

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 94
№ 2
2018



ПРОТИВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ УГРЕВОЙ СЫПИ

Зеркалин®



- Сокращает количество папул, пустул, комедонов *
- Нормализует секрецию кожного сала *
- Выразительно снижает гиперемию кожи *

1% раствор
克林дамыцина

Может использоваться в летнее время года



* Сирмайс Н.С. и соавт. "Опыт использования наружных антибактериальных препаратов в терапии акне".
Клиническая дерматология и венерология 2014 №5. Рег. номер: ЛП – 000534



ООО «ЯДРАН»,
119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

www.zercalin.ru

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 94, № 2, 2018



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 4600 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 и сайте Научной электронной библиотеки 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
V. 94, No. 2, 2018



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



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

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

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

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

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

Editorial Address

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

Advertising Manager

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

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

Free price.

Run: 4600 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)	Znamenskaya L. F. (Russia)
Jana Hercogova (Czech)	Ivanov O. L. (Russia)
Lasse R. Braathen (Switzerland)	Kerimov S. G. (Azerbaijan)
Torello Lotti (Italy)	Lukiyanov A. M. (Belarus)
Adaskevich V. P. (Belarus)	Mavrov G. I. (Ukraine)
Arifov S. S. (Uzbekistan)	Molochkov V. A. (Russia)
Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)	Rubins A.Ya. (Latvia)
Batpenova G. R. (Kazakhstan)	Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)
Eshimov U. I. (Kazakhstan)	

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 and on the website of the Scientific Online Library. Please visit 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 III)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н. М. ИВАНОВА, Н. Н. ЦЫБИКОВ, И. Н. СОРМОЛОТОВА
 Современные представления о патогенезе «атопического марша»
 и возможной роли белков теплового шока

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В. В. РЯБОВА, С. В. КОШКИН, Г. А. ЗАЙЦЕВА, А. Л. ЕВСЕЕВА
 Характер распределения антигенов HLA II класса
 у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне

М. Н. ОСТРЕЦОВА, Е. С. СНАРСКАЯ, С. Б. ТКАЧЕНКО,
 А. С. АЛЛЕНОВА
 Современный подход к диагностике, профилактике и коррекции
 симптомокомплекса постакне на основе изучения морфологии
 кожи неинвазивными методами

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н. Г. ЧЕРНОВА, М. Н. СИНИЦЫНА, Ю. В. СИДОРОВА,
 Н. П. СОБОЛЕВА, А. М. КОВРИГИНА, А. Б. СУДАРИКОВ,
 В. Н. ДВИРНЫК, Е. Е. ЗВОНКОВ
 Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

С. В. КОШКИН, А. Л. ЕВСЕЕВА, Т. В. ЧЕРНЫХ, Н. В. МИНАЕВА,
 Г. А. ЗАЙЦЕВА
 Норвежская чесотка у больного острым лимфобластным
 лейкозом

В. В. СТАРОСТЕНКО, Л. А. АНИСИМОВА, О. А. СИДОРЕНКО,
 Е. П. ОПРУЖЕНКОВА
 Гистиоцитоз X: верификация диагноза

Д. В. ЗАСЛАВСКИЙ, Ю. С. ЕГОРОВА, И. Н. ЧУПРОВ,
 И. О. ОЛОВЯНИШНИКОВ, Я. Ю. ГУРКОВСКАЯ, А. А. СЫДИКОВ,
 А. Л. ЧУЖОВ, Ю. Э. ОВЧИННИКОВА, И. Ф. ДОВГАЛЮК,
 А. А. СТАРШИНОВА
 Диссеминированный туберкулез кожи

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А. В. САМЦОВ, В. Р. ХАЙРУТДИНОВ, И. Э. БЕЛОУСОВА
 Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов

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 III)

LITERATURE REVIEW

NATALIA M. IVANOVA, NAMZHIL N. CYBIKOV, IRINA N. SORMOLOTOVA
 Modern ideas about "atopic march" pathogenesis and possible role of
 heat-shock proteins

SCIENTIFIC RESEARCHES

VERA V. RYABOVA, SERGEY V. KOSHKIN, GALINA A. ZAITSEVA,
 ANNA L. EVSEEVA
 Character of distribution of HLA II antigens in patients with average
 and severe forms of acne

MARIA N. OSTRETSOVA, ELENA S. SNARSKAYA,
 SERGEY B. TKACHENKO, ANASTASIA S. ALLENOVA
 Modern approach to diagnostics, prevention and correction of acne
 scarring on the basis of study of skin morphology by noninvasive
 methods

