на спектрофотометре при длине волны 560 нм.

Уровень оптической плотности принимали за уровень миграционной активности клеток исследуемой культуры. Оценку инвазии проводили через 48 ч после помещения клеток в камеру по протоколу, аналогичному оценке миграции, с той лишь разницей, что перед окраской мембраны вместе с клетками из внутренней камеры удаляли и матригель. Исследование миграционной и инвазивной активности клеток также осуществляли в трех технологических повторах.

Для оценки выраженности апоптоза готовили клеточные суспензии исследуемых культур, содержащие

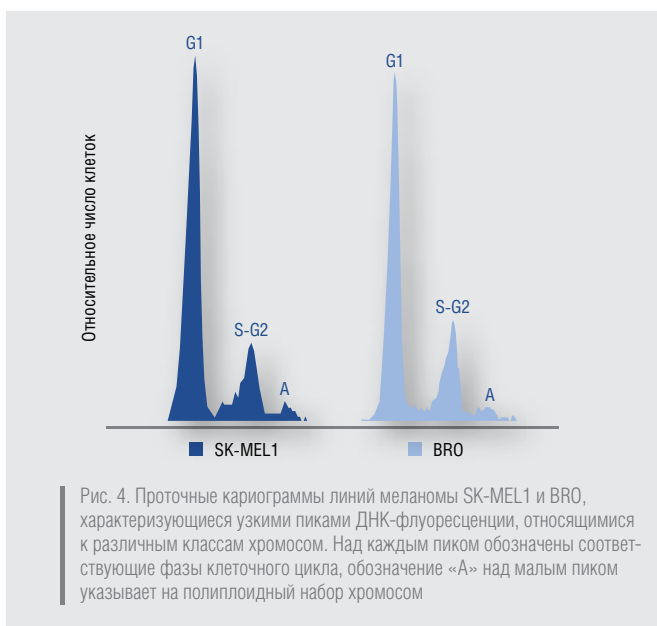
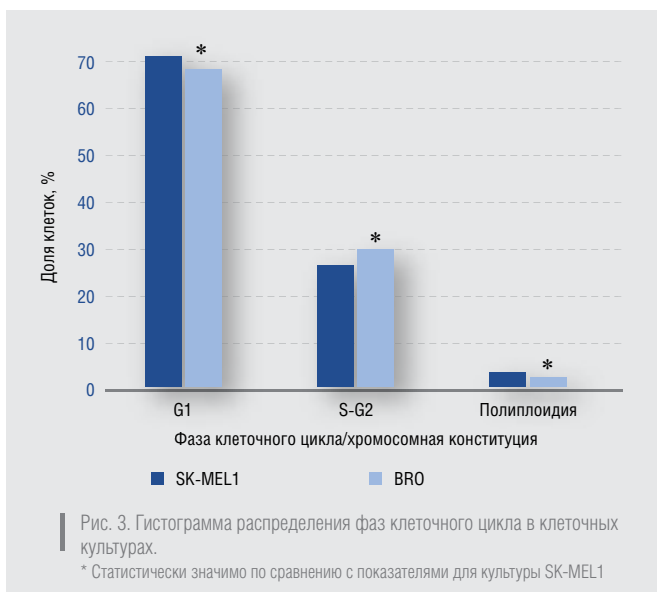
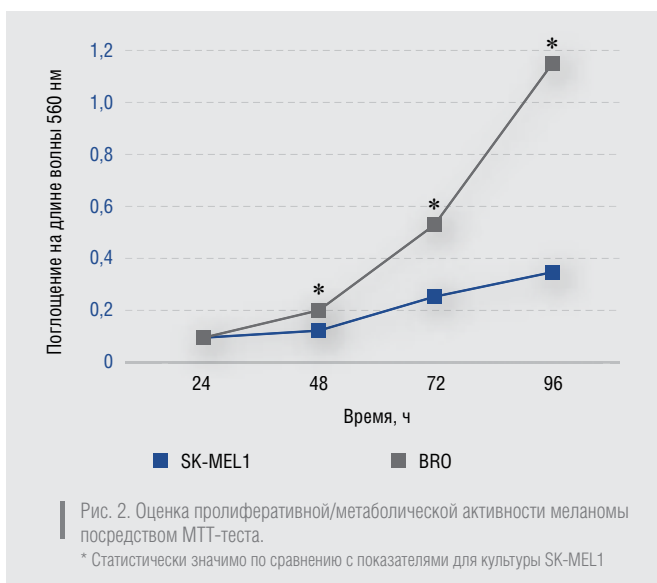
$5 \times 10^5$  клеток/мл, затем отбирали по 1 мл суспензии, производили дважды отмывку охлажденным PBS, после чего клеточные осадки ресуспендировали необходимым объемом PBS до концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/мл, отбирали 100 мкл готовой суспензии и окрашивали аннексином-V и 7-AAD из комплекта реагентов Annexin V — FITC/7AAD kit (Beckman Coulter, Франция) по протоколу производителя. Детекцию окрашенных клеток выполняли на проточном цитометре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США). Исследование осуществляли в трех технологических повторах.

Параллельно проводили прижизненную окраску клеток на апоптоз красителями NucBlue® Live из комплекта реагентов Ready Probes® Cell Viability Imaging Kit (Blue/Red) (Molecular Probes, США), окрашивающим ядра клеток в синий цвет, и CellEvent® Caspase-3/7 Green (Molecular Probes, США), придающим зеленую флуоресцентную окраску образующимся в клетках каспазам. Визуальную детекцию живых и апоптотических клеток осуществляли на системе флуоресцентной детекции клеток Invitrogen™ EVOS FLoid™ Cell Imaging Station (Life Technologies, США).

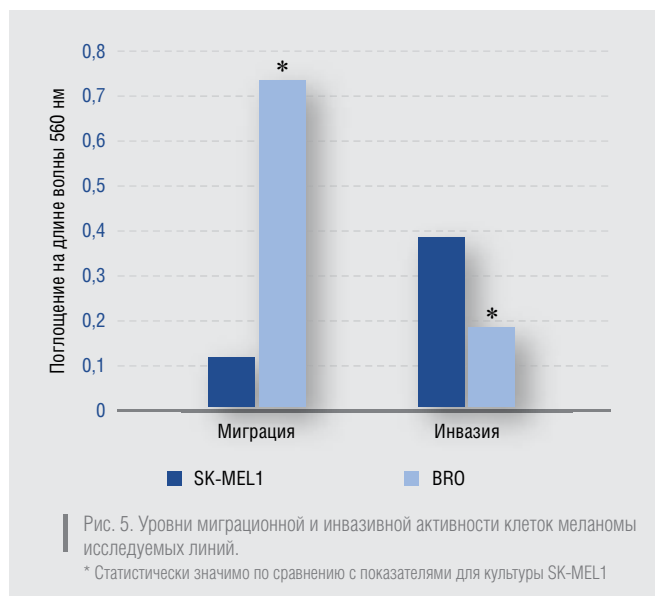
Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft, Россия) с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам исследований установлено, что обе клеточные линии имеют способность к равномерному пролиферативному росту, однако начиная с 48 ч и далее на сроках 72 и 96 ч выявлено статистически значимое отставание в пролиферативной/метаболической активности у клеток меланомы SK-MEL1 по сравнению с клетками меланомы BRO ( $p = 0,0495$ ) (рис. 2). Таким образом, пролиферативная/метаболическая активность была выше у клеток меланомы BRO. При анализе процентного соотношения клеток в исследуемых клеточных культурах, находящихся в различных фазах клеточного цикла, а также анализе хромосомной конституции, заключающемся в регистрации процентного содержания клеток, имеющих полиплоидный набор хромосом, методом проточной цитометрии, получено, что процентное содержание клеток в фазе G1 клеточного цикла в культуре меланомы SK-MEL1 выше, чем в культуре меланомы BRO, и составляет  $70,9 \pm 0,8\%$  против  $67,8 \pm 0,3\%$ ,  $p = 0,0495$  (рис. 3, 4). Процентное содержание клеток в фазах S–G2 в культуре SK-MEL1, наоборот, ниже, чем в культуре BRO, и составляет  $26,1 \pm 0,6\%$  против  $29,6 \pm 0,3\%$ ,  $p = 0,0495$  (см. рис. 3, 4). Процентное содержание клеток, имеющих полиплоидный набор хромосом, в культуре SK-MEL1 также статистически значимо выше, чем в культуре BRO, и составляет  $3,0 \pm 0,2$  и  $2,2 \pm 0,2\%$  соответственно,  $p = 0,0495$  (см. рис. 3, 4). Таким образом, по результатам анализа фаз клеточного цикла исследуемых культур можно сделать вывод о том, что клеточная линия меланомы BRO характеризуется более выраженным митотическим потенциалом. Более высокий уровень полиплоидных клеток в меланоме SK-MEL1 может свидетельствовать о выраженной хромосомной гетерогенности первичной опухоли или клеток на начальных этапах метастазирования по сравнению с висцеральными метастазами.

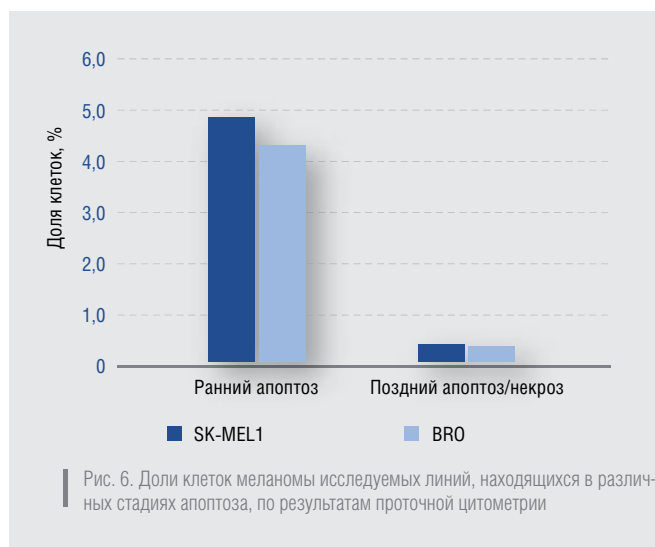


По результатам анализа миграционной и инвазивной активности опухолевых клеток исследуемых линий установлено, что миграционная активность клеток меланомы SK-MEL1 ниже ( $p = 0,0495$ ), чем у клеток меланомы BRO, однако инвазивная активность выше у клеток меланомы SK-MEL1 ( $p = 0,0495$ ), чем у BRO (рис. 5).



По результатам проточной цитометрии после окраски клеток на апоптоз выявлено, что по среднему процентному содержанию апоптотических клеток исследуемые культуры не различаются (рис. 6, 7). В клеточной линии SK-MEL1 количество клеток, находящихся в апоптозе, составляет  $5,2 \pm 1,1\%$ , а в клеточной линии меланомы BRO —  $4,7 \pm 0,2\%$ ,  $p = 0,63$  (см. рис. 6, 7). По процентному соотношению клеток, находящихся в различных стадиях апоптоза (преапоптоза и позднего апоптоза), исследуемые клеточные линии также не имеют статистически значимых различий ( $p = 0,75$  и  $p = 0,87$  соответственно) (см. рис. 6, 7).

Таким образом, клетки меланомы, полученные из висцеральных метастазов и представляющие меланомогенез на более поздних этапах опухолевой прогрессии, характеризуются более высокими пролиферативным/



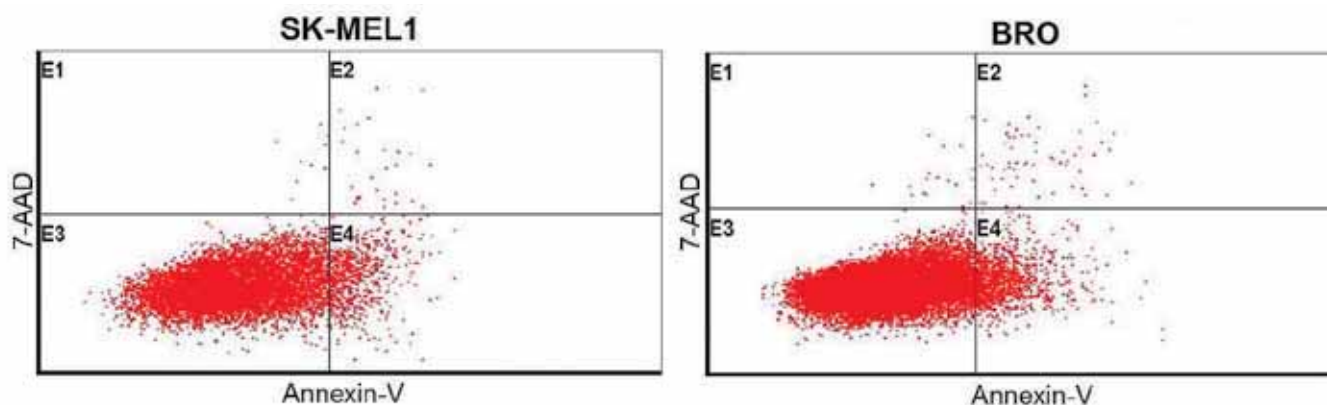


Рис. 7. Диаграммы распределения долей клеток меланомы в исследуемых культурах при исследовании на апоптоз методом проточной цитометрии. В квадрантах E1 и E2 отображена доля клеток, находящихся в стадии позднего апоптоза/некроза, в квадранте E3 — живых клеток, а в квадранте E4 — клеток в стадии раннего апоптоза

метаболическим потенциалом и способностью к миграции, а также митотическим потенциалом. Однако клетки меланомы, представляющие более ранние этапы канцерогенеза, имеют более высокие инвазивную активность и выраженность полиплоидии, что может свидетельствовать о высоком мутационном потенциале клеток опухоли, находящихся на данном этапе меланомогенеза. При этом клетки обеих линий не имеют различий по выраженности апоптоза.

### Обсуждение и заключение

По результатам проведенного биометрического исследования нами установлено, что обе анализируемые клеточные линии характеризуются низким уровнем апоптотической гибели клеток, что отражает фундаментальные особенности биологии злокачественных клеток. Однако по иным характеристикам получены значимые практически диаметрально противоположные результаты, что еще раз подтверждает имеющиеся знания о разнородности опухолевых клеток даже одного типа опухоли.

По данным полногеномных исследований установлено, что клетки первичной меланомы и других первичных опухолей, в частности молочной железы, поджелудочной железы, имеют более выраженный мутационный спектр, а также более высокую генетическую гетерогенность, что согласуется с различными моделями метастатической диссеминации, например формированием метастатического субклона в первичной опухоли, а затем доминированием его в метастазе [9]. В литературе кроме интраопухолевой и интраметастатической выделяют также и интерметастатическую гетерогенность, которая заключается в наличии различных биологических свойств и характеристик опухолевых клеток, находящихся в разных метастатических очагах или на разных этапах метастазирования, при этом одной из главных причин таких изменений также считают мутационную активность опухолевых клеток [10]. На этой основе вторичные опухоли, прогрессирующие метастатические очаги приобретают новые характеристики и свойства, улучшающие адаптацию опухоли в организме, — имеют более высокие уровни метаболизма и пролиферации, обладают более высокими возможностями дальнейшего распространения

и уклонения от иммунного надзора и нередко приобретают устойчивость к химиотерапевтическим препаратам [11]. Подобные индивидуальные характеристики клеток могут стать точкой приложения при разработке подходов персонализированной терапии опухолей и индивидуализировать лечение злокачественного новообразования у пациента.

Принципы персонализированной терапии применимы не только для злокачественных новообразований кожи. Данные подходы будут использоваться при других заболеваниях кожи и ее придатков, при которых могут наблюдаться нарушения жизнедеятельности клеток со специфичным изменением их биологических профилей — геномного, транскриптомного, метиломного, протеомного, метаболомного и пр. Целью таких исследований является уточнение патогенетических механизмов заболевания, а также поиск мишеней для таргетной терапии. Например, при исследовании метиломного профиля у больных псориазом и атопическим дерматитом выявлены участки метилирования генов, связанных с повышенным риском развития псориаза, идентифицированы конкретные эпигенетические механизмы иммунных изменений при атопическом дерматите [12, 13]. Исследование транскриптомного профиля при андрогенетической алопеции выявило характерные изменения профилей при прогрессировании заболевания, что может стать предпосылкой разработки индивидуализированного терапевтического воздействия в зависимости от стадии патологического процесса [14]. Оптимизирована технология полного протеомного профилирования клеток кожи человека с целью детального индивидуального анализа изменений белкового и метаболитного состава кожи при различных патологиях, которую также возможно применять в рамках персонализированных подходов к диагностике и лечению в дерматологии [15].

Таким образом, получение подтипов клеток, как нативных, так и фиксированных, с их последующим исследованием у каждого пациента в зависимости от характера и стадии заболевания будет иметь высокую востребованность как для фундаментальной, так и для клинической медицины, позволит по-новому взглянуть на терапевтический подход и индивидуализировать его. ■

## Литература/References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Malignancies in Russia in 2015 (Morbidity and Mortality). M.: MNIOI im. P. A. Gertsena, 2017.]
- Ferris L. K., Harris R. J. New Diagnostic Aides for Melanoma. *Dermatol. Clin.* 2012;30(3):535–545.
- Ferrara G., De Vanna A. C. Fluorescence *in situ* Hybridization for Melanoma Diagnosis: A Review and a Reappraisal. *Am. J. Dermatopathol.* 2016;38(4):253–269.
- Sun X., Yu Q. Intra-Tumor Heterogeneity of Cancer Cells and its Implications for Cancer Treatment. *Acta Pharmacol. Sin.* 2015;36(10):1219–1227.
- Tellez-Gabriel M., Ory B., Lamoureux F. et al. Tumour Heterogeneity: the Key Advantages of Single-Cell Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(12):2142.
- Oettgen H. F., Aoki T., Old L. J. et al. Suspension Culture of a Pigment-Producing Cell Line Derived from a Human Malignant Melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968;41(4):827–843.
- Mohr P., Eggermont A. M. M., Hauschild A. et al. Staging of Cutaneous Melanoma. *Ann. Oncol.* 2009;20(6):vi14–vi21.
- Lockshin A., Giovanella B. C., De Ipolyi P. D. et al. Exceptional Lethality for Nude Mice of Cells Derived from a Primary Human Melanoma. *Cancer Res.* 1985;45(1):345–350.
- Turajlic S., Furney S. J., Lambros M. B. et al. Whole Genome Sequencing of Matched Primary and Metastatic Acral Melanomas. *Genome Res.* 2012;22(2):196–207.
- Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V. E. et al. Cancer Genome Landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546–1558.
- Guan X. Cancer Metastases: Challenges and Opportunities. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015;5(5):402–418.
- Zhou F., Wang W., Shen C. et al. Epigenome-Wide Association Analysis Identified Nine Skin DNA Methylation Loci for Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(4):779–787.
- Bin L., Leung D. Y. M. Genetic and Epigenetic Studies of Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016;12:52.
- Chew E. G. Y., Ho B. S. Y., Ramasamy S. et al. Comparative Transcriptome Profiling Provides New Insights into Mechanisms of Androgenetic Alopecia Progression. *Br. J. Dermatol.* 2016;176(1):265–269.
- Heywood W. E., Benatti M., Sebire N. J. et al. An Optimised Method for the Proteomic Profiling of Full Thickness Human Skin. *Biol. Proced. Online.* 2016;18:15.

### Информация об авторах

**Надежда Владимировна Палкина** — к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии им. проф. В. В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: MosmanNV@yandex.ru

**Анна Владимировна Комина** — к.б.н., научный сотрудник кафедры патологической физиологии им. проф. В. В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мария Борисовна Аксененко** — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии им. проф. В. В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Татьяна Геннадьевна Рукша** — д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В. В. Иванова Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Information about the authors

**Nadezhda V. Palkina** — PhD (Medicine), Research Assistant, Department of Pathophysiology named after Prof. V. V. Ivanov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: MosmanNV@yandex.ru

**Anna V. Komina** — PhD (biology), Researcher, Department of Pathophysiology named after Prof. V. V. Ivanov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

**Mariya B. Aksenenko** — PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology named after Prof. V. V. Ivanov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

**Tat'yana G. Ruksha** — D.Sci. (Medicine), Head of the Department of Pathophysiology named after Prof. V. V. Ivanov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-67-78

# Поздний кардиоваскулярный сифилис

Красносельских Т. В., Соколовский Е. В., Лоншакова-Медведева А. Ю., Петухова Д. И.

---

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4

Описан случай запоздалой диагностики позднего кардиоваскулярного сифилиса, прогрессирование которого продолжалось несмотря на проведение двух курсов терапии цефтриаксоном. У пациента имело место сочетание всех возможных осложнений сифилитического мезаортита — аортальной и коронарной недостаточности, а также веретенообразной аневризмы восходящей аорты и проксимальных отделов дуги аорты. Обсуждаются актуальные вопросы диагностики и терапии позднего сифилиса сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** поздний кардиоваскулярный сифилис, сифилитический мезаортит, недостаточность аортального клапана, аневризма аорты, сифилитический стеноз устьев коронарных артерий, сочетание кардиоваскулярного и нейросифилиса, эхокардиография, лечение цефтриаксоном, клинико-серологический контроль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Красносельских Т. В., Соколовский Е. В., Лоншакова-Медведева А. Ю., Петухова Д. И. Поздний кардиоваскулярный сифилис. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):67–78. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-67-78

# Late Cardiovascular Syphilis

Tat'yana V. Krasnosel'skikh, Evgenii V. Sokolovskii, Anastasiya Yu. Lonshakova-Medvedeva, Dar'ya I. Petuhova

---

Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
L'va Tolstogo str., 6–8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

A case of belatedly diagnosed late cardiovascular syphilis that had continued progressing despite two courses of ceftriaxone therapy is described. The patient had a combination of all possible complications of syphilitic mesaortitis including aortic regurgitation, coronary insufficiency, as well as fusiform aneurysm of the ascending aorta and the proximal aortic arch. Current issues of diagnosis and therapy of late cardiovascular syphilis are discussed.