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

NATALIA G. CHERNOVA, MARINA N. SINITSYNA, YULIA V. SIDOROVA,
 NATALIA P. SOBOLEVA, ANDREY B. SUDARIKOV, ALLA M. KOVRIGINA,
 VALENTINA N. DVIRNYK, EVGENIY E. ZVONKOV
 Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma

CLINICAL CASES

SERGEY V. KOSHKIN, ANNA L. EVSEEVA, TATIANA V. CHERMNYKH,
 NATALIA V. MINAEVA, GALINA A. ZAITSEVA
 A clinical case of Norwegian scabies in a patient with acute
 lymphoblastic leukaemia

VYACHESLAV V. STAROSTENKO, LYUDMILA A. ANISIMOVA,
 OLGA A. SIDORENKO, EVGENIYA P. OPRUZHENKOVA
 Hystiocytosis X: verification of diagnosis

DENIS V. ZASLAVSKIY, YULIA S. EGOROVA, IGOR N. CHUPROV,
 IVAN O. OLOVYANISHNIKOV, YANINA YU. GURKOVSKAYA,
 AKMAL A. SYDIKOV, ALEKSANDR L. CHUZHOV,
 YULIA E. OVCHINNIKOVA, IRINA F. DOVGALYUK,
 ANNA A. STARSHINOVA
 Disseminated cutaneous tuberculosis

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

ALEXEY V. SAMTSOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV,
 IRENA E. BELOUSOVA
 Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses

12

27

33

41

48

57

63

69

78



ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

II полугодие 2018 года

в каталоге агентства
«Роспечать»
«Газеты. Журналы»
во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

АЭРОЗОЛИ для наружного применения



Информация только для специалистов

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

Аэрозоль:

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

Регистрационный номер: Оксикорт – П10012454/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П10012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – ЛП-001197; дата регистрации 2011-11-11



Оксикорт (Oxycort)

Гидрокортизон + Окситетрацилин
(*Oxytetracycline hydrochloridum + Hydrocortisonum*)
– аэрозоль для наружного применения, 55 мл.

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



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

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

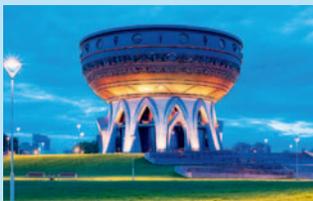
Показания к применению: аллергические заболевания кожи, осложненные вторичной бактериальной инфекцией (импетиго, фурункулёз, фолликулит, гидраденит, рожистое воспаление и др.), заболевания кожи, вызванные чувствительными к тетрациклину микроорганизмами, а также смешанные инфекции (крапивница, atopический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



Неомицин (Neomycin)

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

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



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2018 году

Мероприятия, состоявшиеся 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.

Планируемые мероприятия

- 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.
- VIII Научно-практическая конференция молодых специалистов дерматовенерологов и косметологов.
Москва, 7–8 декабря 2018 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

циклов дополнительного профессионального образования
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2018 г.

Наименование цикла контингент слушателей	Стоимость	Сроки обучения	Выдаваемый документ
Профессиональная переподготовка «Косметология» (576 часов) <i>Врачи-дерматовенерологи</i>	150000 руб.	15.01 — 24.03 19.02 — 28.04 16.04 — 23.06 10.09 — 17.11 15.10 — 22.12	Диплом о профессиональной переподготовке установленного образца. Сертификат специалиста государственного образца.
Сертификационный цикл «Косметология» (144 часа) <i>Врачи-косметологи</i>	35000 руб.	15.01 — 10.02 19.02 — 17.03 16.04 — 12.05 10.09 — 06.10 15.10 — 10.11	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца.
Сертификационный цикл «Дерматовенерология» (144 часа) <i>Врачи-дерматовенерологи</i>	23000 руб.	05.03 — 31.03 01.10 — 27.10	Удостоверение о повышении квалификации установленного образца. Продление Сертификата специалиста государственного образца.

Тематическое усовершенствование

Дерматоскопия как современный метод визуальной диагностики кожи (18 часов) <i>Врачи-дерматовенерологи</i> <i>Врачи-косметологи</i> <i>*при наборе группы от 4х человек</i>	12000 руб.	26.03 — 28.03 17.05 — 19.05 25.06 — 27.06 19.11 — 23.11 24.12 — 26.12	Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 18 зачетных единиц; Удостоверение о повышении квалификации установленного образца
Применение токсина ботулизма типа А в коррекции косметических недостатков нижней трети лица (18 часов) <i>Врачи-косметологи</i> <i>*при наборе группы от 4х человек</i>	15000 руб.	26.03 — 28.03 17.05 — 19.05 25.06 — 27.06 19.11 — 23.11 24.12 — 26.12	Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 18 зачетных единиц; Удостоверение о повышении квалификации установленного образца
Применение лазерных технологий в дерматовенерологии и косметологии (18 часов) <i>Врачи-косметологи</i> <i>Врачи-дерматовенерологи</i> <i>*при наборе группы от 4х человек</i>	15000 руб.	02.04 — 04.04 21.05 — 23.05 02.07 — 04.07 26.11 — 28.11 03.12 — 05.12	Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 18 зачетных единиц; Удостоверение о повышении квалификации установленного образца