**Keywords:** late cardiovascular syphilis, syphilitic mesaortitis, aortic regurgitation, aortic aneurysm, syphilitic coronary ostial stenosis, combination of cardiovascular syphilis and neurosyphilis, echocardiography, treatment with ceftriaxone, clinical and serological monitoring

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Krasnosel'skikh T. V., Sokolovskii E. V., Lonshakova-Medvedeva A. Yu., Petukhova D. I. Late Cardiovascular Syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):67–78. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-67-78

---

## Введение

В последние годы в России на фоне снижения общей заболеваемости сифилисом наблюдается рост регистрации его поздних форм. В период с 2010 по 2015 г. заболеваемость поздним сифилисом возросла в 1,4 раза — с 2,8 до 3,9 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. В отечественной и зарубежной литературе в последнее время стали чаще встречаться сообщения о поздних специфических поражениях сердечно-сосудистой системы, в том числе с летальным исходом [3–9]. Тяжелые осложнения сифилитического мезоартрита (СМ) — расслоение и разрыв аневризмы аорты, выраженная недостаточность аортального клапана, стойкое сужение устьев коронарных артерий — наиболее частая причина смерти больных приобретенным сифилисом [10, 11]. Неблагоприятный прогноз позднего кардиоваскулярного сифилиса (ПКВС) объясняется его, как правило, запоздалой диагностикой — значительная часть больных на момент постановки диагноза уже нуждаются в серьезном хирургическом вмешательстве (протезировании аорты, аортального клапана, коронарной ангиопластики), — а также недостаточной эффективностью применяющихся в настоящее время схем терапии [5].

Для решения проблемы своевременной диагностики ПКВС необходимо в первую очередь вновь сформировать у врачей-кардиологов, кардиохирургов, терапевтов, а также дерматовенерологов утраченную в последние годы настороженность в отношении возможности возникновения специфических поражений сердечно-сосудистой системы как у пациентов с впервые выявленным заболеванием, так и у леченных в прошлом по поводу сифилиса. Выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ), а в случае выявления патологии — также компьютерной томографии (КТ) должно являться обязательным компонентом обследования всех больных с впервые диагностированным поздним скрытым или неуточненным скрытым сифилисом, а также всех пациентов с серологической резистентностью и замедленной негативацией серологических реакций после проведения специфической терапии. По данным О. К. Лосевой и соавт., применение ЭхоКГ в качестве поискового метода исследования позволило увеличить выявление ПКВС в 33 раза [3], причем этот метод дает возможность обнаруживать СМ на стадии, когда еще отсутствует клиническая симптоматика. Опыт терапии ПКВС свидетельствует, что приостановить прогрессирование заболевания удастся лишь при достаточно раннем начале специфического лечения, тогда как при осложненном СМ ни противосифилитическая терапия, ни оперативное лечение не обеспечивают должного эффекта [3].

Терапия ПКВС является еще более сложной проблемой, чем его диагностика, поскольку исследований, посвященных лечению поздних форм сифилиса, основанных на принципах доказательной медицины, практически не проводилось. Американские и европейские клинические рекомендации обходят молчанием вопрос о ведении больных висцеральным и, в частности, кардиоваскулярным сифилисом. Схему лечения тремя инъекциями бензатина бензилпенициллина, предлагаемую в зарубежных рекомендациях для больных поздним скрытым, скрытым неуточненным и третичным сифилисом, нельзя считать удовлетворительной, что признают и некоторые иностранные коллеги [12]. О. К. Лосева и соавт. [3] сообщили об активном прогрессировании ПКВС у пациентки после проведения двух курсов специфической терапии (водо-

растворимый пенициллин и цефтриаксон), причем при посмертной аутопсии в гистологических препаратах миокарда и стенки аорты методом серебрения были обнаружены спиралевидные бледные трепонемы в большом количестве. Таким образом, два курса антибиотикотерапии не позволили достичь микробиологической санации организма. Более того, поскольку кардиологические жалобы впервые появились у пациентки вскоре после терапии антибиотиками, авторы ставят резонный вопрос: не спровоцировало ли это лечение прогрессирование процесса в сердце и аорте [3]? Эффективность терапии ПКВС антибиотиками резерва, в частности цефтриаксоном, вызывает большие сомнения, поскольку сколько-нибудь серьезных исследований в мире не проводилось. Есть данные, что при позднем нейросифилисе с симптомами лечения цефтриаксоном не позволяет достичь санации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и регресса клинических проявлений и требуется назначение дополнительной терапии водорастворимым пенициллином [13].

Приводим описание случая ПКВС, быстро прогрессирующего несмотря на проведение больному двух курсов лечения цефтриаксоном.

## Клинический случай

Больной К., 58 лет, житель Санкт-Петербурга, 03.03.2017 госпитализирован в отделение кардиологии клиники НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова для обследования и определения возможности выполнения операции трансплантации сердца в связи с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией неясного генеза.

При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, одышку, боль в левой половине грудной клетки давящего характера при незначительной физической нагрузке (подъем на 1-й этаж, ходьба до 100 м), длящаяся от 2 до 5 мин, без иррадиации, эпизодический кашель, преимущественно сухой.

**Anamnesis morbi.** Сбор анамнеза у пациента затруднен в связи с интеллектуально-мнестическим дефицитом. Удалось выяснить, что до 2014 г. он считал себя здоровым, к врачам не обращался. С 2014 г. пациента стала беспокоить боль в левой половине грудной клетки, преимущественно при физической нагрузке. Осенью 2014 г. был госпитализирован в НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в связи с инфарктом миокарда неизвестной давности в передне-перегородочной области и верхушке левого желудочка (ЛЖ), гипертонической болезнью III степени, двухсторонней гипостатической пневмонией, осложненной правосторонним гидротораксом и дыхательной недостаточностью. При рентгенографии органов грудной клетки кроме инфильтрации легочной ткани в средних и базальных отделах обоих легких и признаков плеврита было отмечено значительное расширение границ сердца за счет левых отделов и удлинение аорты, т.е. более высокое, чем в норме, расположение ее дуги по отношению к грудино-ключичным суставам. По поводу пневмонии больной получал цефтриаксон внутривенно (суточная и суммарная дозы неизвестны), эритромицин, а также отхаркивающие, гипотензивные, антиаритмические, антиагрегантные, диуретические препараты. На фоне лечения у пациента возникла сыпь, расцененная как «острый дерматит (реакция на медикаменты)», однако с чем именно были связаны появившиеся на коже высыпания, установлено не было.

В период госпитализации в НИИ СП были впервые выявлены положительные серологические реакции на сифилис: реакция микропреципитации (РМП) 4+, IgM по данным иммуноферментного анализа (ИФА) +, IgG-ИФА+, реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) 4+ (18.11.2014). В стационаре был осмотрен дерматовенерологом. Заключение: сифилис вторичный скрытый? 01.12.2014 пациент был госпитализирован в венерологическое отделение Санкт-Петербургского городского кожно-венерологического диспансера. При повторном серологическом обследовании в ГорКВД (03.12.2014): РМП 4+ 1:32, РПГА 4+, реакция иммунофлуоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) 4+, IgM-ИФА+ (КП 1,6), IgG-ИФА+ (коэффициент позитивности (КП) 16,4, титр 1:1280). Неврологом при осмотре объективных признаков специфического поражения нервной системы не выявлено, диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия II степени. Согласно заключению окулиста, признаков специфического поражения органа зрения обнаружено не было. Оториноларингологом диагностирована тугоухость. 04.12.2014 выполнено исследование ЦСЖ: ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз 0,66 клеток в 1 мкл, белок 0,4 г/л, РМП — отрицательная, РПГА 4+, РИФ-ц 4+, ИФА+ (КП 10,4, титр 1:16). Несмотря на показатели ЦСЖ, больному был поставлен диагноз «поздний асимптомный нейросифилис» и проведено два 20-дневных курса терапии цефтриаксоном по 1,0 г × 2 раза в день: первый курс с 01.12 по 21.12.2014 и второй — с 12.01 по 01.02.2015. Необходимость назначения цефтриаксона была обоснована непереносимостью пенициллина. При серологическом обследовании 14.01.2015 РМП 4+ 1:64, IgG-ИФА+ (КП 12,5, титр 1:1280).

После выписки из стационара пациент находился под клинико-серологическим наблюдением в КВД по месту жительства. Результаты серологического обследования были следующими:

05.2015: РМП 4+ 1:32, IgM-ИФА+ (КП 1,5), IgG-ИФА+ (КП 14,4);

10.2015: РМП 4+ 1:16, IgG-ИФА+ (КП 15,4);

04.2016: РМП 4+ 1:16, IgM-ИФА-, IgG-ИФА+ (КП 13,2);

10.2016: РМП 4+ 1:32, IgM-ИФА-, IgG-ИФА+ (КП 14,2);

02.2017: РМП 4+ 1:32, IgM-ИФА+ (КП 1,3), IgG-ИФА+ (КП 12,0), РПГА 4+.

В период клинико-серологического наблюдения у пациента сохранялась боль в грудной клетке при незначительной физической нагрузке. Толерантность к физической нагрузке постепенно снижалась, болевые эпизоды учащались, в связи с чем он неоднократно госпитализировался в кардиологические отделения различных стационаров города, обследовался амбулаторно. Неоднократно выполнялась ЭхоКГ, выявившая выраженную дилатацию левых камер сердца, постепенное снижение систолической функции, склеродегенеративные изменения структур сердца — митрального клапана, аортального клапана, аорты. Однако при коронароангиографии (22.06.2016) гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий выявлено не было.

**Anamnesis vitae.** Больной является инвалидом II группы с 2015 г. Вредные привычки: имел длительный стаж курения (отказался от него в 2015 г.), в прошлом злоупотреблял алкоголем. Наркотики не употреблял. Профессиональные вредности: на протяжении 10 лет работал сварщиком.

Перенесенные заболевания: хронический панкреатит, хронический пиелонефрит, доброкачественная ги-

перплазия предстательной железы. Травм, ранений, оперативных вмешательств не было. Наследственность не отягощена.

Эпидемиологический анамнез: инфекционный гепатит, туберкулез, малярию, ВИЧ-инфекцию отрицает. Гемотрансфузий не было.

Аллергологический анамнез: наличие бытовой, пищевой аллергии больной отрицает. Токсикодермия на неустановленный лекарственный препарат (?) в период лечения пневмонии в 2014 г. Анамнестических указаний на непереносимость пенициллина получено не было.

Семейно-половой анамнез: не женат, половые связи в последние годы отрицал. Предположительно заразиться сифилисом мог в середине 1990-х гг. В 1993 г. развелся с женой, после чего злоупотреблял алкоголем, имел множественные случайные половые связи.

**Осмотр.** Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, контактен, ориентирован в месте и времени, эмоциональная лабильность не выражена. Отмечается снижение мнестических функций, критика сохранена. Телосложение нормостеническое, питание пониженное (рост 167 см, вес 55 кг), отеков нет. Кожные покровы землистого цвета, отмечается акроцианоз, который усиливается при разговоре.

Пульс ритмичный, симметричный, слабого наполнения. Частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 130/60 мм рт. ст. Перкуторно: границы относительной сердечной тупости расширены влево — до 2 см наружи от *l. medioclavicularis sinistra*. Аускультативно: тоны сердца приглушены, выслушивается систоло-диастолический шум над аортой по левому краю грудины в точке Боткина. Пульсация на артериях стоп ослаблена. Патологические пульсации не определяются. Шумы над крупными сосудами не определяются.

Грудная клетка не деформирована. В акте дыхания вспомогательные мышцы не участвуют. Частота дыхательных движений в минуту — 20. Дистанционные хрипы не слышны. Перкуторно — коробочный тон. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах легких с обеих сторон. Хрипы не выслушиваются.

Язык влажный. Живот не вздут, в размерах не увеличен, при пальпации — мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется, перкуторно — не увеличена.

#### **Лабораторное и инструментальное обследование.**

Клинический анализ крови (20.03.2017): эритроциты —  $3,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 110 г/л, цветовой показатель — 0,92, гематокрит — 35,0, ретикулоциты — 0,95%, тромбоциты —  $329 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $5,8 \times 10^9/л$ , нейтрофилы — 54,4%, лимфоциты — 30,5%, моноциты — 10,2%, базофилы — 1,3%, эозинофилы — 3,6%, скорость оседания эритроцитов — 50 мм/ч.

Общий анализ мочи (17.03.2017): соломенно-желтая, прозрачная, относительная плотность — 1,008 г/мл, реакция кислая (pH 5,0), белок — 0,14 г/л, глюкоза, гемоглобин, билирубин — не обнаружены, лейкоциты — 0–1 кл. в поле зрения, эритроциты — 0 кл. в поле зрения, эпителий плоский — 0–0–1 кл. в поле зрения, слизь, соли, бактерии, мицелий, дрожжи — не обнаружены.

Биохимический анализ крови (20.03.2017): глюкоза — 5,4 ммоль/л, общий белок — 80 г/л, аланинаминотрансфераза — 7 Е/л, аспартатаминотрансфераза — 18 Е/л, билирубин общий — 6,6 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа — 124 Е/л, щелочная фосфатаза — 62 Е/л,



гамма-глутамилтранспептидаза — 26 Е/л, креатинин — 0,122 ммоль/л, мочевина — 7,7 ммоль/л, натрий — 137,0 ммоль/л, калий — 5,5 ммоль/л, железо — 21,5 мкмоль/л, витамин В<sub>12</sub> — 124 пмоль/л, фолиевая кислота — 9,8 нмоль/л, С-реактивный белок — 3,5 мг/л.

Липидограмма (6.03.2017): холестерин общий — 4,8 ммоль/л; фракции холестерина: липопротеиды высокой плотности — 1,3 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности — 0,62 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,88 ммоль/л; триглицериды — 1,36 ммоль/л; коэффициент атерогенности — 2,7.

Протромбиновое время — 12,7 с, протромбиновый индекс — 86,61%, международное нормализованное отношение — 1,06, активированное парциальное тромбoplastиновое время — 39,0, фибриноген — 4,4 г/л, D-димер — 620 мкг/л.

Тропонин I (06.03.2017) — 0,036 нг/мл (норма 0–0,040). Реакция Грегерсена (кал на скрытую кровь) (06.03.2017) — положительная.

Ф-50 (03.03.2017) — отрицательный.

HBsAg (03.03.2017) — отрицательный.

HCVAb (03.03.2017) — отрицательный.

RPR-тест (14.03.2017): положительный.

РПГА (IgM- и IgG-антитела к *Tr. pallidum*) (14.03.2017): 3+.

Исследование ЦСЖ (16.03.2017): ликвор прозрачный, бесцветный, реакция Панди ±, реакция Нонне–Апельта +, цитоз 2/3: лимфоциты, белок — 0,53 г/л, RPR — отрицательная, РПГА (IgM и IgG-антитела к *Tr. pallidum*) — 4+.

Реакция дегрануляции базофилов с препаратом бензилпенициллин (21.03.2017): исследование показало, что относительное количество активированных базофилов с суммарным фенотипом CRTN2(pos)CD203c(bright)CD3(neg) при инкубации с препаратом составляет 0,3%. Применение препарата бензилпенициллин пациенту не противопоказано.

Электрокардиография (ЭКГ) (04.03.2017): ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Желудочковая экстрасистолия (мономорфные парные желудочковые экстрасистолы, групповые полиморфные желудочковые экстрасистолы). ЭКГ-признаки увеличения левого предсердия.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (09.03.2017): в прямой и правой боковой проекциях в видимых отделах легочной ткани очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, в проекции язычковых сегментов верхней доли левого легкого — линейный дисковидный ателектаз. Легочный рисунок не усилен. Корни легких не расширены, структурны. Средостение не расширено. Тень сердца увеличена в продольном и поперечном размерах, преимущественно за счет ЛЖ. Аорта развернута. Купола диафрагмы с ровным и четким контуром. Реберно-диафрагмальные синусы не затенены.

Ультразвуковое исследование брюшной полости (14.03.2017): печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 4 см, контур ровный, эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная, имеются диффузные изменения паренхимы с признаками венозного застоя, очаговые образования не визуализируются. Структура поджелудочной железы диффузно неоднородная, эхогенность снижена. Брюшной отдел аорты не расширен. Свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу нет. Ультразвуковая картина других органов брюшной полости — без особенностей.

Фиброгастродуоденоскопия (10.03.2017): хронический атрофический гастрит в стадии субремиссии с единичными хроническими эрозиями выходного отдела желудка диаметром до 3 мм.

ЭхоКГ (03.03.2017): выражена дилатация левых камер сердца, больше ЛЖ. Дилатация правого предсердия умеренная, полость правого желудочка не увеличена. Отмечается выраженная эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина миокарда в области нижней стенки — до 13 мм). Гипертрофии правого желудочка нет. Глобальная сократимость ЛЖ резко снижена. На фоне выраженной диффузной гипокинезии всех стенок ЛЖ определяется зона акинезии базальных сегментов его задней и нижней стенок. Имеется аневризма базального сегмента задней и нижней стенок ЛЖ. Выражено снижение систолической функции, фракция выброса — 25% (норма >60%). Легочная артерия умеренно расширена. Стенки аорты уплотнены. Аорта не расширена — диаметр в области синусов Вальсальвы 36 мм (норма 20–45 мм), диаметр восходящей аорты 33 мм (норма 21–36 мм). Аортальный клапан с фиброзом и кальцинозом створок и фиброзного кольца, створки смыкаются не полностью. Створки митрального клапана фиброзно изменены, имеется частичный кальциноз задней створки. Остальные клапаны и перикард без особенностей. Крупных дополнительных образований в полостях сердца, на клапанах и в крупных сосудах не выявлено. В полости правого предсердия визуализируется развитая сеть Хиари.

При доплер-ЭхоКГ выявлены аортальная недостаточность II степени, митральная недостаточность I–II степени, трикуспидальная недостаточность I степени, недостаточность пульмонального клапана I степени. При цветовом доплеровском картировании очевидных признаков патологического шунтирования не выявлено. Легочная гипертензия средней степени (давление в легочной артерии (ЛА) 58 мм рт. ст.). Диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу.

Мультиспиральная КТ (МСКТ) органов грудной полости (09.03.2017): в обоих легких в периферических отделах визуализируются единичные солитарные очаговоподобные уплотнения легочной ткани мягкотканной плотности, неправильной многогранной, треугольной и округлой формы, без перифокальных изменений, размером от 2 до 8 мм. В язычковых сегментах верхней доли левого легкого — дисковидный ателектаз, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон. Определяется двухстороннее повышение воздушности легочной ткани, преимущественно за счет центриацинарной и панлобулярной эмфиземы. Легочная ткань S5 средней доли и нижней доли левого легкого компримирована преимущественно в паракардиальных отделах увеличенным в размерах сердцем. Просвет трахеи в средней трети отклонен участком расширенной дуги аорты вправо, деформирован (просвет в средней трети трахеи — 21×10 мм). Ход и проходимость трахеи в других отделах, главных, долевого и сегментарных бронхов не нарушены, стенки их уплотнены. Просвет сегментарных бронхов умеренно расширен. Внутривнегрудные лимфатические узлы в размерах не увеличены, единичные — с признаками жировой дегенерации.

При компьютерной ангиографии ЛА и ее ветвей дефектов наполнения просвета ЛА, ее главных, сегментарных и субсегментарных ветвей не обнаружено. Ствол ЛА и ее крупные ветви не расширены.

Определяется веретенообразное аневризматическое расширение восходящей аорты (рис. 1), проксимальных

отделов дуги аорты (максимальные размеры просвета аорты на 13–15 мм проксимальнее устья брахиоцефального ствола — 57×55 мм) (рис. 2), диаметр корня аорты — 38 мм, ширина просвета аорты на уровне брахиоцефального ствола — 44 мм, левой общей сонной артерии — 42 мм, левой подключичной артерии — 34 мм. По внутренней стенке на границе восходящей части и дуги аорты визуализируется мешковидная аневризма размерами 24×28×31 мм, ширина шейки — 26,4 мм, с пристеночными тромботическими массами (наиболее вероятно, ложная аневризма) (рис. 3, 4). Наблюдаются атеросклеротические изменения стенок восходящей части и дуги аорты, венечных артерий. Увеличены размеры сердца за

счет ЛЖ. Жидкости в плевральных полостях, полости перикарда нет. Костные деструктивные изменения в зоне сканирования не выявлены. Имеются консолидированные переломы задних отрезков X и XI ребер справа, дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

Заключение: КТ-картина веретенообразной аневризмы восходящей части и проксимального отдела дуги аорты, ложной аневризмы восходящей части аорты. Впервые выявлены единичные очаговоподобные уплотнения легочной ткани — рекомендован КТ-контроль в динамике (через 6–12 месяцев). Кардиомегалия. Эмфизема легких.