<p>Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний волос и кожи волосистой части головы (36 часов) Врачи-дерматовенерологи Врачи-косметологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	02.04 — 04.04 26.11 — 30.11	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кожи у детей (36 часов) Врачи-дерматовенерологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	15000 руб.	16.04 — 20.04 05.11 — 09.11	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Физиотерапевтические методы лечения болезней кожи (36 часов) Врачи-дерматовенерологи Врачи-косметологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	02.05 — 06.05 12.11 — 16.11	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Патоморфология заболеваний кожи (36 часов) Врачи-дерматовенерологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	09.04 — 13.04 17.12 — 21.12	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике микозов кожи и ее придатков (36 часов) Врачи-дерматовенерологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	09.04 — 13.04 29.10 — 02.11	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Лабораторная диагностика инфекций, передаваемых половым путем (36 часов) Врачи-дерматовенерологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	03.09 — 07.09 03.12 — 07.12	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>
<p>Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путем (36 часов) Врачи-дерматовенерологи <i>*при наборе группы от 4х человек</i></p>	12000 руб.	03.09 — 07.09 10.12 — 14.12	<p>Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц;</p> <p>Удостоверение о повышении квалификации установленного образца</p>

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

циклов дополнительного профессионального образования
ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2018 г.

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике сифилиса (36 часов) <i>Врачи-дерматовенерологи</i> <i>*при наборе группы от 4х человек</i>	12000 руб.	23.04 — 27.04 03.12 — 07.12	Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 36 зачетных единиц; Удостоверение о повышении квалификации установленного образца
Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения лепры (18 часов) <i>Врачи-дерматовенерологи</i> <i>*при наборе группы от 4х человек</i>	15000 руб.	10.12 — 12.12	Свидетельство об обучении в рамках непрерывного медицинского образования 18 зачетных единиц; Удостоверение о повышении квалификации установленного образца

По всем вопросам высшего и дополнительного образования
в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России обращаться:

107076, Москва, ул. Короленко д. 3, стр. 12

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии
и косметологии» Минздрава России,

Образовательный отдел

8 (499) 785-20-65

obrazovanie@cnikvi.ru

Обрети уверенность с препаратом Козэнтикс

Это не просто лечение псориаза. Это моя полноценная жизнь!*

✓ **Достижение чистой* или почти чистой кожи** у 8 из 10 пациентов^{†, 1}**

- ✓ **Эффективность в терапии**
- псориатического артрита^{†, 2}
 - псориаза ногтей^{†, 3, 4}
 - ладонно-подошвенного псориаза^{†, 5}
 - псориаза волосистой части головы^{†, 6}

Это Козэнтикс



УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЕЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС⁷
Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

Примечание для врача

Полный список показаний к применению см. в инструкции по медицинскому применению.

Показания и применение
• Лечение псориаза средней/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 средней/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-й неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение псориаза с выраженными симптомами в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом и в режиме комбинации при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Для пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами TNFα (фактор некроза опухоли) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени рекомендуемой дозой составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем

вводится еженедельно 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 и взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.
Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).
Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

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 реактивирующей 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 профилактической 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.
• **Резкие гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических ре-

акций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Поскольку суммарный котировочный потенциал запятого шприца с устройством для пассивной защиты иглы / предварительно запятого шприца в автоинъекторе содержит проводящие натуральные научного латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.

• **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%): инфекции верхних дыхательных путей, часто (от 1 до 10%): ринит, фарингит, перитоническая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диспепсия, крапивница, частота лицевых, носовых и слезных желез, нечасто (от 0,1 до 1%) кандидозная инфекция полости рта, грибовидное поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, носовые кровотечения. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействие

Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мизопролатом (субстратом изоферона CYP3A4).