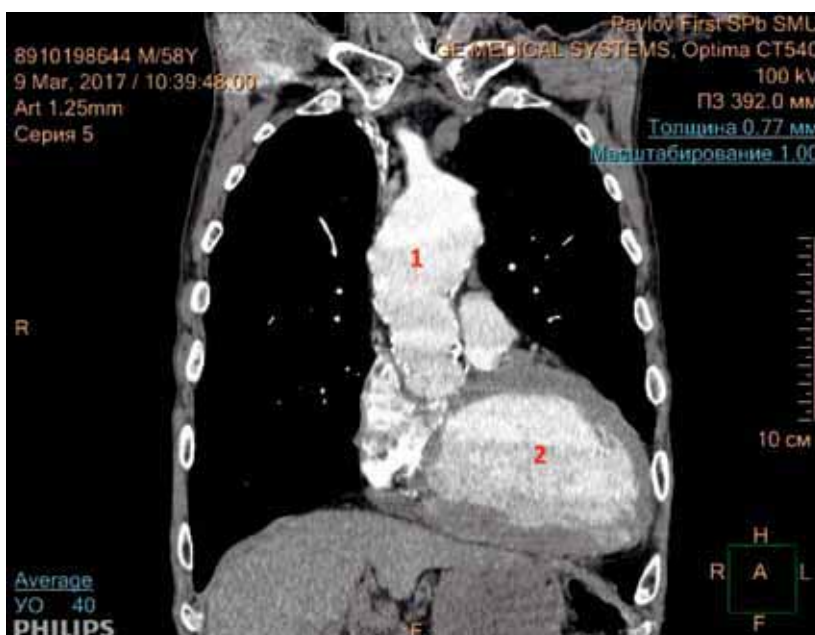


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки (фронтальная проекция). 1 — аневризма восходящей аорты; 2 — аортальная конфигурация сердца

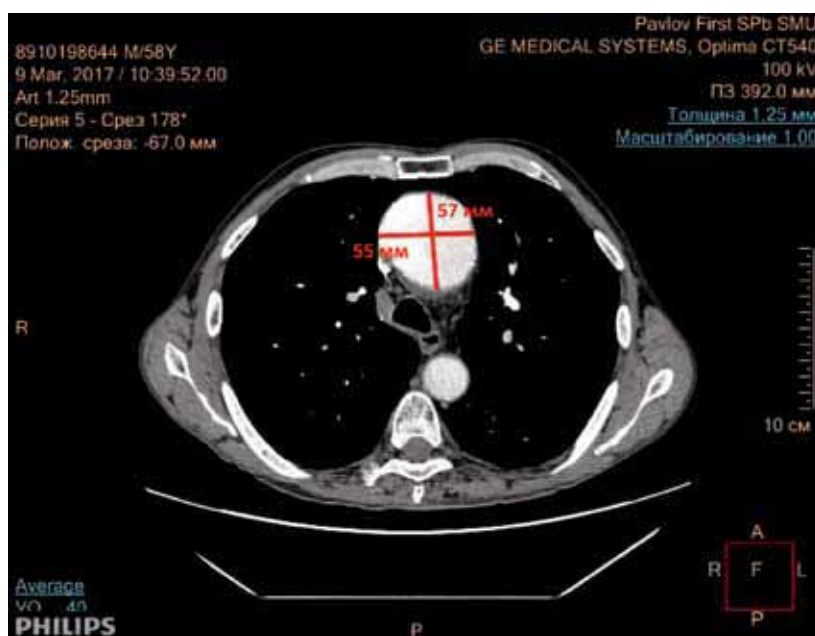


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки (аксиальная проекция). Аневризма дуги аорты (57×55 мм)

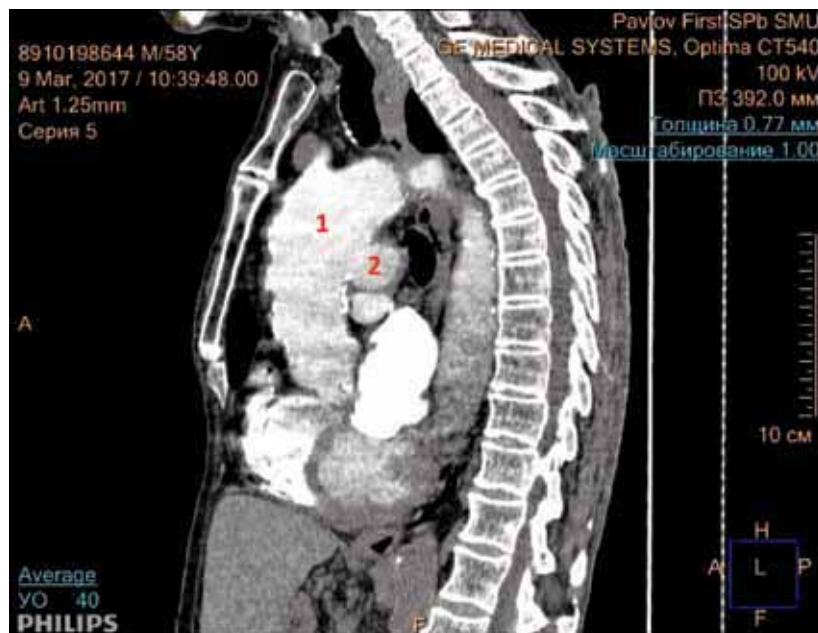


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки (сагиттальная проекция). 1 — аневризма восходящей аорты; 2 — псевдоаневризма восходящей аорты

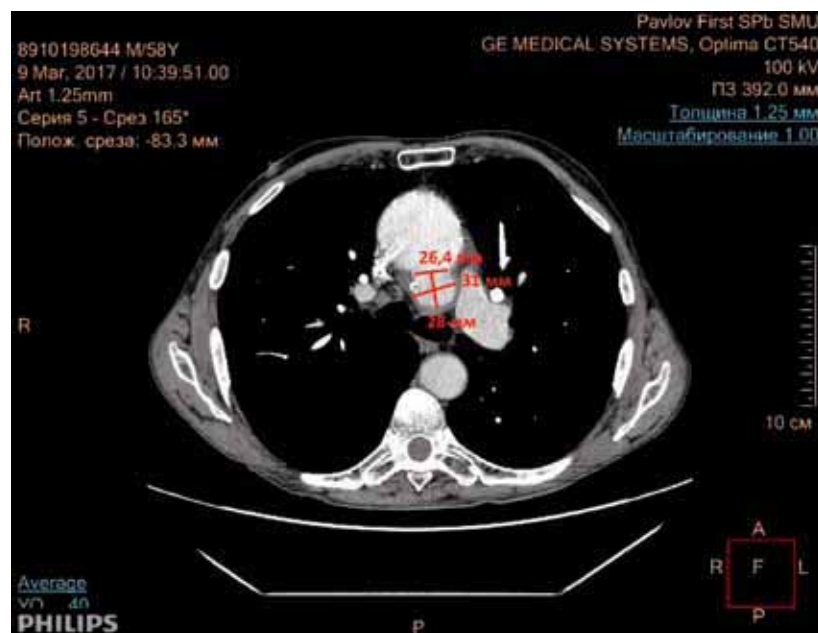


Рис. 4. МСКТ органов грудной клетки (аксиальная проекция). Псевдоаневризма восходящей аорты (31×28 мм, диаметр шейки псевдоаневризмы — 26,4 мм)

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (11.03.2017): гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки в области бифуркации правой общей сонной артерии, в устье правой внутренней сонной артерии и в устье правой подключичной артерии.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (11.03.2017): диффузное атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты, подвздошных артерий в виде уплотнения и утолщения комплекса интима–медиа с участками кальциноза без значимых гемодинамических нарушений. Общие бедренные артерии диффузно изменены без значимых нарушений кровотока. Стеноз общих бедренных артерий с обеих сторон до 35–37%. Бляшки расположены по задней стенке, плотные, кальцинирован-

ные. Поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии и их ветви диффузно изменены, без локальных стенозов.

Осмотр кардиохирургом (13.03.2017): учитывая крайне низкие показатели функциональной операбельности пациента, изолированная реконструкция восходящей аорты и дуги аорты сопряжена с крайне высоким риском неблагоприятного исхода. Целесообразно рассматривать вариант сочетанной трансплантации сердца и реконструктивного вмешательства на восходящей аорте.

Осмотр неврологом (15.03.2017): смешанная дисциркуляторная интоксикационно-дисметаболическая энцефалопатия.

Осмотр офтальмологом (15.03.2017): начальная катаракта. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Признаков застойного диска зрительного нерва нет.

Осмотр пульмонологом (16.03.2017): у больного нельзя исключить хроническую обструктивную болезнь легких среднетяжелого течения. Обнаруженные на КТ очаги в обоих легких наиболее вероятно обусловлены локальными участками пневмофиброза, возможно — перенесенными эпизодами тромбоэмболии мелких ветвей ЛА. Необходимо динамическое наблюдение. На момент осмотра данных в пользу тромбоэмболии ЛА получено не было.

Заключение: хроническая обструктивная болезнь легких средней степени тяжести (GOLD II–III), невысокого риска обострений (клиническая группа B), вне обострения. Эмфизема легких. Осложнение: дыхательная недостаточность I степени.

Осмотр аритмологом (20.03.2017): рекомендована установка трехкамерного кардиовертера-дефибриллятора.

**Диагноз заключительный.** Поздний висцеральный сифилис (недостаточность аортального клапана II степени, аневризма восходящей аорты, синдром стенокардии). Дилатационная кардиомиопатия вторичного генеза. Хроническая сердечная недостаточность IIВ степени, III функционального класса. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Сопутствующие заболевания: хроническая  $V_{12}$ - и фолиеводефицитная анемия легкой степени; хронический пиелонефрит, ремиссия; хроническая обструктивная болезнь легких, среднетяжелое течение, вне обострения; хронический эрозивный гастрит, затихающее обострение.

Ведущим патологическим синдромом в состоянии больного являлась сердечная недостаточность. В период стационарного лечения (03.03.–22.03.2017) пациенту проводилась терапия антиагрегантами, бета-блокаторами, петлевыми диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами, нитратоподобными средствами.

### Обсуждение

Кардиоваскулярный сифилис — специфическое поражение сердца и сосудов (главным образом аорты и коронарных артерий), возникающее вследствие развития инфекционно-аллергического процесса в миокарде и сосудистых оболочках на любой стадии сифилиса [5]. Если при раннем сифилисе страдает преимущественно миокард, то при позднем, напротив, миокардит встречается редко, а более чем в 93% случаев специфическое пролиферативное воспаление развивается в стенке аорты [14]. Поражения сердечно-сосудистой системы возникают у 10% больных поздним сифилисом, получивших неадекватное лечение либо совсем не лечившихся [15, 16].

Инвазия бледных трепонем в адвентициальную оболочку аорты и лимфатические сосуды провоцирует развитие продуктивного воспаления с формированием инфильтрата, представленного в основном лимфоцитами, плазматическими клетками и фибробластами. Гранулематозный инфильтрат располагается преимущественно в виде муфт по ходу *vasa vasorum*, берущих начало от сети сосудов, расположенной в адвентиции, пронизывающих наружную треть меди и разветвляющихся между наружным и средним ее слоями. Облитерирующий эндартериит *vasa vasorum* приводит к резкому сужению их просвета и недостаточному кровоснабжению аортальной

стенки. Со временем в адвентиции аорты происходят фиброзные изменения.

В средней оболочке аорты хронический воспалительный процесс (специфический мезаортит) сопровождается ишемическими некрозами, массивной очаговой деструкцией эластических и гладкомышечных волокон с замещением их грубоволокнистой соединительной тканью и перифокальной инфильтрацией, представленной преимущественно плазмócитами. Иногда наблюдаются мелкие гранулематозные очаги из эпителиоидных и гигантских клеток. Дегенеративный процесс, в той или иной степени повреждающий структурные элементы меди, приводит к снижению ее способности противостоять давлению крови в аорте и развитию одиночных или множественных аневризм с пристеночными тромбами [17–19]. Аневризмы могут формироваться и в области крупных ветвей аорты — брахиоцефальной, безымянной, подключичной, подвздошной артерий [20, 21].

Постепенно происходит распространение специфического воспаления и на интиму, которая компенсаторно гиперплазируется, а затем фиброзируется. Иногда встречаются фокусы кальцификации [9]. Макроскопически внутренняя поверхность аорты выглядит бугристой, морщинистой, белесоватой, с множеством рубцовых втяжений и выпячиваний, ветвящихся или звездчатых складок, поэтому ее сравнивают с «шагреновой кожей», «древесной корой» или «лицом, обезображенным оспой».

Чаще всего при сифилисе поражается восходящая аорта, затем — ее дуга и реже — нисходящая часть грудной аорты (в соотношении 10:7:3). Поражения брюшной аорты очень редки [11, 14, 21, 22]. Наиболее частое поражение восходящего отдела аорты объясняют богатством лимфатической сети в этой области и тропностью трепонем к лимфатическим сосудам [23], а также тем, что *vasa vasorum* представлены в грудной части аорты и отсутствуют в абдоминальной. СМ, по крайней мере на ранней стадии, является «болезнью *vasa vasorum*» [8]. Преимущественная локализация специфического воспаления в начальной части аорты приводит к формированию синдрома корня аорты — одновременному развитию недостаточности аортального клапана и коронарной недостаточности (коронарные артерии отходят от синусов Вальсальвы непосредственно над клапаном аорты).

От момента заражения до формирования неосложненного СМ проходит от 2–3 до 20 и более лет, осложнения в виде аортальной недостаточности, аневризмы аорты и сужения устьев коронарных артерий формируются в течение 3–5 лет [15]. ПКВС в 4–5 раз чаще встречается у мужчин [5, 14, 24], 86–88% пациентов имеют возраст старше 40 лет [14, 25]. Чаще ПКВС возникает у лиц, страдающих артериальной гипертензией [26] и занятых тяжелым физическим трудом [27]. При ПКВС отмечается высокая смертность — 20% при длительности наблюдения до 8 лет [14].

В 37–38% случаев ПКВС в анамнезе больных имеется указание на лечение сифилиса в прошлом [14, 15]. К сожалению, зачастую этот факт не только не настоятельно напоминает врачей, но и препятствует своевременной диагностике ПКВС, так как предполагается, что после проведения специфической терапии болезнь не может активно прогрессировать [3]. Необходимо подчеркнуть, что лица с сохраняющимися после лечения положительными результатами нетрепонемных тестов, особенно при наличии высоких титров антител, являются группой риска развития поздних форм висцерального и нейросифилиса, что

требует включения в план клинико-серологического наблюдения регулярного исследования ЦСЖ и ЭхоКГ [15].

Положительные результаты серологических реакций в сочетании с данными ЭхоКГ (наличием расширения корня или восходящего отдела аорты, уплотнения стенок аорты, деформации, уплотнения и кальцификации створок аортального клапана, аортальной регургитации II–III степени, очаговых зон гипокинезии миокарда, снижения фракции выброса, сужения коронарных артерий в области устьев) позволяют предположить наличие ПКВС [15]. Самым ранним признаком, позволяющим заподозрить сифилитический аортит, является расширение восходящей аорты [25]. Если диаметр аорты на ограниченном участке увеличен в 2 и более раза, говорят об аневризме аорты. Следует помнить, что у 24% больных ПКВС нетрепонемные тесты оказываются отрицательными [14], что не исключает диагноза. Трепонемные тесты позитивны практически у всех больных. Окончательный диагноз устанавливается с учетом данных анамнеза, характера жалоб, данных клинического обследования, рентгенографии, ЭКГ, КТ, а при необходимости — коронарографии, ультразвуковой доплерографии, магнитно-резонансной томографии, аортографии и др.

В случаях, когда у больного сочетаются атеросклероз и сифилис, провести грань между атеросклеротическим и сифилитическим поражением аорты и коронарных артерий без патоморфологического исследования достаточно сложно, подчас невозможно [28]. Следует учитывать, что среди аневризм дуги аорты 70% имеют сифилитическую этиологию и лишь 20% — атеросклеротическую. Аневризмы нисходящей части аорты в 47% случаев имеют атеросклеротическое происхождение, в 32% причиной является сифилис [5]. Сифилитические аневризмы чаще имеют мешотчатую форму (представляют собой локальное выпячивание стенки аорты, соединяющееся с ее просветом широким или узким отверстием), чем веретенообразную (с диффузным расширением сегмента аорты) [6, 27], хотя оба типа аневризм могут сочетаться. Мешотчатая аневризма восходящей аорты с обызвествлением стенки сосуда практически однозначно указывает на сифилитическую этиологию процесса [27], как и сочетание веретенообразной и мешотчатой аневризм восходящей аорты [8]. Мешотчатые аневризмы чаще приводят к летальному исходу вследствие разрыва или расслоения стенки, сдавления, смещения или деструкции соседних органов, тромбоэмболии дистальных разветвлений аорты [5]. В зависимости от строения стенки аневризмы подразделяют на истинные, представляющие собой выпячивание наружу всех трех оболочек аорты, и ложные (псевдоаневризмы), стенка которых формируется из адвентиции при разрыве стенки сосуда и организации гематомы. Ложная аневризма — это ограниченная соединительной тканью полость, сообщающаяся с просветом аорты, часто заполненная тромбами. Риск разрыва у ложной аневризмы выше. В целом без хирургического лечения аневризмы аорты сифилитической природы в 80% случаев приводят к смерти больных в течение 2 лет [29].

В отличие от атеросклероза, при сифилитическом аортите инфильтрат не распространяется по ходу венечных артерий, а ограничивается их начальными участками, вызывая стеноз, что может вследствие коронарспазмов приводить к острой или хронической коронарной недостаточности. Однако при стенозе устьев венечных артерий сифилитической природы инфаркт миокарда развивается очень редко. Это объясняется медленным

стенозированием устьев венечных артерий, в связи с чем создаются благоприятные условия для развития коллатерального кровообращения [28].

В последние годы ПКВС считался казуистической редкостью, в связи с чем настороженность по отношению к этому наиболее опасному для жизни проявлению приобретенного сифилиса утратили не только кардиологи и терапевты, но и дерматовенерологи. Примером этого является описанный нами случай. Осенью 2014 г. в период госпитализации по поводу инфаркта миокарда, когда у пациента были впервые выявлены положительные серологические реакции на сифилис, у него рентгенологически уже отмечалось значительное расширение границ сердца влево и высокое расположение дуги аорты. Эти проявления, очевидно, не привлекли внимания дерматовенерологов в период проведения ему специфической терапии по поводу сифилиса в декабре 2014 — феврале 2015 г. (расценены как атеросклеротические изменения?). Поэтому вместо назначения лечения по поводу ПКВС больному была проведена терапия антибиотиком резерва по схеме позднего нейросифилиса. В связи с этим, во-первых, вызывает сомнения обоснованность постановки диагноза «поздний асимптомный нейросифилис», так как цитоз и уровень белка в ЦСЖ у пациента были в пределах нормы, РМП — отрицательная, а положительные результаты трепонемных тестов с ликвором позволяют констатировать лишь факт инфицирования *Tr. pallidum*, но не доказывают наличие специфического поражения нервной системы [30].

Во-вторых, возникает закономерный вопрос о целесообразности назначения больному цефтриаксона. Основанием для проведения терапии антибиотиком резерва явилась якобы имевшаяся у пациента непереносимость пенициллина, хотя никаких указаний на это ни при целенаправленном опросе больного, ни при анализе медицинской документации обнаружить не удалось. Выполненная нами проба *in vitro* на переносимость бензилпенициллина также показала отсутствие сенсификации к препарату. В назначении терапии антибиотиком резерва на основании сомнительного «острого дерматита» в анамнезе кроется известное лукавство — венерологи назначают цефтриаксон вместо положенного водорастворимого пенициллина, поскольку им удобнее выполнять одну инъекцию цефтриаксона в сутки вместо шести инъекций пенициллина.

Таким образом, пациент получил лечение, не соответствовавшее клинической форме заболевания: схемы терапии ПКВС существенно отличаются от таковых при позднем нейросифилисе. Основное отличие заключается в необходимости проведения при ПКВС подготовительной терапии, сутью которой является постепенное усиление воздействия на *Tr. pallidum* с целью избежать местной реакции обострения Яриша–Герксгеймера. Назначение пенициллина, обладающего трепонемоцидным действием, особенно в высоких дозах, может приводить к внезапной смерти больного сифилитическим аортитом вследствие острого отека аортальной стенки и окклюзии устьев коронарных артерий либо в результате расслоения и разрыва аневризмы аорты [31]. За рубежом для профилактики этих осложнений одновременно с антибиотиками пенициллиновой группы рекомендуют назначать преднизолон по 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней [32]. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом при позднем висцеральном сифилисе предусматривают двухнедельную подго-

товку трепонемостатическими антибиотиками широкого спектра действия (доксциклином, эритромицином) с последующим переходом к активной пенициллинотерапии в виде двух курсов внутримышечных инъекций натриевой соли бензилпенициллина по 1 млн ЕД 6 раз в сутки продолжительностью 28 и 14 дней либо двух курсов новокаиновой соли бензилпенициллина по 600 тыс. ЕД 2 раза в сутки той же продолжительности [30]. К сожалению, уровень доказательности эффективности данных методов лечения соответствует D, т.е. рекомендации основаны на неаналитических исследованиях (описаниях случаев, серий случаев) и мнениях экспертов.

О. К. Лосева и соавт. с успехом применяют схему лечения, предусматривающую более длительную подготовительную терапию больных ПКВС, дополнительно включающую прием йодида калия, а затем — весьма осторожную пенициллинотерапию с применением хотя и возрастающих, но значительно меньших дозировок антибиотика, чем при других формах сифилиса [3, 20]. Подготовительная терапия, направленная на медленное разрешение воспалительного инфильтрата в стенке аорты и его замещение соединительной тканью, включает два этапа:

- 1-й этап — прием внутрь раствора йодида калия в возрастающей концентрации (2–3–5%) по 1 столовой ложке 3 раза в день после еды по 1 неделе для каждой концентрации;
- 2-й этап — прием доксициклина по 0,1 г 2 раза в день или эритромицина по 0,5 г 4 раза в день в течение 2 недель.

Основной курс специфической терапии также включает два этапа:

- 1-й этап — внутримышечное введение натриевой соли бензилпенициллина в возрастающих дозах: 50–100–200–400 тыс. ЕД 8 раз в сутки, по 3 дня на каждую дозировку. По достижении дозы в 400 тыс. ЕД продолжают введение в этой дозе до общей продолжительности курса пенициллинотерапии 28 дней;
- 2-й этап — после 14-дневного перерыва проводят второй курс натриевой соли бензилпенициллина внутримышечно по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в течение 14 дней [20].

Общая продолжительность терапии, таким образом, составляет 13 недель. При всеобщей тенденции к «оптимизации» лечения и сокращению сроков госпитализации больных такая длительность курса, как и необходимость введения пенициллина каждые 3 ч, возможно, не будет встречена с восторгом организаторами здравоохранения. Однако если учесть, что от качества терапии в буквальном смысле зависит жизнь больных, становится очевидной неуместность спешки, тем более что количество таких пациентов очень невелико и часть подготовительного курса лечения может быть проведена в условиях дневного стационара или амбулаторно.

В связи с выбором оптимальной методики лечения больных ПКВС возникает еще один вопрос, требующий разрешения. Отмечается частое (25–30% случаев) сочетание сифилиса аорты и нейросифилиса [33], поэтому при выявлении ПКВС рекомендуют обязательно исследование ЦСЖ [13]. Как же следует начинать лечение при выявлении сочетанной патологии? Существует точка зрения, что при наличии позднего сифилиса сердечно-сосудистой системы вначале следует проводить медленную, с длительной подготовкой и последующим внутримышечным введением пенициллина терапию ПКВС, а затем,

в случае сохранения патологии ЦСЖ после повторной пункции, — лечение массивными дозами внутривенно вводимого пенициллина по схеме нейросифилиса [3, 4, 14]. Такая рекомендация связана с тем, что назначение специфического лечения сначала по поводу сифилиса нервной системы может спровоцировать прогрессирование ПКВС. Однако не может ли произойти быстрое усугубление течения нейросифилиса при подобном подходе, ведь на фоне подготовительной терапии по поводу ПКВС как минимум в течение 2 недель не будет обеспечиваться трепонемостатическая концентрация антибиотика в ЦСЖ, да и последующее внутримышечное введение пенициллина гораздо менее эффективно при нейросифилисе, чем внутривенное [4, 13]? Ответ на этот важный вопрос отсутствует в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению больных сифилисом, и его решение требует дополнительных исследований.

Что касается описанного нами клинического случая, приходится констатировать, что, к сожалению, прогноз для жизни пациента пессимистичен. ПКВС диагностирован у больного на той стадии, когда помочь может только сложнейшая операция протезирования аортального клапана (пересадки сердца?) с одновременной заменой расширенной части аорты синтетическим сосудистым трансплантатом. Проведение повторного курса специфической терапии по поводу ПКВС показано, но не является определяющим с точки зрения прогноза для жизни. В связи с этим зарубежные исследователи рекомендуют проводить лечение по схеме третичного сифилиса уже после кардиохирургической операции, подчеркивая при этом, что даже в случае элиминации *Tr. pallidum* существует риск рецидива специфического процесса в стенке аорты, в связи с чем прооперированные пациенты должны находиться под постоянным наблюдением [23, 34].

### Заключение

1. Выполнение ЭхоКГ должно являться обязательным компонентом обследования всех больных с впервые диагностированным поздним или неуточненным скрытым сифилисом до назначения им специфической терапии с целью максимально раннего выявления ПКВС.

2. Лица с сохраняющимися после проведения специфической терапии положительными результатами нетрепонемных тестов, особенно при наличии высоких титров антител, служащих индикатором возможной активности инфекционного процесса, являются группой риска развития поздних форм висцерального и нейросифилиса, что требует включения в план клинико-серологического наблюдения регулярного исследования ЦСЖ и ЭхоКГ.

3. Недопустимо назначение при сифилисе антибиотиков резерва, в том числе цефтриаксона, в тех случаях, когда отсутствует или не доказана непереносимость пенициллина, исходя из соображений «удобства» для больного или медицинского учреждения. Водорастворимый пенициллин продолжает оставаться препаратом выбора при терапии сифилиса, по эффективности превосходящих резервные антибиотики, особенно при лечении поздних форм сифилиса.

4. Низкий уровень доказательности эффективности схем терапии, рекомендованных в настоящее время для ПКВС, требует проведения дополнительных исследований с анализом результатов специфического лечения пациентов, находящихся в настоящее время под наблюдением, и широкой дискуссией о подходах к ведению таких больных. ■

## Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010–2014 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;(5):15–23. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. Syphilis Incidence Rate in the Russian Federation in 2010–2014. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2015;(5):15–23.]
2. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и под-кожной клетчатки, 2013–2015 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(3):12–28. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. Dermatovenerologic Healthcare Delivery in Russian Federation. Incidence of Sexually Transmitted Infections and Skin Disorders, 2013–2015. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016;(3):12–28.]
3. Лосева О. К., Залевская О. В., Гаганов Л. Е., Павлова Т. В. Клинический случай позднего кардиоваскулярного сифилиса со смертельным исходом. Клиническая дерматология и венерология. 2016;(4):19–25. [Loseva O. K., Zalevskaya O. V., Gaganov L. E., Pavlova T. V. Fatal Case of Late Cardiovascular Syphilis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016;(4):19–25.]
4. Туманова Е. Л., Лосева О. К., Квижинадзе Г. Н., Алексеев В. Г. Сочетанное сифилитическое поражение сердечно-сосудистой и нервной систем. Клиническая дерматология и венерология. 2015;(2):42–47. [Tumanova E. L., Loseva O. K., Kvizhinadze G. N., Alekseev V. G. Combined Syphilitic Lesion of the Cardiovascular and Nervous Systems. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2015;(2):42–47.]
5. Лосева О. К., Чистякова Т. В., Лебедева Г. А., Кисель О. В. Выявление и диагностика кардиоваскулярного сифилиса в Москве. Клиническая дерматология и венерология. 2013;(3):30–47. [Loseva O. K., Chistyakova T. V., Lebedeva G. A., Kisel' O. V. The Detection and Diagnosis of Cardiovascular Syphilis in Moscow. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2013;(3):30–47.]
6. Кисель О. В., Лосева О. К., Шарифуллин В. А. Диагностика сифилитической аневризмы аорты в стационаре скорой медицинской помощи. Клиническая дерматология и венерология. 2010;(2):58–66. [Kisel' O. V., Loseva O. K., Sharifullin V. A. Diagnostics of Syphilitic Aortic Aneurysms in an Emergency Medical Aid Hospital. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2010;(2):58–66.]
7. Roberts W. C., Bose R., Ko J. M. et al. Identifying Cardiovascular Syphilis at Operation. Am. J. Cardiol. 2009;104(11):1588–1594.
8. Roberts W. C., Barbin C. M., Weissenborn M. R. et al. Syphilis as a Cause of Thoracic Aortic Aneurysm. Am. J. Cardiol. 2015;116(8):1298–1303.
9. Barbin C. M., Weissenborn M. R., Ko J. M. et al. Computed Tomographic and Morphologic Features of Syphilis of the Aorta. Am. J. Cardiol. 2015;116(8):1311–1314.
10. Крумкачев В. В., Панкратов О. В., Юдина О. А. и др. Кардиоваскулярный сифилис в Республике Беларусь. Клиническая дерматология и венерология. 2014;(5):124–132. [Krumkachev V. V., Pankratov O. V., Yudina O. A. et al. Cardiovascular Syphilis in the Republic of Belarus. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2014;(5):124–132.]
11. Roberts W. C., Ko J. M., Vowels T. J. Natural History of Syphilitic Aortitis. Am. J. Cardiol. 2009;104(11):1578–1587.
12. Drago F., Ciccarese G., Merlo G. et al. Is the Standard Treatment for Early Syphilis Sufficient to Prevent Cardiovascular and Neurologic Syphilis? Am. J. Cardiol. 2016;117(2):310–311.
13. Стрибук П. В., Лосева О. К., Юдакова В. М. Сравнительная эффективность лечения позднего нейросифилиса пенициллином и цефтриаксоном. Клиническая дерматология и венерология. 2016;(1):18–22. [Stribuk P. V., Loseva O. K., Yudakova V. M. The Comparative Effectiveness of Treatment of Late Neurosyphilis with Penicillin and Ceftriaxone. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2016;(1):18–22.]
14. Лосева О. К., Квижинадзе Г. Н., Залевская О. В. и др. Клиника, течение и исходы кардиоваскулярного сифилиса (по материалам Московского региона). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(6):22–25. [Loseva O. K., Kvizhinadze G. N., Zalevskaya O. V. et al. Clinical Picture, Course and Outcomes of Cardiovascular Syphilis (Based on Materials of the Moscow Region). Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2015;8(6):22–25.]
15. Бохонович Д. В., Лосева О. К., Юдакова В. М., Максимова И. В. Результаты обследования пациентов с сифилисом в анамнезе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015;(6):59–62. [Bokhonovich D. V., Loseva O. K., Yudakova V. M., Maksimova I. V. Results of Examinations of Patients with a History of Syphilis. Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei. 2015;(6):59–62.]
16. Yasuda S., Imoto K., Uchida K. et al. Stent-Graft Implantation for Clinically Diagnosed Syphilitic Aortic Aneurysm in an HIV-Infected Patient. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014;20 Suppl:862–866.
17. Kimura F., Satoh H., Sakai F. et al. Computed Tomographic Findings of Syphilitic Aortitis. Cardiovasc. Interv. Radiol. 2004;27(2):179–181.
18. Vaideeswar P. Syphilitic Aortitis: Rearing of the Ugly Head. Indian J. Pathol. Microbiol. 2010;53(4):624–627.
19. Liu J., Yuan Q., Golamauilly R., Gong T. Syphilitic Aortitis Complicated by Multiple Aortic Aneurysms: Findings of Multidetector CT. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2011;27(5):695–699.
20. Лосева О. К., Квижинадзе Г. Н. Клинический случай сочетания сифилитической аневризмы аорты с аневризмами крупных сосудов. Вестник последипломного медицинского образования. 2016;(3):98–99. [Loseva O. K., Kvizhinadze G. N. Clinical Case of a Combination of Syphilitic Aortic Aneurysm with Aneurysms of Large Vessels. Vestnik Poslediplomnogo Meditsinskogo Obrazovaniya 2016;(3):98–99.]
21. Roberts W. C., Lensing F. D., Kourlis H. Jr. et al. Full Blown Cardiovascular Syphilis with Aneurysm of the Innominate Artery. Am. J. Cardiol. 2009;104(11):1595–1600.
22. Jackman J. D. Jr, Radolf J. D. Cardiovascular Syphilis. Am. J. Med. 1989;87(4):425–433.
23. Pivatto Júnior F., Finkler B. S., Torres F. S. et al. Aneurysm and Dissection in a Patient with Syphilitic Aortitis. Braz. J. Infect. Dis. 2017;21(3):349–352.
24. Clark E. G., Danbolt M. The Oslo Study of the Natural Course of Untreated Syphilis: an Epidemiologic Investigation Based on a Restudy of the Boeck- Bruusgaard Material. Med. Clin. N. Am. 1964;48(3):613–623.
25. Lucia S. P., Harp V. C. Jr, Hunt M. L. Cardiovascular Syphilis in a General Medical Clinic. Public Health Rep. 1953;68(4):405–406.
26. Rockwell D. H., Yobs A. R., Moore M. B. The Tuskegee Study of Untreated Syphilis: the 30th Year of Observation. Arch. Intern. Med. 1964;114:792–798.
27. Gayathri K., Shankar S. V., Venkatesan S., Kalaivani S. Cardiovascular Syphilis Complicated by Lower Thoracic and Upper Abdominal Aneurysm: a Rare Case Report. Indian J. Sex. Transm. Dis. 2016;37(1):75–77.
28. Лосева О. К., Преловская Г. Ю., Кисель О. В. Инфаркт миокарда и сифилис. Consilium medicum. Дерматология. 2009;(3):39–42. [Loseva O. K., Prelovskaya G. Yu., Kisel' O. V. Myocardial Infarction and Syphilis. Consilium medicum. Dermatology. 2009;(3):39–42.]
29. Maleszewski J. J. Inflammatory Ascending Aortic Disease: Perspectives from Pathology. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015;149(2 Suppl):S176–S183.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015. 45 с. [Federal Guidelines for the Management of Patients with Syphilis. Moscow, 2015. 45 p.]

31. Hughes G. R. Jarisch-Herxheimer Reaction and Syphilitic Aortitis. *Br. Med. J.* 1968;1(5588):360.

32. Brown A. P., Dawkins K. D., Parker D. J. "Late" Manifestations of Cardiovascular Syphilis Occurring in a Young Man. *Br. Heart J.* 1987;58(4):405–408.

33. Симоненко В. Б., Попов А. В., Сюч Н. И. и др. Сифилитический мезоартит. *Клиническая медицина.* 2012;(1):77–79. [Simonenko V. B.,

Popov A. V., Syuch N. I. et al. Syphilitic Mesaortitis. *Klinicheskaya Meditsina.* 2012;(1):77–79.]

34. Saraiva R. S., Cesar C. A., de Mello M. A. A. Syphilitic Aortitis: Diagnosis and Treatment. Case Report. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2010;25(3):415–418.

### **Информация об авторах**

**Татьяна Валерьевна Красносельских** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

**Евгений Владиславович Соколовский** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Анастасия Юрьевна Лоншакова-Медведева** — врач клиники дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Дарья Игоревна Петухова** — врач кардиологического отделения № 1 клиники НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Information about the authors**

**Tat'yana V. Krasnoselskikh** — D.Sci. (Medicine), Prof., Department of Dermatovenereology, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tatiana.krasnoselskikh@gmail.com

**Evgenii V. Sokolovskii** — D.Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Anastasiya Yu. Lonshakova-Medvedeva** — MD, Doctor, Department of Dermatovenereology, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

**Dar'ja I. Petuhova** — MD, Doctor, Cardiological Department No. 1, Clinic of Research Institute of Cardiovascular Diseases, Research Clinical Centre, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation



DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-79-85

# Тунгиоз. Случай диагностики тропического дерматоза

Азам В. В., Чикин В. В., Борлаков И. А.

---

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлен случай тунгиоза — инфекации песчаной блохой у мужчины, отдыхавшего в Перу, с локализацией высыпаний на I и V пальцах обеих ног. Для лечения больного было проведено хирургическое удаление паразитов из очагов поражения, после чего очаги поражения обрабатывали антисептиками.

Ключевые слова: **тунгиоз, песчаная блоха, *Tunga penetrans***

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Азам В. В., Чикин В. В., Борлаков И. А. Тунгиоз. Случай диагностики тропического дерматоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):79–85. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-79-85

---

# Tungiasis. A Case of Diagnosis of Tropical Dermatitis

Veronika V. Azam, Vadim V. Chikin, Ismail A. Borlakov

---

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

A case of tungiasis is presented — infestation with *Tunga penetrans* of a man who was on vacation in Peru, with eruptions localized on toes I and V of the both feet. For treatment of the patient, the parasites were surgically removed out of the lesions, whereupon the lesions were treated with antiseptics.

Keywords: **tungiasis**, *Tunga penetrans*

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Azam V. V., Chikin V. V., Borlakov I. A. Tungiasis. A Case of Diagnosis of Tropical Dermatitis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):79–85. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-79-85

---

■ Тунгиоз (болезнь песчаных блох) — паразитарное заболевание кожи, вызываемое инфестью самками песчаной блохи *Tunga penetrans* [1].

Блохи *T. penetrans* — это мелкие, длиной около 1 мм, насекомые отряда *Siphonaptera*. Взрослые блохи *T. penetrans* — свободноживущие насекомые, но для размножения самка блохи обязательно должна проникнуть в эпидермис хозяина — человека или различных животных. Предполагается, что оплодотворение происходит после внедрения самки в кожу хозяина, тем не менее возможно внедрение в кожу самок блох с оплодотворенными яйцами [1].

В течение 2 недель после проникновения брюшко внедрившейся в кожу блохи значительно увеличивается в объеме, достигая в итоге диаметра 10–12 мм и вмещающая до 200 яиц [2, 3]. Брюшной конус блохи остается в контакте с воздухом, через него насекомое дышит, испражняется и откладывает яйца. При этом в коже хозяина создается отверстие диаметром 250–500 мкм, которое становится входными воротами для микроорганизмов [4]. Самки блох остаются в месте проникновения в кожу на протяжении 4 недель. После того как все яйца будут отложены, блоха умирает, и ее остатки выводятся из эпидермиса [3].

Вне организма хозяина жизненный цикл *T. penetrans* похож на жизненный цикл других видов блох и включает яйцо, личинку, куколку и имаго. Личинки обнаруживаются в различных типах почв, хотя особенно для их развития подходит сухая песчаная почва [1]. Оптимальная температура верхнего слоя почвы для развития личинок блох — от 22 до 31 °С. После того как яйцо отложено, личинка появляется на 3–4-й день и окукливается через 10–18 дней [5].

Первоначально паразит обитал только в Южной и Северной Америке [6]. Считается, что в Африку *T. penetrans* была ввезена случайно примерно в 1872 г. кораблями, прибывавшими в Анголу из Бразилии с грузом балластного песка, содержавшего блох [1, 7]. Предполагается, что песчаные блохи, сохранявшиеся в балластном песке во время пересечения Атлантического океана, поражали моряков или обитавших на кораблях крыс. Когда зараженные моряки сходили на берег, они переносили паразитов, внедрившихся в кожу, на Африканский континент. Кроме того, паразиты могли переноситься на берег зараженными крысами [8].

В последующем *T. penetrans* быстро распространилась вдоль западного побережья Африки. По торговым путям и с военными экспедициями тунгиоз в течение двух десятилетий распространился по всему региону к югу от Сахары во многие колонии в Центральной и Западной Африке, достиг восточного побережья континента и в 1899 г. — Мадагаскара [7]. В 1899 г. индийские солдаты, возвращавшиеся из Африки, занесли эктопаразита в Бомбей и Карачи.

В настоящее время тунгиоз является эндемичным заболеванием, распространенным на Карибских островах, в странах Южной Америки и в Африке. В Америке заболевание встречается в странах от Мексики до северной Аргентины и Чили [2, 10–14]. В Африке заболевание регистрировалось во всех регионах южнее Сахары: от Сьерра-Леоне, Кот-д'Ивуара, Нигерии и Эфиопии до Южной Африки, оно также встречается на островах Занзибар и Мадагаскар [1, 15–26].

По неизвестным причинам *T. penetrans* никогда не получала широкого распространения на Индийском суб-

континенте [1]. В различных странах Азии и Океании были описаны лишь отдельные случаи тунгиоза [27–29].

В последние десятилетия тунгиоз стал наиболее частым паразитарным заболеванием кожи, которым заражаются туристы, посещающие тропические пляжи [30, 31]. Тунгиозом заражаются, когда ходят босиком по земле, в которой присутствует блоха *T. penetrans*.

Тунгиоз является зоонозом, поражающим различных домашних и диких животных. Типичный резервуар возбудителя — собаки, кошки, свиньи, коровы и крысы [32, 33]. Инфесть блохами *T. penetrans* была обнаружена у овец, коз, лошадей, кур и диких млекопитающих — мышей, слонов, обезьян [1, 34]. Факторами риска развития тунгиоза в эндемичных регионах являются низкий уровень гигиены, земляные полы в жилищах и присутствие животных [35, 36].

Отмечено два возрастных пика заболеваемости тунгиозом — у детей школьного возраста и у пожилых людей [37]. Наиболее высока заболеваемость среди детей 5–10 лет, у которых поражение кожи протекает наиболее тяжело [1]. Распространенность тунгиоза выше у мальчиков, чем у девочек, предположительно из-за того, что мальчики чаще проводят время босиком на неасфальтированных улицах, чем девочки, и соответственно чаще подвергаются инфестью *T. penetrans* [20, 38].

Предполагается, что причинами меньшей выраженности поражения тунгиозом взрослых могут быть меньший уровень воздействия, немедленное удаление эктопаразита после его внедрения, более выраженная кератинизация кожи стоп или приобретенный иммунитет в более старших возрастных группах [20].

Для тунгиоза характерна сезонность [39]. Заболеваемость возрастает с началом сухого сезона, достигает пика к его окончанию и снижается с первыми дождями. Возможными причинами уменьшения заболеваемости тунгиозом в сезон дождей могут быть как ухудшение условий размножения блох, связанное с повышением влажности и понижением температуры почвы, так и уменьшение интенсивности атак блох на человека, так как люди в дождливый сезон больше времени проводят дома [40].

Так как песчаная блоха не может прыгать очень высоко, инфесть обычно ограничена стопами, которые поражаются в 99% случаев тунгиоза [40]. Чаще всего поражается околоногтевая область пальцев стоп. Могут быть поражены подошвы и пяточная область [41]. Однако внедрение блохи *T. penetrans* в кожу может происходить в любой части тела [2, 21, 42, 43]. У маленьких детей поражения могут возникать в различных местах — на кистях, локтях, плечах, шее, в области ануса и гениталий. Вокруг внедрившихся живых, мертвых или разлагающихся песчаных блох развивается воспалительная реакция в виде эритемы и отека. На следующий день после внедрения появляется небольшое красное пятно, участок кожи вокруг него становится болезненным и зудящим. Внедрившаяся блоха может наблюдаться как белое образование с черной точкой в центре, которая представляет собой задние сегменты брюшка. Множественные инфесть сотнями блох выглядят как сотовидные очаги поражения [43].

Воспалительная реакция на внедрение блохи усиливается постоянным ростом биологически активного чужеродного тела, которое оказывает давление на окружающие ткани. Кроме того, предполагается, что паразит, чтобы освободить пространство для своего растущего

тела, выделяет протеолитические ферменты, что может также способствовать развитию воспаления.

Зуд заставляет пораженного тунгиозом человека расчесывать очаг поражения, что помогает выделить яйца блохи. После выделения всех яиц и гибели насекомого очаг поражения подсыхает. Высыпания покрываются черной коркой, которая состоит из свернувшейся крови и грязи. Часто из кожи рядом с очагом поражения торчат несколько белых яиц овоидной формы, что является патогномоничным для тунгиоза. После отторжения паразита остается небольшой рубчик, который со временем исчезает.

Почти всегда развивается бактериальная суперинфекция очагов поражения [2]. Это обусловлено попаданием на тело и ноги взрослой самки блохи присутствующих в почве бактерий, которые переносятся в эпидермис хозяина и затем в дерму, когда паразит проникает через роговой слой и вводит свой хоботок в дермальные капилляры [4]. Кроме того, микроорганизмы, которые присутствуют на коже человека, также могут быть внедрены вглубь очага поражения вследствие расчесывания. Это подтверждается усилением воспаления после сдавливания или расчесывания очага поражения [7].

Из очагов поражения с внедрившимися песчаными блохами были изолированы различные патогенные бактерии: *Clostridium tetani*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli* и другие бактерии рода *Enterobacteriaceae* [4, 12, 44]. Считается, что бактериальная суперинфекция усиливает воспалительную реакцию в окружающих тканях [45].

У больных с высокой паразитарной нагрузкой высок риск развития тяжелых осложнений, которые часто возникают при наличии сгруппированных скоплений очагов поражения тунгиозом [46, 47]. Предполагается, что формирование таких множественных очагов поражения способствует развитию тяжелого воспаления [46]. В очагах, в которых присутствуют до 30 внедрившихся песчаных блох, сгруппированных в небольшой области, часто развивается некроз окружающих тканей [46, 47]. Осложнениями тяжело протекающего тунгиоза, особенно в случаях множественной инфекации, могут быть сепсис, лимфедема, гангрена, потеря ногтей и аутоампутация пальцев [38, 48]. В регионах с низким охватом вакцинацией частым осложнением у детей является столбняк [4, 7]. Обнаружено, что заболеваемость столбняком высока в регионах, где распространен тунгиоз [49]. В случаях бактериальной суперинфекции *Clostridium perfringens* может развиваться гангрена [7].

Длительно протекающее воспаление тканей стоп вызывает нарушение функции органа — затруднение ходьбы и может привести к мутациям пальцев. Это ограничивает мобильность больного. Затруднения в ходьбе настолько характерны для тунгиоза, что они рассматриваются как индикатор высокой распространенности заболевания среди коренного населения [7].

Диагноз тунгиоза в эндемичных областях обычно ставится при макроскопическом осмотре очага поражения. У путешественников, возвращающихся из тропиков, часто проводится биопсия кожи, и при морфологическом исследовании биоптата обнаруживают внедрившегося эктопаразита и часто — его яйца [2, 24, 50, 51]. Дифференциальный диагноз тунгиоза включает миаз, вульгарные бородавки, вросший ноготь, острую паронихию, микотическую гранулему, меланому и укусы членистоногих [5, 52].

Единственным методом лечения тунгиоза до настоящего времени остается хирургическое удаление паразита. Удаление блохи проводят стерильной иглой. После этого в случае вторичной инфекции необходима топическая аппликация антибиотика или антисептика. Если блоха во время попытки извлечь ее разрывается на части, развивается тяжелое воспаление. Лекарственные препараты для терапии тунгиоза отсутствуют [1, 7]. При генерализованном тунгиозе описана эффективность препарата из группы бензимидазолов [53].

Приводим наше наблюдение.