НОВАРТИС ФАРМА ГА, 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. Thaci D, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep; 73 (3): 400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. 2. Kavanaugh A, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Follow-up From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Arthritis Care Res. 2017, pp 347-355. DOI 10.1002/acr.23111. 3. Abstracts of Poster Presentations: MauiDerm 2017. J Clin Aesthet Dermatol. 2017 May; 10(Suppl): 57-531. 4. Reich K, Sullivan J, Aisenberger P, et al. FRO460 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. J Am Acad Dermatol. 2017 Oct; 77 (4): 667-674. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс, РУ № ЛП-003780.

* PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.

** PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.

† 79% пациентов достигают PASI 90** и 44,3% пациентов достигают PASI 100† и 16-й неделе терапии†. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR†, n = 334, p < 0.0001, NRI.

‡ У 84% пациентов с псориатическим артритом не отмечено прогрессии структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет терапии†. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование FUTURE 1†, n = 606, full analysis set.

§ 62,2% пациентов достигают улучшения по NAPS† на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSFIGURE†, n = 66, p < 0.0001.

¶ У 65,5% пациентов наблюдается улучшение по rPASI при ладонно-подошвенном псориазе через 80 недель терапии†. rPASI – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование GESTURE†, n = 69, p < 0.0001, NRI.

‡ У 52,9% пациентов наблюдается достижение PSSI 90 при псориазе волосистой части головы у женщин 12-й неделе терапии†. PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование†, n = 51, p < 0.001, NRI.

† DLQI – индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием.



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.



Санкт-Петербургские
Дерматологические чтения

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

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-12-26>

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

Кубанова А. А.¹, Мартынов А. А.^{1*}, Власова А. В.²

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Ключевые слова: дерматовенерология, кожно-венерологический диспансер, врач-дерматовенеролог, Великая Октябрьская социалистическая революция, Гражданская война, дерматомикозы, глубокие микозы, временные микологические стационары, стандарты медицинской помощи, лепра, лепрозории, косметология

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 III). Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):12–26. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-12-26>

A hundred years' experience in national dermatovenereology stages of organization of dermatovenereological care for the population (part III)

Anna A. Kubanova¹, Andrey A. Martynov^{1*}, Anna V. Vlasova²

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

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
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 for during the period from 1917 to 2017 were analyzed.

Keywords: dermatovenereology, dermatovenerologic dispensary, dermatovenerologist, the great October Socialist Revolution, Civil War, dermatomycosis, deep fungal infections, temporary mycological hospitals, standards of medical care, leprosy, leprosarium, cosmetology

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 organization of dermatovenereological care for the population (part III). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):12–26. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-12-26>

■ VI. Особенности подходов к организации медицинской помощи при дерматомикозах

Наряду с дерматовенерологией в Российской Федерации активно развивалось несколько взаимосвязанных клинических направлений, на базе которых в результате были созданы новые специальности. Прежде всего это **микология**.

Целостной системы организации борьбы и профилактики микозов в дореволюционной России не существовало. Вместе с тем заболеваемость ими была очень высокой — ежегодно регистрировалось около 3 тыс. новых случаев трихофитии.

Отдельными научными коллективами проводился поиск и идентификация возбудителей грибковых заболеваний, совершенствовались методы диагностики, лечения. В частности, в 1902 г. был предложен метод эпиляции рентгеновскими лучами. В последующем метод неоднократно совершенствовался (трехпольная, четырехпольная или дробная эпиляция).

Предложения видных ученых того периода о необходимости изоляции больных в «хороших и дешевых больницах в городах и в деревнях», а также об организации массовых профилактических осмотров населения, особенно детей, поддерживались, но не были реализованы.

После Великой Октябрьской социалистической революции организация борьбы с дерматомикозами базировалась на диспансерном методе работы (выявление источника заражения, обследование членов семьи и лиц, имевших контакт с больными, контроль за аккуратностью лечения и т.д.).

Основные научные исследования были сосредоточены на эпидемиологии микозов, создании отечественной классификации, повышении доступности эффективных методов лечения. Было установлено, что в Российской Федерации преобладали антропофильные (фиолетовый и кратеровидный) трихофитоны; на втором месте был пушистый микроспорум.

Начиная с 1920 г. функции организационно-методического центра по борьбе с дерматомикозами выполнял Первый микологический диспансер в г. Москве.

С 1921 г. начали создаваться специальные детские дома с целью ликвидации дерматомикозов в детских коллективах.

По результатам проведенного в 1923 г. Всероссийского совещания по вопросам борьбы с микозами:

- создавались временные микологические стационары;
- внедрялись передвижные рентгено-эпиляционные установки;
- проводились экспедиции в сельские местности (в Туркменскую ССР, Узбекскую ССР и др.);
- обеспечивался санитарный надзор за парикмахерскими, уничтожались бездомные животные;
- проводилась широкая санитарно-просветительная работа, включая профилактику микозов на различных производствах;
- широко внедрялась люминесцентная диагностика микроспории.
- в отдельных республиках создавался особый тип учреждений для больных микозами — фавозории (например, в Азербайджанской ССР в 1937 г. было создано 18 подобных учреждений).