В консультативно-диагностический центр ФГБУ ГНЦДК обратился мужчина 30 лет с жалобами на высыпания на коже пальцев ног, периодически сопровождавшиеся зудом и незначительной болезненностью. За 3 недели до обращения больной вернулся из Перу — государства, расположенного на северо-западе Южной Америки. В Перу проживал в горном селении в мае, когда начинается сухой сезон. Ходил в открытой обуви. Во время пребывания в Перу, за несколько дней перед отъездом в Россию, заметил очаги поражения на коже пальцев ног.



Рис. 1. Тунгиоз. Очаг поражения, примыкающий к ногтевой пластине I пальца левой ноги



Рис. 2. Тунгиоз. Дерматоскопическая картина. В центре очага поражения располагается темное тело блохи, вокруг него — белые яйца

При осмотре высыпания располагались на коже дистальных фаланг I и V пальцев ног, примыкая к ногтевым пластинам. Высыпания были представлены располагавшимися на фоне эритемы и отека узелками округлых очертаний, полушаровидной формы, белесоватого цве-

та. Наиболее крупный очаг поражения располагался на I пальце левой стопы, его размер достигал 0,8 см в диаметре (рис. 1). Размер очагов поражения на I пальце правой стопы и V пальцах обеих стоп составлял 0,3–0,5 см. При дерматоскопии очага поражения обнаружено скопление мелких крупинок белого цвета, располагавшихся вокруг темного тела блохи (рис. 2). При надавливании на очаг поражения выделялись яйца и части тела песчаной блохи (рис. 3). Установлен клинический диагноз: тунгиоз.



Рис. 3. Тунгиоз. Яйца песчаной блохи, выделенные из очага поражения при надавливании

Было проведено хирургическое удаление паразитов из очагов поражения. После этого очаги поражения обрабатывали хлоргексидином и октенисептом. Для профилактики столбняка больному была рекомендована иммунизация столбнячным анатоксином.

### Заключение

Таким образом, у пациента был выявлен тунгиоз, которым он заболел во время пребывания в Перу — стране, где тунгиоз является эндемичным заболеванием. У наблюдавшегося больного локализация очага поражения была типичной — околоногтевая область пальца стопы.

Несмотря на то, что в России песчаная блоха *T. penetrans* не обитает, за последнее десятилетие в стране наблюдалась положительная динамика выездного туризма. Так, отмечен рост потока граждан России, отдыхающих на островах Карибского моря — на Кубе и в Доминиканской республике [54]. Рост выездного туризма связывается с повышением благосостояния граждан, упрощением процедуры оформления загранпаспорта для россиян и увеличением срока его действия, упрощением визового режима с зарубежными странами или даже введением безвизовых режимов для россиян в ряде зарубежных стран, в том числе тех, где тунгиоз является эндемичным заболеванием [55]. Это делает возможным появление больных тунгиозом в России. В связи с этим сведения о пребывании пациента в странах, в которых распространен тунгиоз, важны для диагностики заболевания. Учитывая, что для пляжного отдыха наиболее подходит сухой сезон, когда наблюдается сезонный пик заболеваемости тунгиозом, людям, отправляющимся для отдыха в страны, где распространен тунгиоз, следует рекомендовать ношение обуви, обработанной репеллентами [56]. ■

## Литература/References

1. Heukelbach J., de Oliveira F. A., Hesse G., Feldmeier H. Tungiasis: a Neglected Health Problem of Poor Communities. *Trop. Med. Int. Health.* 2001;6(4):267–272.
2. Zalar G. L., Walther R. R. Infestation by *Tunga penetrans*. *Arch. Dermatol.* 1980;116(1):80–81.
3. Eisele M., Heukelbach J., Van Marck E. et al. Investigations on the Biology, Epidemiology, Pathology and Control of *Tunga penetrans* in Brazil: I. Natural History of Tungiasis in Man. *Parasitol. Res.* 2003;90(2):87–99.
4. Feldmeier H., Heukelbach J., Eisele M. et al. Bacterial Superinfection in Human Tungiasis. *Trop. Med. Int. Health.* 2002;7(7):559–564.
5. Burke W. A., Jones B. E., Park H. K., Finley J. L. Imported Tungiasis. *Int. J. Dermatol.* 1991;30(12):881–883.
6. Maco V., Tantalean M., Gotuzzo E. Evidence of Tungiasis in Pre-Hispanic America. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(5):855–862.
7. Feldmeier H., Sentongo E., Krantz I. Tungiasis (Sand Flea Disease): a Parasitic Disease with Particular Challenges for Public Health. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;32(1):19–26.
8. Witt L., Heukelbach J., Schwalfenberg S. et al. Infestation of Wistar Rats with *Tunga penetrans* in Different Microenvironments. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;76(4):666–668.
9. Spielman M. I., Potter G. K., Taubman S. M., Hodge W. R. Pain, Pruritus, and Swelling Localized to Two Toes. *Tungiasis. Arch. Dermatol.* 1986;122(3):330, 333.
10. Basler E. A., Stephens J. H., Tschen J. A. *Tunga penetrans*. *Cutis.* 1988;42(1):47–48.
11. Milgraum S. S., Headington J. T. A Subungual Nodule of Recent Onset. *Tungiasis. Arch. Dermatol.* 1988;124(3):429, 432.
12. Chadee D. D., Furlonge E., Naraynsingh C., Le Maitre A. Distribution and Prevalence of *Tunga penetrans* in Coastal South Trinidad, West Indies. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991;85(4):549.
13. Ibanez-Bernal S., Velasco-Castrejon O. New Records of Human Tungiasis in Mexico (Siphonaptera: Tungidae). *J. Med. Entomol.* 1996;33(6):988–989.
14. Veraldi S., Camozzi S., Scarabelli G. Tungiasis presenting with sterile pustular lesions on the hand. *Acta Derm Venereol* 1996; 76 (6): 495.
15. Ade-Serrano M. A., Ejezie G. C. Prevalence of Tungiasis in Otolanikin Village, Badagry, Lagos State, Nigeria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1981;75(4):471–472.
16. Baurle G., Stroothenne M. Tungiasis — eine Urlaubsdermatose. *Hautarzt.* 1981;32(7):372–373.

17. Ejezie G. C. The Parasitic Diseases of School Children in Lagos State, Nigeria. *Acta Trop.* 1981;38(1):79–84.
18. Goldsmid J. M. Tungiasis in Zimbabwe. *Centr. Afr. J. Med.* 1981;27(8):151–152.
19. Peschlow I., Schlenzka K., Merk G., Neumann H. J. Tropendermatosen Aktuell. Tungiasis, Ulcus Tropicum, Leishmaniase. Beobachtungen aus der Praxis. *Dermatol. Monatsschr.* 1983;169(2):120–124.
20. Arene F. O. The Prevalence of Sand Flea (*Tunga penetrans*) among Primary and Post-Primary School Pupils in Choba Area of the Niger Delta. *Public Health.* 1984;98(5):282–283.
21. Sanusi I. D., Brown E. B., Shepard T. G., Grafton W. D. Tungiasis: Report of One Case and Review of the 14 Reported Cases in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;20(5 Pt 2):941–944.
22. Tonge B. L. Tetanus from Chigger Flea Sores. *J. Trop. Pediatr.* 1989;35(2):94.
23. Nte A. R., Eke F. U. Jigger Infestation in Children in a Rural Area of Rivers State of Nigeria. *West Afr. J. Med.* 1995;14(1):56–58.
24. Douglas-Jones A. G., Llewelyn M. B., Mills C. M. Cutaneous Infection with *Tunga penetrans*. *Br. J. Dermatol.* 1995;133(1):125–127.
25. Mazigo H. D., Bahemana E., Dyegura O. et al. Severe Tungiasis in Western Tanzania: Case Series. *J. Public Health Afr.* 2011;2(2):e21.
26. Wafula S. T., Ssemugabo C., Namuhani N. et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Tungiasis in Mayuge District, Eastern Uganda. *Pan Afr. Med. J.* 2016;24:77.
27. Sane S. Y., Satoskar R. R. Tungiasis in Maharashtra (a Case Report). *J. Postgrad. Med.* 1985;31(2):121–122.
28. Pilgrim R. L., Brown G. An Instance of Tungiasis in New Zealand. *N. Z. Med. J.* 1993;106(955):180.
29. Spradbery J. P., Bromley J., Dixon R., Tetlow L. Tungiasis in Australia: an Exotic Disease Threat. *Med. J. Aust.* 1994;161(2):173.
30. Heukelbach J., Franck S., Feldmeier H. Tungiasis: More than an Exotic Nuisance. *Travel Med. Infect. Dis.* 2003;1(3):159–166.
31. Sachse M. M., Guldbakke K. K., Khachemoune A. *Tunga penetrans*: a Stowaway from Around the World. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006;21(1):11–16.
32. Pampiglione S., Fioravanti M. L., Gustinelli A. et al. Sand Flea (*Tunga* spp.) Infections in Humans and Domestic Animals: State of the Art. *Med. Vet. Entomol.* 2009;23(3):172–186.
33. Heukelbach J., Costa A. M., Wilcke T. et al. The Animal Reservoir of *Tunga penetrans* in Severely Affected Communities of North-East Brazil. *Med. Vet. Entomol.* 2004;18(4):329–335.
34. Pilger D., Schwalfenberg S., Heukelbach J. et al. Investigations on the Biology, Epidemiology, Pathology and Control of *Tunga penetrans* in Brazil: VII. The Importance of Animal Reservoirs for Human Infestation. *Parasitol. Res.* 2008;102(5):875–880.
35. Muehlen M., Feldmeier H., Wilcke T. et al. Identifying Risk Factors for Tungiasis and Heavy Infestation in a Resource-Poor Community in Northeast Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006;100(4):371–380.
36. Ugbomoiko U. S., Ariza L., Ofiozie I. E., Heukelbach J. Risk Factors for Tungiasis in Nigeria: Identification of Targets for Effective Intervention. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2007;1(3):e87.
37. Wilcke T., Heukelbach J., César Sabóia Moura R. et al. High Prevalence of Tungiasis in a Poor Neighbourhood in Fortaleza, Northeast Brazil. *Acta Trop.* 2002;83(3):255–258.
38. Chadee D. D. Tungiasis among Five Communities in South-Western Trinidad, West Indies. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998;92(1):107–113.
39. Wilcke T., Heukelbach J., Harms G., Feldmeier H. Seasonal Variation of Tungiasis in an Endemic Community. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005;72(2):145–149.
40. Heukelbach J., Wilcke T., Eisele M., Feldmeier H. Ectopic Localization of Tungiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002;67(2):214–216.
41. Muehlen M., Heukelbach J., Wilcke T. et al. Investigations on the Biology, Epidemiology, Pathology and Control of *Tunga penetrans* in Brazil: II. Prevalence, Parasite Load and Topographic Distribution of Lesions in the Population of a Traditional Fishing Village. *Parasitol. Res.* 2003;90(6):449–455.
42. Wentzell J. M., Schwartz B. K., Pesce J. R. Tungiasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986;15(1):117–119.
43. Bezerra S. M. Tungiasis — an Unusual Case of Severe Infestation. *Int. J. Dermatol.* 1994;33(10):725.
44. Chadee D. D., Furlonge E., Naraynsingh C. Tungiasis in Trinidad: Case Report. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991;85(2):308.
45. Feldmeier H., Witt L. H., Schwalfenberg S. et al. Investigations on the Biology, Epidemiology, Pathology and Control of *Tunga penetrans* in Brazil: V. Cytokine Concentrations in Experimentally Infected Wistar Rats. *Parasitol. Res.* 2004;94(5):371–376.
46. Feldmeier H., Eisele M., Heukelbach J., Saboia-Moura R. C. Severe Tungiasis in Underprivileged Communities: Case Series from Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9(8):949–955.
47. Kehr J. D., Heukelbach J., Mehlhorn H., Feldmeier H. Morbidity Assessment in Sand Flea Disease (Tungiasis). *Parasitol. Res.* 2007;100(2):413–421.
48. Mashek H., Licznarski B., Pincus S. Tungiasis in New York. *Int. J. Dermatol.* 1997;36(4):276–278.
49. Joseph J. K., Bazile J., Mutter J. et al. Tungiasis in Rural Haiti: a Community-Based Response. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006;100(10):970–974.
50. Fimiani M., Reimann R., Alessandrini C., Miracco C. Ultrastructural Findings in Tungiasis. *Int. J. Dermatol.* 1990;29(3):220–222.
51. Goldman L. Tungiasis in Travelers from Tropical Africa. *JAMA.* 1976;236(12):1386.
52. Wardhaugh A. D., Norris J. F. A Case of Imported Tungiasis in Scotland Initially Mimicking *Verrucae Vulgaris*. *Scott. Med. J.* 1994;39(5):146–147.
53. Cardoso A. Generalized Tungiasis Treated with Thiabendazole. *Arch. Dermatol.* 1981;117(3):127.
54. Турченко Е. С., Виснапу Т. В. География выездного и въездного российского туризма: анализ динамики и основных направлений в 2002–2012 гг. Псковский регионалогический журнал. 2013;(16):163–168. [Turchenko E. S., Visnapu T. V. Geography of Exit and Entrance Russian Tourism: Dynamics Analysis and Main Directions in 2002–2012. *Pskovskij Regionologicheskij Zhurnal.* 2013;(16):163–168.]
55. Макеева Д. Р. Экономика туризма России на современном этапе: от выездного туризма к ориентированному на внутренний рынок. Вопросы региональной экономики. 2015;22(1):39–48. [Makeeva D. R. Russian Tourism Economy at the Present Stage: from Outbound to the Internal — Focus on the Domestic Market. *Voprosy Regional'noj Ekonomiki.* 2015;22(1):39–48.]
56. Бронштейн А. М., Мальшев Н. А., Кочергин Н. Г. и др. Болезни, вызываемые членистоногими: эруцизм clitoris, тунгиоз, кожный и кишечный миазы, у российских туристов. Анализ случаев и обзор литературы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013;(2):40–46. [Bronshiteyn A. M., Malyshev N. A., Kochergin N. G. et al. Diseases Caused by Arthropods — Moth Larva in Clitoris, Tungiasis, Cutaneous and Intestinal Myiasis in Russian Travelers: Report of Eight Cases and Review the Literature. *Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni.* 2013;(2):40–46.]

---

**Информация об авторах**

---

**Вероника Владимировна Азам** — к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: azam@cnikvi.ru

**Вадим Викторович Чикин** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Исмаил Альбертович Борлаков** — врач-дерматовенеролог консультативно-диагностического центра Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

**Information about the authors**

---

**Veronika V. Azam** — PhD (Medicine), Dermatovenereologist, Centre for Consultation and Diagnostics of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: azam@cnikvi.ru

**Vadim V. Chikin** — PhD (Medicine), Senior Scientific Researcher, Department of Dermatology of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Ismail A. Borlakov** — Dermatovenereologist, Centre for Consultation and Diagnostics of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-86-90

# К вопросу о *pyoderma faciale*

Горбунов Ю. Г.<sup>1</sup>, Чепуштанова К. О.<sup>1</sup>, Рубинс С.<sup>2</sup>, Самцов А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации  
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Латвийский университет  
LV-1586, Латвия, г. Рига, бульвар Райниса, д. 19

В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с редким дерматозом — *pyoderma faciale*. Показана эффективность применения системных глюкокортикостероидов с постепенной отменой в комбинации с системными ароматическими ретиноидами. Приведены данные литературы о клинических особенностях этого редкого дерматоза.

Ключевые слова: ***pyoderma faciale*, системные глюкокортикостероиды, изотретиноин**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Горбунов Ю. Г., Чепуштанова К. О., Рубинс С., Самцов А. В. К вопросу о *pyoderma faciale*. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):86–90. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-86-90



# Pyoderma Faciale — from Clinical Practice

Jurij G. Gorbunov<sup>1</sup>, Ksenija O. Chepushtanova<sup>1</sup>, Sil'vestrs Rubins<sup>2</sup>, Aleksej V. Samcov<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Military Medical Academy of S. M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>2</sup> University of Latvia  
Raina blvd, 19, Riga, LV-1586, Latvia

This article considers the clinical observation of the patient with rare and severe form of dermatosis — pyoderma faciale. The effectiveness of systemic corticosteroids with the gradual addition of the oral isotretinoin has been shown. Data on clinical features of this atypical form is provided.

Keywords: **pyoderma faciale, system corticosteroids, isotretinoin**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Gorbunov Ju. G., Chepushtanova K. O., Rubins S., Samtsov A. V. Pyoderma Faciale — from Clinical Practice. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(6):86–90. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-86-90

---

## Введение

В 1940 г. P. A. O'Leary и R. R. Kierland опубликовали обзор 1600 наблюдений акне у женщин, 13 из которых имели особые клинические проявления в виде узлов и инфильтратов в центральной части лица. Авторы впервые ввели термин *pyoderma faciale* для этих случаев [1]. В 1992 г. G. Plewig и соавт. описали 20 аналогичных случаев у молодых женщин и предложили переименовать данное заболевание в *rosacea fulminans* [2].

*Pyoderma faciale* — редкий дерматоз, характеризующийся диффузным покраснением кожи лица с формированием выраженных абсцессов, узлов, кист, инфильтратов и полостей, сообщающихся между собой, часто сопровождающийся субфебрильной лихорадкой, миалгиями и лейкоцитозом. Комедоны обычно отсутствуют [3, 4]. Наиболее часто поражаются лоб, переносица, область носогубного треугольника, подбородок. В 15% случаев могут вовлекаться шея, плечи, верхняя часть туловища. Продромальные явления наблюдаются редко [5].

Заболевание отличается внезапным острым началом в течение нескольких часов и наблюдается преимущественно у женщин в возрасте 20–30 лет, большинство из которых имеют в анамнезе розацеа. В литературе описаны случаи развития этого состояния и в более старшем возрасте [6].

В последнее время T. G. Kim и соавт. сообщили о ряде случаев *rosacea fulminans* у мужчин с глазным и папулопустулезным подтипами розацеа. Однако не все пациенты с *rosacea fulminans* имели в анамнезе розацеа [7].

## Клинический случай

Больная К. 24 лет обратилась в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в сентябре 2015 г. с жалобами на высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение 3 нед, когда отметила внезапное появление на лице крупных воспалительных элементов в области подбородка, болезненных при пальпации. Элементы были представлены узлами синюшно-красного цвета размерами от 8 до 15 мм. На поверхности некоторых узлов в течение нескольких дней формировались пустулы, которые вскрывались самостоятельно с отхождением небольшого количества гнойного отделяемого. В течение 2 нед на коже подбородка сформировался инфильтрат, на поверхности которого постоянно образовывались пустулезные элементы, вскрывающиеся с образованием корок желтого цвета.

Пациентка обратилась за медицинской помощью в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где ей был поставлен диагноз акне и назначена наружная антибактериальная терапия. На фоне лечения у пациентки наблюдалась отрицательная динамика в виде появления свежих пустул в области подбородка и возникновения воспалительных узлов в области переносицы. Семейный и аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном обследовании: общее состояние удовлетворительное, со стороны систем и органов — без особенностей, температура тела — 37,0 °С. Незначительное увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов справа.

Дерматологический статус: поражение кожи носит ограниченный характер с локализацией в области лица и представлено узлами синюшно-красного цвета размерами 8–12 мм, расположенными в области подбородка и переносицы. На поверхности узлов, а также на коже губ имеются отдельные пустулезные элементы, единичные корки желтого цвета.

На основании анамнеза и клинической картины поставлен диагноз: *pyoderma faciale (rosacea fulminans)* (рис. 1).



Рис. 1. До лечения

Пациентка обследована: биохимический анализ крови — без патологии, общий анализ крови: лейкоциты —  $9,9 \times 10^9/\text{л}$ ; остальные показатели в пределах нормы; общий анализ мочи — без патологии; анализы крови на ф.50, РПГА, HbsAg, AntiHCV — отрицательные.

Назначена терапия: преднизолон в таблетках в суточной дозе 20 мг в течение 2 нед с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 4 нед. Одновременно с преднизолоном был назначен антибиотик широкого спектра действия амоксиклав в суточной дозе 2000 мг сроком на 7 сут. Начиная с 14-го дня приема преднизолона к лечению был добавлен изотретиноин в суточной дозе 0,66 мг/кг. Пациентка получала препарат в течение 6 мес в общей курсовой дозе 118,8 мг/кг. Наружная терапия проводилась антибактериальными средствами в форме растворов и мазей. Флюктуирующие узлы подвергались вскрытию и дренированию.

В течение первых 3 нед терапии наблюдалось отсутствие появления новых воспалительных элементов, уменьшение узлов в размерах, отхождение корок, снижение болезненных ощущений, нормализация температуры тела (рис. 2).



Рис. 2. После 3 нед терапии

В течение последующих 5–6 нед было отмечено полное разрешение узловатых элементов. В области поражения сохранялись небольшие очаги инфильтрации красного цвета и вторичные гиперпигментные пятна (рис. 3).



Рис. 3. После 2 мес терапии

Через 6 мес терапии, по окончании приема изотретиноина, гиперпигментные пятна разрешились, в очагах поражения сформировались единичные гипотрофические рубцы (рис. 4).



Рис. 4. После окончания терапии

### Обсуждение

Этиология и патогенез *ruoderma faciale* окончательно не изучены. Однако выделен ряд факторов, с которыми может быть связано развитие данного заболевания. К ним относятся: воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, гормональные нарушения, беременность, заболевания печени, щитовидной железы, ревматоидный артрит, болезнь Крона. Не исключается роль сильных психоэмоциональных стрессов, приема некоторых лекарственных препаратов: оральных контрацептивов, высоких доз витаминов группы В [2, 4, 8].

При обследовании таких пациентов изменения в каких-либо системах и органах не выявлялись, однако

в ряде случаев наблюдались общая слабость и недомогание. Иногда у пациентов с *ruoderma faciale* могут развиваться депрессивные состояния, чувство тревоги и значительное снижение качества жизни. В клиническом анализе крови обращают на себя внимание пониженный уровень гемоглобина, умеренный лейкоцитоз и повышенные скорости оседания эритроцитов [4].

Самостоятельное разрешение процесса обычно наблюдается в течение года и, как правило, заканчивается рубцеванием, которое может быть представлено как небольшими нормотрофическими элементами, так и крупными гипертрофическими и келоидными образованиями.

Дифференциальную диагностику следует проводить с *acne conglobata*, *acne fulminans* и *iodo-* и *bromoderma*. Большинство авторов считают *acne conglobata* основным дерматозом, с которым следует дифференцировать *ruoderma faciale*. *Acne conglobata* встречается преимущественно у молодых людей и характеризуется распространением патологического процесса на шею и туловище, крупными воспалительными узлами, сливающимися элементами, флегмонозными и индуративными акне, а также крупными парными комедонами [8].

По данным Т. Rosen и соавт., пероральный изотретиноин рассматривается как препарат 1-й линии терапии. Предложенные схемы лечения включают короткий курс таблетированных форм преднизолона в суточной дозе 20–30 мг в течение 1–2 нед с дальнейшим снижением до полной отмены и одновременным подключением к терапии системного изотретиноина в средних терапевтических дозировках. Рекомендуемая курсовая доза изотретиноина должна составлять от 120 до 150 мг/кг [9–12].

Некоторые исследователи сообщают об успешном применении антибиотиков широкого спектра действия длительными курсами в комбинации с дапсоном [2, 8].

На основании того, что *ruoderma faciale* характеризуется отсутствием комедонов и развитием процесса исключительно у молодых женщин в возрасте 20–30 лет, некоторые авторы считают правомерным относить данное заболевание к одной из форм розацеа — *rosacea fulminans*, которую G. Plewig и J. Jansen рассматривают как тяжелую форму *rosacea conglobata*. Однако другие авторы считают *ruoderma faciale* разновидностью акне в связи с тем, что процесс характеризуется быстрым формированием узлов и абсцессов, на фоне которых развиваются пустулезные элементы [13].

Следует также отметить, что отсутствие комедонов не противоречит диагнозу акне, поскольку, согласно данным В. Dreho и соавт., у женщин эти элементы при акне могут отсутствовать [14].

### Заключение

В связи с вышеизложенным мы считаем, что *ruoderma faciale* представляет собой вариант акне (акне конглобата), а не розацеа по следующим причинам: во-первых, при *rosacea fulminans* отсутствует характерная локализация для розацеа — центральная часть лица, во-вторых, нет первичных признаков дерматоза — преходящей и стойкой эритемы, телеангиэктазий, папул и пустул, а присутствуют узлы и абсцессы, т.е. те элементы, которые не встречаются при розацеа. Следует также отметить, что согласно классификации 2002 г., которая признана во всем мире, *rosacea fulminans* не относится к розацеа [15]. ■

## Литература/References

- O'Leary P. A., Kierland R. R. Pyoderma Faciale. Arch. Dermatol. Syphilol. 1940;41:451–462.
- Plewig G., Jansen T., Kligman A. M. Pyoderma Faciale: a Review and Report of 20 Additional Cases: is it Rosacea? Arch. Dermatol. 1992;128(12):1611–1617.
- Самцов А. В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: Фармтек, 2014. С. 235. [Samtsov A. V. Acne and Acneiform Dermatoses. M.: Farmtec, 2014. P. 235.]
- Joshua A., Zeichner M. D. Acneiform Eruptions in Dermatology — Differential Diagnosis. Springer, 2014. P. 43–44.
- Grawford G. H., Pelle M. T., James W. D. Rosacea: I. Etiology, Pathogenesis and Subtype Classification. J. Am. Acad. Dermatol. 2004;51(3):327–341.
- Cunliffe W. J., Gollnick H. P. M. Acne: Diagnosis and Management. CRC Press, 2001. P. 94.
- Kim T. G., Noh S. M., Do J. E. et al. Rosacea Fulminans with Ocular Involvement. Br. J. Dermatol. 2010;163(4):877–879.
- Massa M. C., Su W. P. Pyoderma Faciale: A Clinical Study of Twenty-Nine Patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1982;6(1):84–91.
- Firooz A., Firoozabadi M. R., Dowlati Y. Rosacea Fulminans (Pyoderma Faciale): Successful Treatment of a 3 Year-Old Girl with Oral Isotretinoin. Br. J. Dermatol. 2001;40(3):203–205.
- Rosen T., Unkefer R. P. Treatment of Pyoderma Faciale with Isotretinoin in a Patient with Ulcerative Colitis. Cutis. 1999;64(2):107–109.
- Jansen T., Plewig G., Kingman A. M. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans. Dermatology. 1994;188(4):251–254.
- Selder S. Pyoderma Faciale. J. Am. Acad. Dermatol. 2005;53(6):1104–1105.
- Plewig G., Jansen J. The Rosacea. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. 1999. P. 785–799.
- Dreno B., Layton A., Zouboulis C. C. et al. Adult Female Acne: a New Paradigm. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013;27(9):1063–1070.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard Classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46(4):584–587.

---



---

### Информация об авторах

**Юрий Геннадьевич Горбунов** — доцент, ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

**Ксения Олеговна Чепуштанова** — врач-ординатор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kseniyachepushtanova@mail.ru

**Сильвестрс Рубинс** — д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии медицинского факультета Латвийского университета

**Алексей Викторович Самцов** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

---

### Information about the authors

**Jurij G. Gorbunov** — PhD (Medicine), Associate Professor, Research Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases, Military Medical Academy of S. M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation

**Ksenija O. Chepushtanova** — MD, Attending Physician, Department of Skin and Venereal Diseases, Military Medical Academy of S. M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: kseniyachepushtanova@mail.ru

**Silvestrs Rubins** — D.Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, University of Latvia

**Aleksej V. Samtsov** — D.Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Military Medical Academy of S. M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

# Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики

Семёнова В. Г., Карамова А. Э., Нефёдова М. А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации  
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель: представить описание случая поздней диагностики лепры у пациентки, наблюдавшейся с диагнозом «туберкулез кожи».

Материалы и методы. Больная в возрасте 69 лет с 2011 по 2016 г. наблюдалась с диагнозом «туберкулез кожи», получала терапию с недостаточным эффектом; в 2016 г. диагноз туберкулеза кожи не подтвержден. В ГНЦДК Минздрава России проведено обследование, включая бактериоскопическое исследование скарификатов кожи, патоморфологическое исследование биоптатов, молекулярно-генетические методы.

Результаты. На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и физикального исследования, результатов клинико-лабораторного обследования был установлен диагноз: «пограничная лепра, лепра ВВ (лепра мультибациллярная, пограничная форма, активная стадия)».

Заключение. Представленное наблюдение свидетельствует, что многообразие клинических проявлений лепры и отсутствие настороженности в отношении этого очень редкого заболевания приводят к поздней диагностике.

Ключевые слова: **лепра, туберкулез кожи, гранулематозные инфекции кожи, дифференциальная диагностика**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Семёнова В. Г., Карамова А. Э., Нефёдова М. А. Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):91–99. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

# Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics

Viktoriya G. Semyonova, Arfenja E. Karamova, Marija A. Nefyodova

---

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

**Objective:** demonstration of the case of the leprosy late diagnosis at the female patient previously watched with the diagnosis «skin tuberculosis».

**Materials and Methods.** A 69 years old female patient watched from 2011 to 2016 with the diagnosis «skin tuberculosis» and was cured with weak effect; in 2016 the diagnosis «skin tuberculosis» was not confirmed. She undergone assessment at the State Research Centre for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The assessment included bacterioscopy of skin scrapings, pathomorphological studies of biopsy samples, molecular genetic testing.

**Results.** On the grounds of complaints, medical history, data of surveying and physical examination, results of the clinical-laboratory studies the following diagnosis was stated: «dimorphous leprosy, leprosy BB (multibacillary leprosy, border line leprosy, active stage).

**Conclusion.** The present observation indicates that the variety of leprosy clinical presentations and lack of suspicions on account of this ultra-rare disease lead to late diagnosis.

**Keywords:** leprosy, skin tuberculosis, skin granulomatous infections, differencial diagnosis

**Conflict of interest:** the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Semyonova V. G., Karamova A. E., Nefyodova M. A. Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):91–99. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

---

## Введение

Лепра и туберкулез кожи — классические гранулематозные инфекции, вызываемые микобактериями, имеющие широкий спектр нередко сходных кожных проявлений и способные имитировать другие заболевания [1]. Несмотря на то, что эти заболевания вызываются микобактериями, между ними имеются существенные различия [1]. *Mycobacterium tuberculosis* культивируется на питательных средах и является внеклеточным паразитом, *Mycobacterium leprae* — не культивируемый на искусственных средах внутриклеточный патоген. Поражение кожи — характерное клиническое проявление лепры, в то время как вовлечение кожи при туберкулезе — как правило, проявление системного процесса и встречается в 1–2% случаев [2]. Поздняя диагностика и несвоевременное назначение терапии существенно повышают риск поражения периферической нервной системы с последующей инвалидизацией при лепре и могут привести к летальному исходу у больных туберкулезом кожи с системным процессом [1].

Для верификации диагноза лепры необходимо обнаружение *M. leprae* в мазках со слизистых, скарификатах или биоптатах бактериоскопическим методом (окраска по методу Циля–Нильсена) или идентификацию ДНК микобактерий с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3]. Диагноз туберкулеза подтверждается получением культуры *M. tuberculosis* при бактериологическом исследовании или идентификацией ДНК возбудителя методом ПЦР [4].

Приводим собственное наблюдение поздней диагностики лепры у пациентки, наблюдавшейся с диагнозом «туберкулез кожи».

## Клинический случай

Пациентка Б. 69 лет, жительница Московской области, обратилась в СПФ ФГБУ ГНЦДК Минздрава России с жалобами на высыпания на коже в области лица, правой паховой области, неприятные ощущения в виде покалывания и повышенной чувствительности кожи в области левого подреберья и левой половины грудной клетки, непостоянное чувство заложенности носа, больше слева, отсутствие потливости, сухость кожи, выпадение бровей.

Считает себя больной с 2008 г., когда на коже правой щеки и на передней стенке грудной клетки появились высыпания, напоминающие фурункулы, которые некротизировались.

Со слов пациентки, в течение трех лет наблюдалась дерматологом в клинике глубоких микозов с диагнозами: «актиномикоз», «панникулит»; обращалась в центр глубоких микозов Городской клинической больницы № 81 г. Москвы — данных за глубокие микозы, со слов пациентки не выявлено (медицинские документы — выписки, заключения — не предоставила).

В 2011 г. консультирована специалистами кафедры дерматовенерологии ММА им. И. М. Сеченова, высказано подозрение на туберкулез кожи. Выполнена биопсия кожи (№ 22870 от 11.06.2011): в верхней части дермы определяются многочисленные лимфоидные бугорки с примесью эпителиоидных и плазматических клеток, в некоторых бугорках много гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса. Заключение: туберкулез кожи.

В связи с установленным гистологически диагнозом туберкулеза кожи была госпитализирована в Туберкулезную больницу № 6 г. Москвы 18.07.2011 (предоставлен выписной эпикриз). При трехкратном исследова-

нии мокроты люминесцентным способом микобактерии туберкулеза не обнаружены, проведено трехкратное культуральное исследование мокроты — результат отрицательный. При рентгенологическом исследовании легких при поступлении и через 2 мес легочные поля без видимых очагово-инфильтративных изменений, определяются умеренные возрастные изменения — эмфизема, пневмосклероз, расширение сердца влево. При гистологическом исследовании биоптата кожи № 12913-18 от 18.08.2011 в глубоких слоях обнаружены проявления гранулематозного-гнойного воспаления, формально сходного с туберкулезом. Процесс расценен как нетуберкулезный микобактериоз.

Проведено лечение — полный курс химиотерапии по режиму 1: интенсивная фаза — 62 дозы (феназид — 0,5, рифабутин (Rb) — 0,3, пипразинамид (Z) — 1,5, этамбутол (E) — 1,2), фаза продолжения — 90 доз (феназид — 0,5, Z — 1,5). Проведено оперативное иссечение высыпаний со свищами в области грудной клетки. По совокупности клинических и цитологических данных (11.06.2011 и 18.08.2011) и с учетом эффективности проведенной терапии поставлен заключительный диагноз: «туберкулез кожи, активная стадия, впервые выявленный».

В мае 2012 г. и июне 2013 г. госпитализировалась в Туберкулезную больницу № 6 г. Москвы. В 2012 г. получила курс комбинированной химиотерапии по режиму 1: интенсивная фаза — 62 дозы (феназид — 0,5, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2), фаза продолжения — 132 дозы (феназид — 0,5, Z — 1,5) и 95 доз (изониазид (H) — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2, фторхинолоны (Fq) — 0,4). В 2013 г. получила курс комбинированной химиотерапии по режиму 2Б: интенсивная фаза — 97 доз (H — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2, протионамид — 0,75, Fq — 0,4), фаза продолжения — 150 доз (H — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, Fq — 0,4).

В феврале 2015 г. находилась на стационарном лечении в 4-м хирургическом отделении ГАУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» для исключения рака кожи правой щеки, куда поступила с жалобами на опухоль правой щеки (имеется выписка из истории болезни). Объективно: в области правой щеки образование размерами 5,0×7,0 см, неправильной звездчатой формы, в центре участка гиперемии, изъязвления, в нижнем полюсе свищевое отверстие с гнойным отделяемым. Проведена биопсия. Гистологическое заключение № 14/2-071252: морфологическая картина хронического воспаления. Выполнено иссечение опухоли кожи правой щеки с одномоментной пластикой дефекта субментальным лоскутом. Лучевое лечение и химиотерапия не проводились. Выписана с диагнозом: «демодекоз со вторичной бактериальной инфекцией».

В сентябре 2016 г. — госпитализация в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы. При повторных клинико-лабораторных исследованиях диагноз туберкулеза не подтвержден (ПЦР и микробиологические исследования отделяемого из раны, мокроты на микобактерии туберкулеза отрицательные; результат диаскин-теста в динамике отрицательный). При проведении рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки специфической патологии не выявлено (имеется выписной эпикриз).

Эпидемиологический анамнез: жительница Московской области. С 1991 по 2008 г. проживала в Белграде (Сербия), а с 2008 г. ежегодно в течение лета находится на отдыхе в Черногории. Контакт с больными лепрой отрицает.

Объективно: общее состояние больной удовлетворительное. Лицо деформировано за счет имеющихся рубцов. Нижнее веко правого глаза деформировано по типу выворота за счет рубца, конъюнктивита гиперемирована, инъекция сосудов, слезотечение. Дыхание через нос незначительно затруднено, из правой половины носа умеренные серовишечные выделения.

На коже лица в области правой щеки, подбородочной и поднижнечелюстной области слева на фоне послеоперационных рубцов имеются множественные язвенные дефекты размером от 1,5×1,5 до 5,0×7,0 см, язвы неправильной формы, покрыты серозно-гнойными корками, с умеренным серозным отделяемым (рис. 1).

В правой височной области и на коже живота справа имеются два узла размером 1,0×1,0 см, плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью, безболезненные при пальпации (рис. 2).



Рис. 1. Язвенный дефект в области правой щеки на фоне послеоперационного рубца



А



Б

Рис. 2. Узлы в правой височной области (а) и на коже живота (б)

На коже левого предплечья, на внутренней поверхности верхней трети, имеется гипопигментное пятно округлой формы размером до 2,0 см, переходящее в видимо здоровую кожу (рис. 3).

В области мочек ушей, локтей и коленных суставов симметричная инфильтрация (рис. 4).

На коже туловища, верхних конечностей, бедер наблюдается полное отсутствие пушковых волос. Латеральное разрежение бровей с обеих сторон.

Со стороны периферической нервной системы: при пальпации определяется увеличение локтевого, лучевого, малоберцового и большеберцового нервов с обеих сторон, которые чувствительны при пальпации, подвижные, в виде плотного «шнура».

Снижена температурная чувствительность на руках и ногах (по типу перчаток и носков), ягодиц, живота. Болевая и тактильная чувствительность сохранена.

Проба с горчичником положительная: при аппликации горчичника в течение 30 мин на кожу ягодиц рефлек-



Рис. 3. Гипопигментное пятно на коже левого предплечья (внутренняя поверхность верхней трети)



торная эритема отсутствует; на коже передней поверхности бедер и коленей — практически отсутствует (рис. 5).

Проведена никотиновая проба по Н. Ф. Павлову. Оценка результатов никотиновой пробы осуществлялась через 2, 45, 60 и 90 мин после внутривенного введения раствора никотиновой кислоты. Через 2 мин появилась разлитая эритема на коже лица, которая в последующем распространилась на кожу туловища и конечностей.

В области надбровных дуг, подбородка, левой щеки очаговые инфильтраты стали более выражены («воспаленились»), появилась застойная эритематозная реакция, которая сохранялась более 1,5 ч (рис. 6). Аналогичные изменения наблюдались и на коже груди, живота (рис. 7), спины (рис. 8), ягодиц (рис. 9) и конечностей. Обращала на себя внимание выраженная инфильтрация кожи ягодичных складок (рис. 10).



Рис. 4. Поверхностная инфильтрация в области мочек ушей (а, б) и локтей (в)



Рис. 5. Через 30 мин после аппликации горчичника на кожу ягодиц (а) и передней поверхности бедер (б) рефлекторная эритема отсутствует

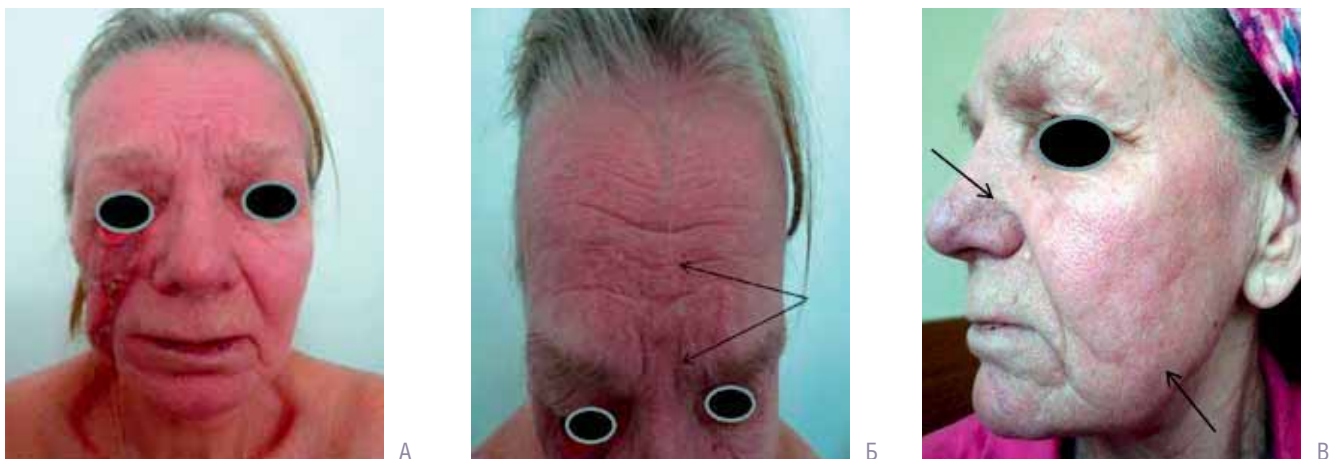
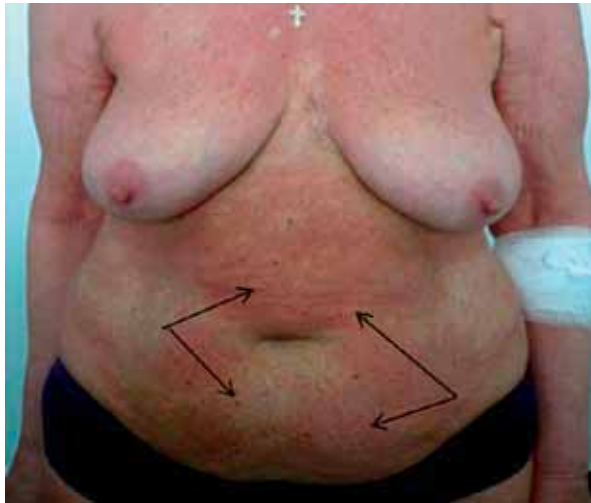


Рис. 6. После введения 1% раствора никотиновой кислоты: а — через 2 мин; б — через 45 мин; в — через 1,5 ч



А



Б

Рис. 7. После введения 1% раствора никотиновой кислоты: а — через 45 мин; б — через 1,5 ч



А



Б

Рис. 8. До (а) и через 60 мин после (б) введения 1% раствора никотиновой кислоты



А



Б



В

Рис. 9. До (а) и через 45 мин (б) и 60 мин (в) после введения 1% раствора никотиновой кислоты

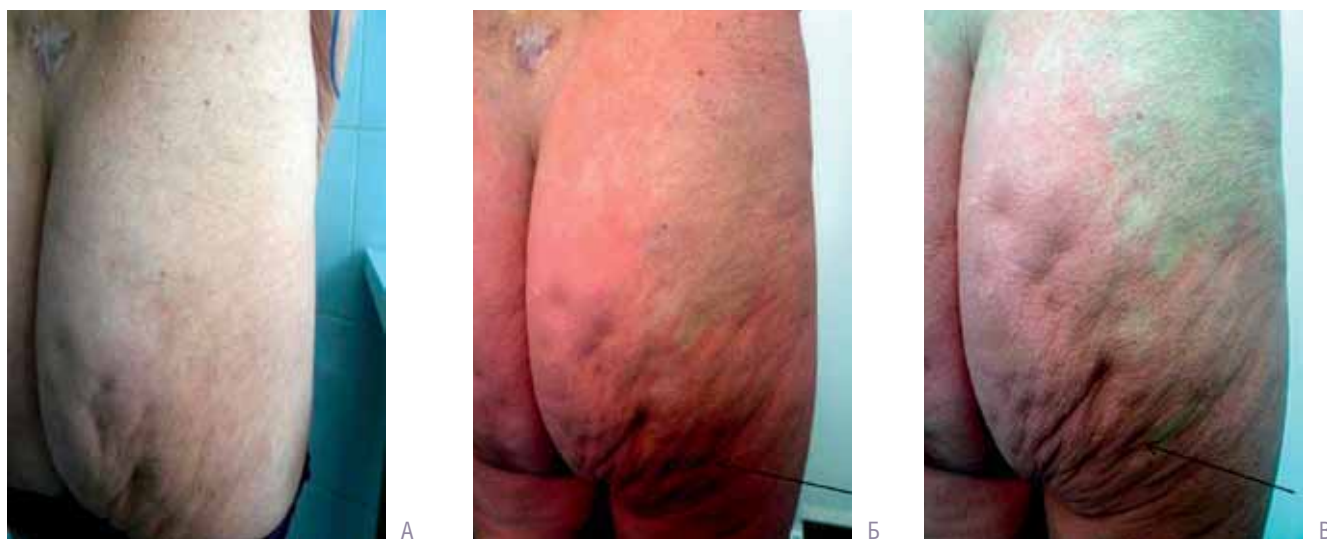


Рис. 10. До (а) и после (б, в) введения 1% р-ра никотиновой кислоты: б — через 45 мин; в — через 60 мин, выраженная инфильтрация ягодичных складок

По данным лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови) клинически значимых изменений не выявлено, результаты исследования на гепатиты и сифилис — отрицательные.

При бактериоскопическом исследовании скарификатов кожи (мочка уха справа и слева, правый и левый локоть, правое и левое колено), соскоба слизистой носа

и отпечатка с очага в области правой щеки обнаружены гомогенные, фрагментированные и в виде зерен кислотоустойчивые микобактерии лепры. Суммарный бактериоскопический индекс 0,7+.

В цитоплазме тканевого макрофага выявляется большое количество зернистых микобактерий в виде палочек и глобул, а также единичные микобактерии, окрашенные в красный цвет (рис. 11).

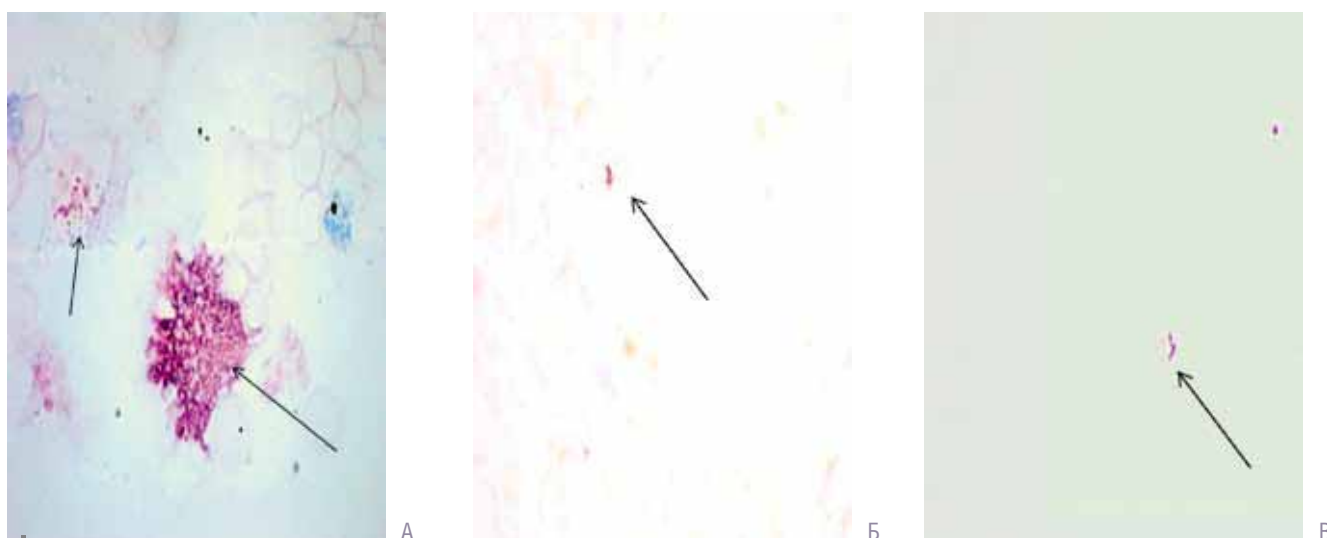


Рис. 11. Окраска по методу Циля–Нильсена,  $\times 1000$ : а — в цитоплазме клетки выявляется большое количество зернистых микобактерий в виде палочек и глобул, окрашенных в красный цвет; б, в — единичные микобактерии в виде гомогенных палочек, окрашенных в красный цвет

По данным патоморфологического исследования биоптатов, полученных из участков видимо неизменной кожи ягодиц, локтевого сгиба, колена, выявлены идентичные изменения во всех фрагментах — эпидермис с умеренным акантозом, гиперкератозом. Дерма во всех отделах умеренно фиброзирована. В сосочковом отделе дермы значительно выражены признаки солнечного эластоза. В поверхностных отделах дермы периваскулярно — скудные или умеренно выраженные инфильтраты, преимущественно лимфоцитарные. Стен-

ки сосудов незначительно утолщены. В глубоких отделах дермы и в участках подкожной жировой клетчатки отмечаются скудные лимфогистиоцитарные очаговые инфильтраты, а также единичные гигантские клетки (рис. 12). При дополнительной окраске по методу Циля–Нильсена микобактерий ни в одном из фрагментов не выявляется.

Заключение: выявленные изменения могут соответствовать лепре (на фоне проведенного противотуберкулезного лечения).

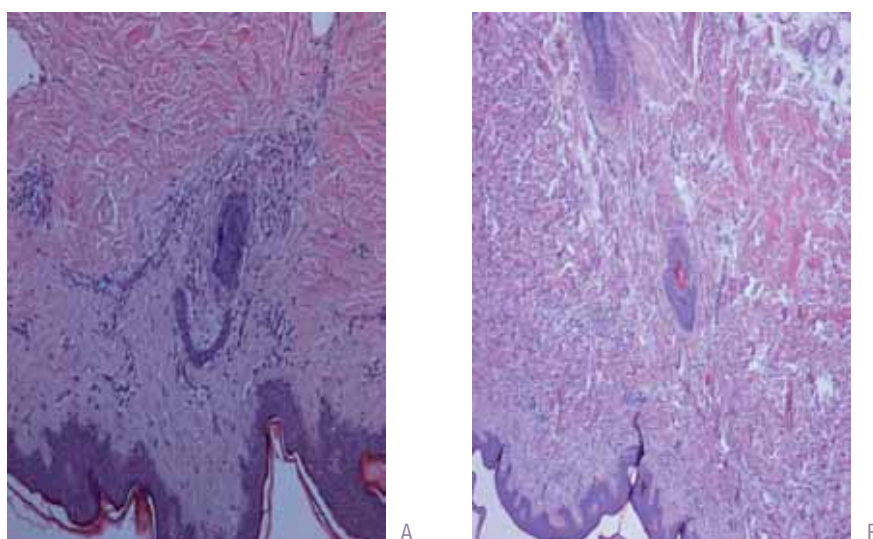


Рис. 12. Патоморфологическое исследование биоптатов кожи: а — периваскулярные преимущественно лимфоцитарные инфильтраты ( $\times 100$ ); б — стенки сосудов незначительно утолщены, лимфогистиоцитарные очаговые инфильтраты, единичные гигантские клетки ( $\times 50$ )

С целью дифференциальной диагностики с туберкулезом кожи, биоптаты направлены в Институт молекулярной биологии РАН им. В. А. Энгельгардта для анализа на наличие ДНК возбудителя туберкулеза, *M. tuberculosis* complex, микроорганизмов рода *Mycobacterium*. Результаты отрицательные.

В отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ ГНЦДК Минздрава России 15.05.2017 из полученных биообразцов (скарификаты, соскобы со слизистой носа) были подготовлены суспензии с по-

мощью гомогенизатора TissueLyser II фирмы Qiagen. Выделение ДНК из суспензий было проведено с использованием набора «Проба-НК» («ДНК-технология», Россия) согласно стандартному протоколу производителя.

Анализ клинического материала позволил детектировать накопление флуоресцентного сигнала во всех исследуемых образцах. Диапазон полученных значений ( $C_t = 36-38$ ) указывает на следовое присутствие ДНК *M. leprae* в биоматериале (рис. 13).

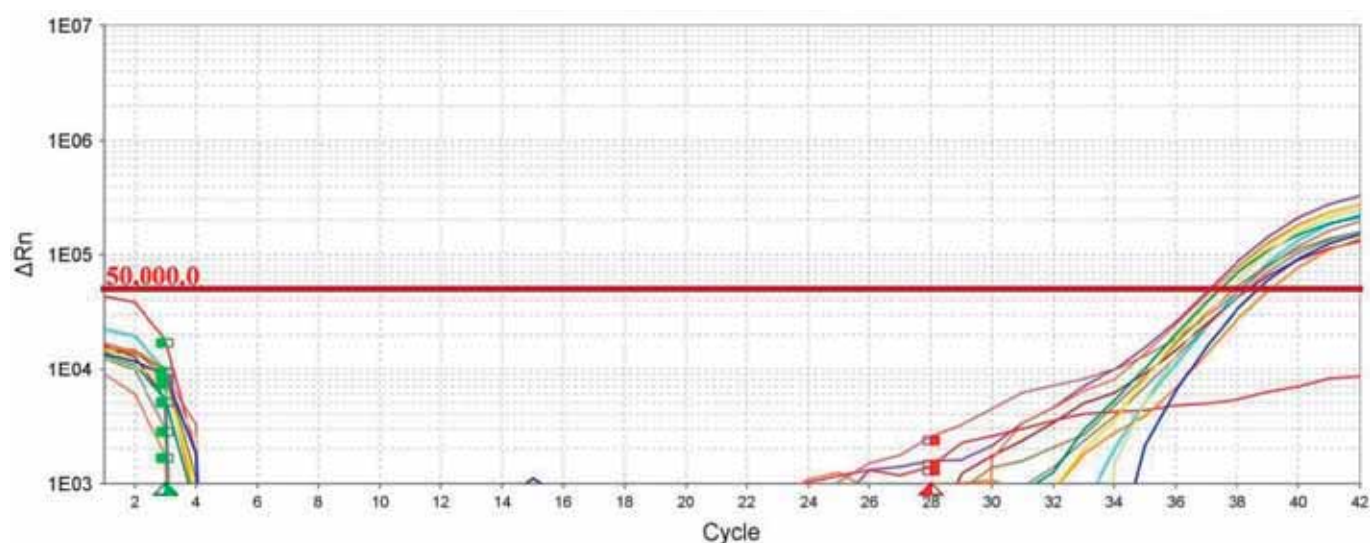


Рис. 13. Кривые изменения интенсивности флуоресцентного сигнала (по оси ординат), отражающие процесс амплификации *M. leprae* в зависимости от количества циклов (по оси абсцисс)

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и физикального исследования, результатов клинко-лабораторного обследования был установлен диагноз: А30.3. Пограничная лепра, лепра ВВ (лепра мультибациллярная, пограничная форма, активная стадия).

### Обсуждение

Нами представлено клиническое наблюдение лепры у пациентки, длительное время наблюдавшейся по поводу туберкулеза кожи. В литературе описаны единичные случаи диагностики лепры, протекающей под «маской» туберкулеза. Так, R. C. Raval и соавт. представили слу-

чай лепры у пациентки 55 лет, наблюдавшейся в течение 6 мес с диагнозом «туберкулез кожи» и получавшей противотуберкулезную терапию с недостаточным эффектом [5]. Кроме того, в литературе представлены случаи сочетания лепры и туберкулеза кожи [6–10].

Лепра может протекать и под «маской» других заболеваний — ангионевротического отека, Т-клеточной лимфомы кожи, актиномикоза, кольцевидной гранулемы, липоидного некробиоза [5, 11]

В описанном нами случае применение никотиновой пробы по Н. Ф. Павлову и комплекса современных лабораторных и инструментальных методов, включая патогистологическое исследование, бактериоскопию, ПЦР, позволило установить правильный диагноз.

Представленное наблюдение свидетельствует, что многообразие клинических проявлений лепры и отсутствие настороженности в отношении этого очень редкого заболевания приводят к поздней диагностике. ■

## Литература/References

1. Scollard D. M., Dacso M. M., Abad-Venida M. L. Tuberculosis and Leprosy: Classical Granulomatous Diseases in the Twenty-First Century. *Dermatol. Clin.* 2015;33(3):541–562.
2. Bravo F. G., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis. *Clin. Dermatol.* 2007;25(2):173–180.
3. Britton W. J., Lockwood D. N. Leprosy. *Lancet* 2004;363(9416):1209–1219.
4. Barbagallo J., Tager P., Ingleton R. et al. Cutaneous Tuberculosis: Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002;3(5):319–328.
5. Raval R. C. Various Faces of Hansen's Disease. *Indian J. Lepr.* 2012;84(2):155–160.
6. Mandal B. C., Bandyopadhyay G. Leprosy Mimicry of Lupus Vulgaris and Misdiagnosis of Leprosy — a Case Report. *Indian J. Lepr.* 2012;84(1):23–25.
7. Das C. K., Mahapatra A., Das M. M. et al. Coexistence of Cutaneous Tuberculosis (Scrofuloderma) and Hanseniasis — a Rare Presentation. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8(2):141–142.
8. Parise-Fortes M. R., Lastória J. C., Marques S. A. et al. Lepromatous Leprosy and Perianal Tuberculosis: a Case Report and Literature Review. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2014;20:38.
9. Farhana-Quyum, Mashfiqul-Hasan, Ahmed Z. A Case of Lepromatous Leprosy with Co-Existing Tuberculosis Verrucosa Cutis (TVC). *Lepr. Rev.* 2015;86(2):176–179.
10. Dey B., Gochhait D., Prabhakaran N. et al. A Rare Case of Coexistence of Borderline Lepromatous Leprosy with Tuberculosis Verrucosa Cutis. *Case Rep. Infect. Dis.* 2016;2016:1746896.
11. Бурцева Н. Ю., Михеев Г. Н., Ястребов В. В. Пример мимикрии лепры. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;(6):38–40. [Burtseva N. Yu., Mikheyev G. N., Yastrebov V. V. An Example of Mimicry of Leprosy. *Rossiiskij Zhurnal Kozhnyh i Venericheskikh Boleznej.* 2008;(6):38–40.]

## Информация об авторах

**Виктория Геннадьевна Семёнова** — директор Сергиево-Посадского филиала Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

**Арфеня Эдуардовна Карамова** — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Мария Андреевна Нефёдова** — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about the authors

**Viktoriya G. Semyonova** — Head of the Sergiyev Posad Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

**Arfenja E. Karamova** — PhD (Medicine), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Marija A. Nefedova, MD**, Junior Scientific Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

# Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии

Намазова-Баранова Л. С.<sup>1</sup>, Мурашкин Н. Н.<sup>1-3</sup>, Амбарчян Э. Т.<sup>1</sup>, Материкин А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

119991, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации  
121359, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, стр. 1А

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Авторы приводят обзор современных данных о методах биологической терапии тяжелых форм псориаза в детском возрасте. Представлены данные об эффективности, безопасности, необходимом мониторинге клинико-лабораторных показателей, особенностях вакцинации во время лечения детей генно-инженерными биологическими препаратами. Приводятся собственные результаты клинического наблюдения за 10 подростками, получавшими лечение препаратом устекинумаб. Целью наблюдательного исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата устекинумаб в лечении тяжелых форм псориаза у детей старше 12 лет.

Материалы и методы. В наблюдение включены 10 детей, средний возраст которых составил  $15 \pm 2,8$  года, индекс PASI —  $39,3 \pm 9,5$ , получавших устекинумаб в дозе 45 мг по стандартной схеме введения препарата.

Результаты. Терапевтический эффект был оценен с помощью индекса PASI, снижение которого на 75% наблюдалось у 6 подростков, на 90% у 4 подростков уже к 14-й неделе терапии.

Катамнестическое наблюдение показало, что полное разрешение кожного патологического процесса наступило у 80% подростков после 3 инъекций устекинумаба и у 100% после 4 инъекций.

Заключение. Препарат устекинумаб является эффективным и безопасным для лечения псориаза у детей. Опираясь на индекс PASI как на главный критерий оценки эффективности лечения, устекинумаб (Стелара) является препаратом выбора в терапии тяжелых форм заболевания у детей с 12-летнего возраста.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, биологическая терапия, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, вакцинация

Конфликт интересов. Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer. Л. С. Намазова-Баранова, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Амбарчян Э. Т., Материкин А. И. Системная терапия псориаза в детском возрасте (часть II): вопросы биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):100–107. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

# Systemic Psoriasis Treatment at an Early Age (Part II): Issues of Biological Therapy

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1-3</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Lomonosovsky prospekt, 2, bldg 1, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> Central State Medical Academy, Administration of the President of the Russian Federation  
Marshal Timoshenko str., 19, bldg 1A, Moscow, 121359, Russian Federation

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation  
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

The authors present an overview of the present day knowledge of methods of biological therapy used for treatment of severe psoriasis at an early age. Data is presented on efficiency, safety, required monitoring of clinical and laboratory performance, specifics of vaccination during the treatment of children with genetically engineered biological drugs. Data is presented on the authors' own clinical observations of 10 adolescents who were administered the preparation of ustekinumab. The objective of the observational study was assessment of efficiency and safety of application of ustekinumab for treatment of severe psoriasis with children over 12 years of age.

**Materials and Methods.** The observation covered 10 children, their average age being  $15 \pm 2.8$  years old, the PASI index  $39.3 \pm 9.5$ , who were administered ustekinumab at a dose of 45 mg under a standard administration regimen.

**Results.** The therapeutic effect was assessed based on the PASI index, which was found to decrease by 75% with 6 adolescents, and by 90% with 4 adolescents as soon as by week 14 of the therapy.

As is shown by the follow-up observation, the skin pathological process was completely resolved with 80% of adolescents after 3 injections of ustekinumab, and with 100% after 4 injections.

**Conclusion.** The preparation of ustekinumab is efficient and safe for treatment of psoriasis at an early age. As based on the PASI index as the main criterion of assessment of treatment efficiency, ustekinumab (Stelara) is the medicine of choice for treatment of severe forms of the disease from the age of 12 years old.

**Keywords:** psoriasis, children, biological therapy, etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, vaccination

**Conflict of interest.** Nikolay N. Murashkin declares that he received research grants from Jansen and Eli Lilly and acted as a research consultant for Galderma, Bayer, Meda, Jansen and Pfizer.

Leyla S. Namazova-Baranova, Eduard T. Ambarchyan, Alexander I. Materikin state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N., Ambarchian E. T., Materikin A. I. Systemic Psoriasis Treatment at an Early Age (Part II): Issues of Biological Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):100–107.

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-100-107

**Генно-инженерные биологические препараты**

Биопрепараты — это новый класс терапевтических средств, механизм действия которых осуществляется в виде таргетного блокирования функции одного или нескольких медиаторов воспаления. Применение биопрепаратов является новейшим и наиболее перспективным методом фармакологического воздействия.

Биологическая терапия является привлекательной методикой лечения псориаза вследствие удобного режима дозирования препаратов и отсутствия необходимости частого лабораторного контроля в отличие от терапии цитостатиками. Кроме того, поскольку действие данной категории препаратов имеет патогенетический таргетный характер, они лишены многих потенциальных рисков токсического воздействия на органы и системы растущего организма. Тем не менее отсутствие долгосрочных данных об эффективном и безопасном применении многих биологических препаратов при лечении псориаза в педиатрической практике, их высокая стоимость, малый опыт их использования препятствуют популяризации данной методики. Подходы к биологической терапии детей, страдающих тяжелыми формами псориаза, в первую очередь основываются на опубликованных отчетах случаев, серий случаев, руководствах для лечения псориаза у взрослых, а также на заключениях экспертов и опыте работы с этими препаратами, поступающем из других дисциплин: ревматологии, гастроэнтерологии, онкологии и др. [1].

Генно-инженерные препараты назначаются для лечения псориаза у детей в следующих случаях [2]:

1. не контролируемое системными препаратами или комбинацией системных препаратов течение псориаза;
2. рецидивы чаще чем раз в 3 мес после прекращения терапии системными препаратами;
3. обычные дозы системной терапии привели к токсичности;
4. пациенты плохо переносят системные препараты или фототерапию, или имеет место развитие токсичности от метотрексата, циклоспорина, ацитретина;
5. пациенты страдают метаболическим синдромом и/или другими сопутствующими заболеваниями, при которых использование метотрексата или циклоспорина лимитировано.

Критерии выбора биологической терапии при тяжелой форме псориаза у детей:

- наличие ассоциированных состояний, таких как псориазический артрит, увеличение массы тела, другие коморбидные состояния, риск развития побочных эффектов;
- быстрое развитие рецидивов после предыдущих методов лечения;
- непрерывное течение заболевания, высокая активность заболевания;
- приверженность терапии.

Препараты для биологической терапии псориаза, используемые в педиатрической практике представлены в табл. 1.

Таблица 1. Препараты для биологической терапии псориаза, используемые в педиатрической практике (по [1] с дополнениями)

| Препарат    | Возраст   | Доза   | Побочные эффекты  | Контроль   |
|-------------|---|--|---|--|
| Этанерцепт  | ≥6 лет  | 0,8 мг/кг/нед или 0,4 мг/кг 2 раза в неделю  | Повышенный риск инфекции, реакции в месте инъекции, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения  | Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно |
| Инфликсимаб | Показание «псориаз в детском возрасте» не зарегистрировано в РФ | 3–5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделях, затем каждые 8 нед   | Повышенный риск инфекции, острые инфузионные реакции, реакция гиперчувствительности замедленного типа, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения | Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно |
| Адалимумаб  | ≥4 года   | 0,8 мг/кг (максимальная разовая доза 40 мг/введение) на неделях 0 и 1, а затем каждые 2 нед  | Повышенный риск инфекции, реакции в месте введения препарата, анафилактический шок, развитие антиядерных антител, волчаночноподобный синдром, панцитопения  | Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно |
| Устекинумаб | ≥12 лет   | 0,750 мг/кг для пациентов массой тела ≤60 кг, 45 мг для пациентов массой тела 60–100 кг, 90 мг для пациентов массой тела >100 кг на неделях 0 и 4, затем каждые 12 нед | Инфекции верхних дыхательных путей, отит, пиелонефрит, транзиторная лейкопения, ассоциированная с реактивацией Herpes simplex-инфекции  | Анализ крови, оценка функции печени, туберкулинодиагностика ежегодно |

**Этанерцепт**

Из биологических препаратов этанерцепт наиболее часто используют в лечении псориаза у детей, о чем свидетельствует множество публикаций, в которых главными интересующими критериями являлись эффективность и безопасность [3–5]. В 2009 г. Европейская комиссия одобрила этанерцепт для лечения тяжелых хронических форм псориаза у детей старше 6 лет при отсутствии терапевтического эффекта от применения небиологической системной терапии, а также фототерапии [6]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование применения этанерцепта, в котором участвовало 211 детей в возрасте от 4 до 16 лет, страдающих бляшеч-

ным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести, получавших этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг/нед, продемонстрировало следующие данные. В течение 48 нед применения не было зарегистрировано случаев оппортунистических инфекций (включая туберкулез), демиелинизирующих заболеваний, опухолей или летальных исходов [4]. Более того, аналогичный уровень безопасности наблюдался у 69 пациентов, которые применяли этанерцепт в течение 264 нед [7]. Инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, реакции в месте инъекции и головная боль — самые частые побочные эффекты, которые отмечались в период продления исследования у этой группы пациентов. F. C. Veikert и соавт. отметили, что двое из 69 детей прекратили



исследование спустя 12 нед ввиду отсутствия терапевтического эффекта [1, 8]. Эффективность препарата оценивалась с помощью показателей PASI и sPGA на 96-й неделе. Процент пациентов, достигших PASI 75% и PASI 90% от рандомизации, оставался относительно постоянным и составил от 60 до 70% и от 30 до 40% соответственно на 96-й и 264-й неделях. Процент пациентов, достигших уровня sPGA 0/1, составил от 40 до 50% на 96-й и 264-й неделях соответственно. Показатели PASI 75 были несколько ниже у пациентов, с ожирением или избыточным весом по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [7].

Исходя из данных рандомизированного двойного слепого исследования, при отсутствии положительной динамики в течение 12 нед применения препарат следует отменить [4]. Возможно назначение этанерцепта как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [8]. Противопоказано применять препарат при сопутствующем увеите, в связи с чем перед инициацией этанерцепта необходимо проконсультировать ребенка у офтальмолога с обязательным осмотром на щелевой лампе.

### Инфликсимаб

В 2006 г. FDA, а также Европейский союз одобрили применение инфликсимаба у детей с 6 лет для лечения болезни Крона и неспецифического язвенного колита [9]. В России препарат зарегистрирован по показаниям «псориаз» и «псориатический артрит» у взрослых. На территории Российской Федерации назначение инфликсимаба пациентам детского возраста с целью лечения псориаза возможно только с разрешения локального независимого этического комитета медицинской организации, а также при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей).

Достоверные данные оценки терапии псориаза с использованием инфликсимаба в педиатрической группе отсутствуют. Однако спорадически описываются случаи эффективного лечения непрерывно протекающего генерализованного пустулезного псориаза или эритродермического псориаза у детей при отсутствии эффекта после предшествующей системной терапии с применением метотрексата, циклоспорина и ретиноидов. В этой связи заслуживает внимания публикация, в которой описано эффективное применение двух инфузий инфликсима-

ба (на 3-й и 17-е сутки) в качестве препарата 1-й линии в лечении 9-летней девочки с генерализованным пустулезным псориазом [10]. Инфузии инфликсимаба хорошо переносились, побочных эффектов зарегистрировано не было. А. Skrabl-Baumgartner и соавт. также сообщили о положительном опыте применения инфликсимаба в комбинации с метотрексатом в лечении генерализованного пустулезного псориаза у ребенка [11].

### Адалимумаб

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека.

Лишь в 2017 г. адалимумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения бляшечного псориаза у детей и разрешен к применению в возрасте от 4 лет. Последнее исследование К. Рарр и соавт. (2017) показало, что в результате применения адалимумаба из расчета 0,8 мг/кг на 16-й неделе PASI 75 был достигнут у 58% пациентов детского возраста, а при применении 0,4 мг/кг — у 44% детей [12].

### Устекинумаб

В ходе двойного слепого, плацебоконтролируемого исследования с участием взрослой группы больных псориазом тяжелой и средней степени тяжести были получены следующие данные. Уменьшение показателя индекса PASI на 75% на 12-й неделе терапии наблюдалось у 66–76% пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с 3–4% больных, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов с улучшением индекса PASI на 75% на 28-й неделе в зависимости от применяемой дозировки препарата (45 и 90 мг) составило 71 и 79% соответственно. При дальнейшей оценке эффективности терапии на 40-й неделе было выявлено улучшение индекса PASI на 90% у 50% пациентов [13, 14].

Следует отметить такой важный критерий применения препарата в детском возрасте, как безопасность. При непрерывном использовании устекинумаба в терапии тяжелого псориаза у взрослой группы пациентов в течение 5-летнего исследования PHOENIX 1 не было информации о нежелательных явлениях, включая инфекции и злокачественные опухоли, в отличие от ингибиторов TNF- $\alpha$  [15–18].

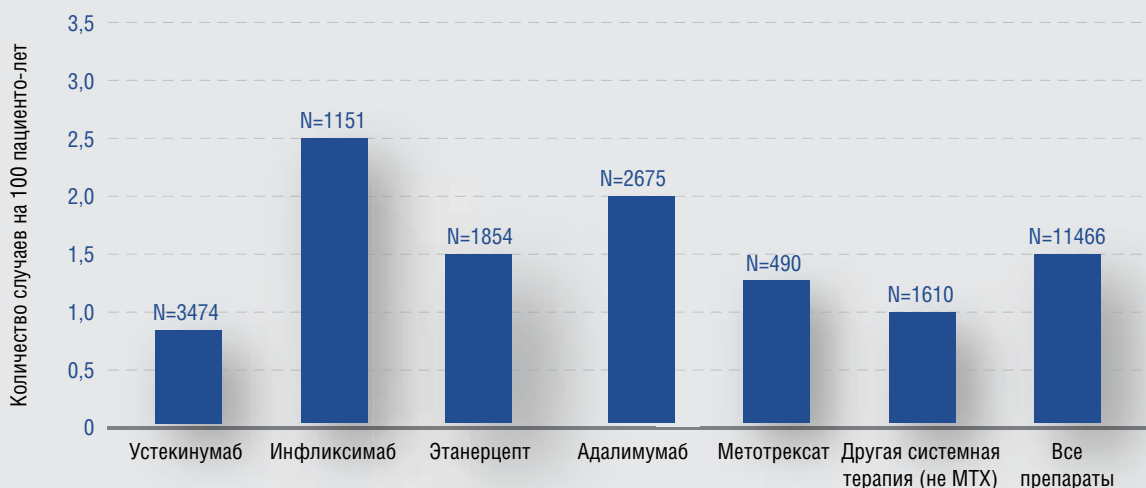


Рис. 1. Частота развития серьезных инфекций на 100 пациенто-лет терапии

Ранее сведения об использовании устекинумаба для лечения пациентов детского возраста были минимальны. В литературе описаны три случая применения устекинумаба в терапии бляшечного псориаза в детском возрасте, которое было успешным и не сопровождалось побочными эффектами [19–21]. Однако совсем недавно эффективность и безопасность применения устекинумаба были оценены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CADMUS, в котором принимало участие 110 больных подростков (в возрасте 12–17 лет). Согласно данным исследования, уменьшение индекса PASI на 75% при применении половинной дозировки, составляющей 0,375 мг/кг на введение, наблюдалось у 78,4% пациентов, а при полной дозе 0,750 мг/кг на введение у 80,6% подростков наблюдалось уже через 12 нед. В группе получавших плацебо этот показатель достиг 10,8%. В группах, получавших половину стандартной дозировки и стандартную дозировку, доля пациентов, достигших уменьшения индекса PASI на 90%, к 12-й неделе была значительно выше (54,1 и 61,1% соответственно) по сравнению с плацебо (5,4%) [1, 22]. В 2015 г., согласно данным клинической практики, устекинумаб продемонстрировал самый высокий профиль безопасности, что является не менее важным аспектом в педиатрической практике, чем эффективность (рис. 1).

На базе отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проведено наблюдательное исследование эффективности лечения тяжелых форм псориаза у детей препаратом устекинумаб (Сте-лара). В исследовании приняли участие 10 подростков в возрасте от 12 до 17 лет, средний возраст составил 15,0±2,8 года (табл. 2). При сборе анамнеза выяснено, что средняя длительность болезни у данной группы была равна 7,7±1,8 года. Гендерное соотношение группы пациентов М:Ж составляло 4:1, а наследственная отягощенность по псориазу была отмечена у 4 (40%) пациентов. Индекс PASI составил 39,3±9,5.

Ни у одного из пациентов не было выявлено признаков псориатического артрита, вместе с тем поражение ногтей в виде симптома «наперстка» и иные деформации отмечались в 100% случаев. Поражения лица были отмечены у 6 (60%) детей, половых органов — у 7 (70%), ладони и подошвы были вовлечены в процесс у 2 (20%) подростков. Ранее все дети получали системную терапию, 8 больным проводилась иммуносупрессивная терапия метотрексатом длительностью от 3 до 16 мес, 2 пациента использовали ранее циклоспорин в течение 6–12 мес. Потеря эффекта от начала терапии обоими препаратами наблюдалось у 6 детей в среднем через 0,8±0,3 года, 2 ребенка прекратили лечение циклоспорином и метотрексатом соответственно в связи с развившимся токсическим гепатитом.

Таблица 2. Применение устекинумаба на базе отделения дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

| №  | Пациент    | Пол | Форма псориаза | Дозировка | Побочные эффекты | PASI исходно | PASI через 12 нед |
|----|------------|-----|----------------|-----------|------------------|--------------|-------------------|
| 1  | А., 14 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 27,6         | 1,7               |
| 2  | Т., 16 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 38,9         | 4,1               |
| 3  | Д., 12 лет | Ж   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 27,5         | 2,7               |
| 4  | В., 15 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 38,4         | 7,4               |
| 5  | Х., 16 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 31,2         | 3,5               |
| 6  | Г., 17 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 37,2         | 6,1               |
| 7  | К., 17 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 34,1         | 5,2               |
| 8  | Е., 13 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 44,1         | 6,7               |
| 9  | К., 15 лет | М   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 23,2         | 3,7               |
| 10 | С., 15 лет | Ж   | Бляшечный      | 45 мг № 2 | –                | 29,3         | 6,1               |

В результате 14-недельного наблюдения подростков ни у одного ребенка не выявлено ни одного побочного эффекта. Терапевтический эффект был оценен с помощью индекса PASI, снижение которого на 75% наблюдалось у 6 подростков, на 90% у 4 подростков уже к 14-й неделе терапии (рис. 2). Катамнестическое наблюдение показало, что полное разрешение кожного патологического процесса наступило у 80% подростков после 3 инъекций устекинумаба и у 100% после 4 инъекций. Результаты лечения устекинумабом отдельных пациентов представлены на рис. 3–5.

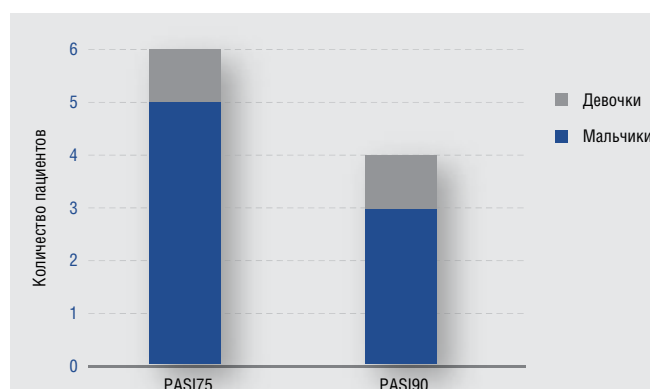


Рис. 2. Результаты терапии после проведения 2 инъекций устекинумаба на 0 и 12-й неделях



А



Б

Рис. 3. Пациент В., 15 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба



А



Б

Рис. 4. Пациент С., 15 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба



А



Б

Рис. 5. Пациент К., 17 лет: а — до начала терапии; б — после 2 инъекций устекинумаба

### Вакцинация

На фоне лечения ингибиторами TNF-α не следует вводить живые вакцины. Нет данных о вторичной передаче инфекции через живую вакцину пациентам, получающим ингибиторы TNF-α. В связи с этим рекомендовано проведение всех прививок в соответствии с национальным календарем прививок до инициации биологической терапии.

При использовании ингибиторов TNF-α отмечается высокая иммуногенность вакцин против гриппа, PPV23, пневмококковой конъюгированной вакцины, вакцины против MMR и АС-анатоксина, но низкий иммуногенный ответ на вакцины против вируса гепатита В и желтой лихорадки. В реальной клинической практике в Великобритании для вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на фоне терапии ингибиторами TNF-α используются инактивированные вакцины.

Не следует проводить вакцинацию пациента живыми вакцинами во время лечения устекинумабом, а также в период 15 нед до вакцинации (после приема последней дозы устекинумаба) и 2 нед после вакцинации. Данные по вторичному инфицированию при применении живых вакцин у пациентов, получающих устекинумаб, отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение устекинумабом, поскольку имеется риск вирус- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц больным. Длительное лечение устекинумабом не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид, и противостолбнячную вакцину. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные компоненты, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

Таким образом, при первом визите пациента с тяжелой формой псориаза, требующей незамедлитель-

ной системной или биологической терапии, возникает ситуация, когда отсутствует возможность настоятельно рекомендовать вакцинацию, опираясь на противопоказания препаратов. К сожалению, ввиду недоверия или безответственности родителей их дети после инициации иммуносупрессивной терапии или применения биопрепаратов в отсутствие полноценной вакцинации подвергаются большому риску опасных инфекционных заболеваний.

### Выводы

В последние годы в РФ отмечается высокий уровень заболеваемости псориазом в детском и особенно в подростковом возрасте. Эти показатели заболеваемости не имеют тенденции к снижению, что делает решение проблемы применения системной и биологической терапии в детском возрасте особенно актуальным. Современная эра биологических препаратов позволяет минимизировать риски побочных эффектов системной иммуносупрессивной терапии в детском возрасте путем таргетного воздействия на звенья патогенетического процесса. Практика применения биологических препаратов показала высокий потенциал в решении проблемы терапии псориаза в детской практике.

Препарат устекинумаб (Стелара) является эффективным и безопасным для лечения псориаза у детей. Опираясь на индекс PASI как на главный критерий оценки эффективности лечения, препарат устекинумаб может быть рекомендован в качестве препарата выбора в терапии тяжелых форм заболевания у детей с 12-летнего возраста.

Применение иммуносупрессивных средств в лечении псориаза у детей чревато риском развития генерализованных инфекций, в связи с чем особенно актуальным является вопрос своевременного начала и проведения полноценной вакцинации детей, страдающих этой тяжелой болезнью. ■

## Литература/References

- Napolitano M., Megna M., Balato A. et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)* 2016;6(2):125–142.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с псориазом. 2016. С. 5–10. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Murashkin N. N. et al. Federal Clinical Guidelines of Care for the Management for Children with Psoriasis. 2016. P. 5–10.]
- Sanclémente G., Murphy R., Contreras J. et al. Anti-TNF Agents for Paediatric Psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(11):CD010017.
- Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(3):241–251.
- Paller A. S., Siegfried E. C., Eichenfield L. F. et al. Long-Term Etanercept in Pediatric Patients with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(5):762–768.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of Opinion (Post Authorisation) for Enbrel

- (Etanercept). July 21, 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000262/WC50010924.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000262/WC50010924.pdf)
- Paller A. S., Siegfried E. C., Langley R. G. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(2):280–287.
- Beikert F. C., Augustin M., Radtke M. A. Etanercept in Juvenile Psoriasis. *Hautarzt.* 2012;63(5):406–410.
- Bellodi Schmidt F., Shah K. N. Biologic Response Modifiers and Pediatric Psoriasis. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(3):303–320.
- Rott S., Kuster R. M., Mrowietz U. Successful Treatment of Severe Psoriatic Arthritis with Infliximab in an 11-Year-Old Child Suffering from Linear Psoriasis along Lines of Blaschko. *Br. J. Dermatol.* 2007;157(1):191–192.
- Skrabl-Baumgartner A., Weger W., Salmhofer W., Jahnel J. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Longtime Remission with Combined Infliximab and Methotrexate Treatment. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(1):13–14.
- Papp K., Thaçi D., Marcoux D. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab Every Other Week versus Methotrexate Once Weekly in Children and Adolescents with Severe Chronic Plaque Psoriasis: a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet* 2017;390(10089):40–49.

13. Leonardi C. L., Kimball A. B., Papp K. A. et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665–1674.

14. Papp K. A., Langley R. G., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 52-Week Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675–1684.

15. Kimball A. B., Papp K. A., Wasfi Y. et al. Long-Term Efficacy of Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis Treated for up to 5 Years in the PHOENIX 1 Study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013;27(12):1535–1545.

16. Gordon K. B., Papp K. A., Langley R. G. et al. Long-Term Safety Experience of Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis (Part II of II): Results from Analyses of Infections and Malignancy from Pooled Phase II and III Clinical Trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66(5):742–751.

17. Lebwohl M., Leonardi C., Griffiths C. E. et al. Long-Term Safety Experience of Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis (Part I

of II): Results from Analyses of General Safety Parameters from Pooled Phase 2 and 3 Clinical Trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66(5):731–741.

18. Reich K., Papp K. A., Griffiths C. E. et al. An Update on the Long-Term Safety Experience of Ustekinumab: Results from the Psoriasis Clinical Development Program with Up to Four Years of Follow-Up. *J. Drugs. Dermatol.* 2012;11(3):300–312.

19. Fotiadou C., Lazaridou E., Giannopoulou C., Ioannides D. Ustekinumab for the Treatment of an Adolescent Patient with Recalcitrant Plaque Psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2011;21(1):117–118.

20. Abu Hilal M., Ho N. Successful Treatment of Severe Psoriasis in an Adolescent with Ustekinumab. *Pediatr. Dermatol.* 2015;32(3):377–380.

21. Dixit S., Shumack S., Fischer G. Ustekinumab in the Treatment of Severe Paediatric Psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 2013;54(2):147.

22. Landells I., Marano C., Hsu M.C. et al. Ustekinumab in Adolescent Patients Age 12 to 17 Years with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results of the Randomized Phase 3 CADMUS Study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73(4):594–603.

## Информация об авторах

**Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** — академик РАН, заместитель директора по научной работе, директор НИИ педиатрии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Николай Николаевич Мурашкин** — д.м.н., заведующий отделением дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: m\_nn2001@mail.ru

**Эдуард Тигранович Амбарчян** — научный сотрудник Лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии, врач отделения дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Александр Игоревич Материкин** — врач отделения дерматологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

## Information about the authors

**Leyla S. Namazova-Baranova** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head of the Scientific Research Institute of Pediatrics, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Nikolay N. Murashkin** — D.Sci. (Medicine), Head of the Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; Prof., Department of Dermatology and Cosmetology, Central State Medical Academy, Administration of the President of the Russian Federation; Prof., Chair of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: m\_nn2001@mail.ru

**Eduard T. Ambarchian** — MD, Researcher of the Laboratory of Skin Pathology in Children of the Department of Scientific Research in Pediatrics, Doctor, Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation

**Alexander I. Materikin** — MD, Doctor, Department of Dermatology, National Medical Research Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation

A series of horizontal dashed lines for writing notes.

## С препаратом Козэнтикс 300 мг:

✓ 8 из 10 пациентов достигают PASI 90 к 16 неделе терапии<sup>1</sup>

✓ Подтвержденная эффективность в терапии:<sup>2,3</sup>

- псориатического артрита
- псориаза ногтей
- ладонно-подошвенного псориаза
- псориаза волосистой части головы

**Это Козэнтикс**



### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС

**Секукинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг РУ № 003715<sup>4</sup>**

#### Показания к применению

- Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.
- Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Способ применения и дозы

**Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия:** рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

**Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Для пациентов с неадекватным ответом на терапию анти-ФНО-α (фактор некроза опухоли α)-препаратами или для пациентов с псориазом средней и

тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

**Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию:** рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

#### Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным компонентам препарата.

Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).

Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Беременность и период грудного вскармливания.

#### Особые указания и меры предосторожности

- **Инфекции:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение

о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.

- **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

- **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

- **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

- **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

#### Побочное действие

**Очень часто (≥ 10%):** назофарингит, инфекция верхних отделов дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** ринит, фарингит, герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница.

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата

Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг  
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):60-69.e9. 2. Mease P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386:1137-46. 3. April W, Armstrong, et al. Secukinumab in the treatment of palmoplantar, nail, scalp and pustular psoriasis. J Clin Aesthet Dermatol. 2016 Jun; 9(6 Suppl 1): S12-S16. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс РУ ЛП-03715

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА  
И АКТИВНОГО ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА



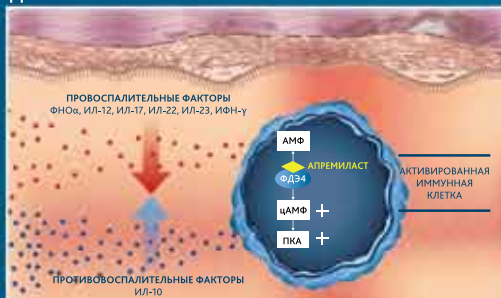
# Отесла

АПРЕМИЛАСТ ТАБЛЕТКИ

**БЕРЕЖНО  
ВОЗВРАЩАЕТ  
РАДОСТЬ ЖИЗНИ**

- ◆ **ЭФФЕКТИВЕН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА** <sup>1-4</sup>
- ◆ **БЛАГОПРИАТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ** <sup>4-5</sup>
- ◆ **НЕ ТРЕБУЕТСЯ СПЕЦИАЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ** <sup>4-5</sup>

## ДЕЙСТВИЕ АПРЕМИЛАСТА



AMФ – аденозинмонофосфат, цАМФ – циклический АМФ, PKA – протеинкиназа A, ФДЭ4 – фосфодиэстераза 4

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

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

Регистрационный номер: ЛП-003829 от 08.09.2016  
Торговое название: Отесла  
Международное непатентованное название: апремиласт  
Лекарственная форма: таблетки, покрытие пленочной оболочкой  
Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты  
**ПОКАЗАНИЯ**  
Псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПАА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с противоревматическими болезнями-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 ультрафиолетовым А облучением (ПУВА).  
**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**  
– Повышенная чувствительность к апремиласту или другим компонентам, входящим в состав препарата;  
– Беременность;  
– Детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта).  
**С осторожностью**  
– У пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу);  
– У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел «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 самцов 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 псориатического артрита. Покровы оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, жевательно 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 первичного титрования повторного титрования не требуется.  
**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**  
Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями

Таблица 1: Схема титрования дозы

| ДЕНЬ 1       | ДЕНЬ 2        | ДЕНЬ 3        | ДЕНЬ 4        | ДЕНЬ 5        | ДЕНЬ 6 И ДАЛЕЕ |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| УТРО<br>10мг | УТРО<br>10мг  | УТРО<br>10мг  | УТРО<br>20мг  | УТРО<br>20мг  | УТРО<br>30мг   |
|              | ВЕЧЕР<br>10мг | ВЕЧЕР<br>10мг | ВЕЧЕР<br>20мг | ВЕЧЕР<br>20мг | ВЕЧЕР<br>30мг  |

ми (НПР) в ходе клинических исследований II 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 возникали 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. НПР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). Инфекционные 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, боль в желудочно-гастродуоденальном 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 дозозимитирующей 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 «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн», Россия  
125047, г. Москва,  
ул. 1-ая Тверская-Ямская, д.21.  
Телефон: 8 (495) 777 65 55.  
Факс: 8 (495) 213 09 49.



<sup>1</sup>Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. <sup>2</sup>Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. <sup>3</sup>Kavanaugh A, et al. ACR 2015. Abstract number 2843. <sup>4</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Отесла.  
<sup>5</sup>Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.