В 1925 г. в г. Москве был открыт первый в стране микологический диспансер.

К началу 1930-х годов было обеспечено резкое снижение заболеваемости микозами на всей территории страны.

В 1931 г. была предложена первая отечественная классификация дерматомикозов (П. А. Черногубов). Он различал три группы: эпидермомикозы, поверхностные и глубокие дерматомикозы.

Однако наибольшее распространение получила классификация, предложенная в 1963 г. А. М. Ариевичем. В ней учитывался как ботанико-этиологический принцип (локализация гриба в том или ином слое кожи или органе), так и ответная реакция организма на внедрение патогенного гриба.

В 1939 г. был введен учет больных дерматомикозами на основе «обязательных извещений», а в 1943 г. — карточный учет дерматомикозами.

К 1953 г. заболеваемость дерматомикозами в Российской Федерации по сравнению с ранним послевоенным периодом была снижена вдвое.

Во многом этому также способствовал опыт организации временных микологических стационаров. Как правило, они организовывались на базе участковых больниц, мощностью от 15 до 30 коек. Кожно-венерологическая помощь больным грибковыми заболеваниями в условиях временных микологических стационаров осуществлялась персоналом участковой больницы, прошедшим краткосрочную (в течение 10 дней) подготовку. Оказание помощи проводилось под контролем врача КВД. Основными пациентами временных микологических стационаров (до 90 %) становились дети в возрасте до 15 лет с проявлениями поверхностной трихофитии волосистой части головы. В результате организации временных микологических стационаров до 97 % случаев лечения было полностью законченными на месте [1].

В 1963 г. в Российской Федерации микроспория волосистой части головы регистрировалась более чем в половине случаев от общего числа заболевших грибковыми заболеваниями кожи. Микроспория, обусловленная ржавым микроспорумом, весьма контагиозная, проникающая на территорию страны во время Великой Отечественной войны и давшая большие эпидемические вспышки, была ликвидирована. Фавус и глубокие микозы встречались относительно редко.

Регламентация деятельности отделений и кабинетов микологии осуществлялась нормативными правовыми актами и методическими документами Минздрава России, организация помощи — в соответствии со стандартами медицинской помощи [2].

К середине 1980-х годов сложилась напряженная ситуация с организацией микологической помощи населению, что было обусловлено следующими моментами:

- значительно выросли показатели заболеваемости микозами стоп и кистей, которые превышали уровень заболеваемости всеми другими дерматофитиями вместе взятыми и способствовали значительным трудовым потерям в группе инфекционных заболеваний кожи. При этом отсутствовала соответствующая официальная статистическая отчетность;
- отмечалось неудовлетворительное санитарно-гигиеническое содержание бань, душевых, бассейнов и других мест общественного пользования;
- мероприятия по снижению заболеваемости трихофитией животных частного сектора практически не проводились.

В этой связи Минздравом СССР были даны рекомендации по организации на базе кожно-венерологических диспансеров «Микологических центров». Однако из-за последовавшего распада страны не все рекомендации были осуществлены.

В настоящее время амбулаторная помощь больным микозами осуществляется, как правило, в микологических кабинетах кожно-венерологических диспансеров (в 2002 г. их было 87); для оказания стационарной помощи больным микозами в 2002 г. было развернуто 1239 круглосуточных коек.

Культуральная диагностика микозов остается золотым стандартом при определении возбудителей микозов, однако, по результатам выборочных исследований, проводится не во всех лабораториях.

В 2002 г. только микроскопическая диагностика микозов проводилась в 850 лабораториях, культуральная — в 95 лабораториях (рис. 1).

С середины 1950-х годов в арсенале врачей появились первые специфические антимикотики: гризеофульфин (синтезирован в 1958 г.) и амфотерицин В (1956 г.). В 1970-х гг. были внедрены в практику производные имидазола — антимикотики II поколения — клотримазол

(1969 г.), миконазол, кетоконазол (1978 г.) и др.; в 1990-е годы — антимикотики III поколения (производные триазола) — итраконазол (1980 г.), флуконазол (1982 г.) и аллиламины — тербинафин, нафтифин.

В настоящее время внедряются антимикотики IV и V поколений: липосомальные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицин В и нистатин), производные триазола — вориконазол (1995 г.), позаконазол (2007 г.) и др.

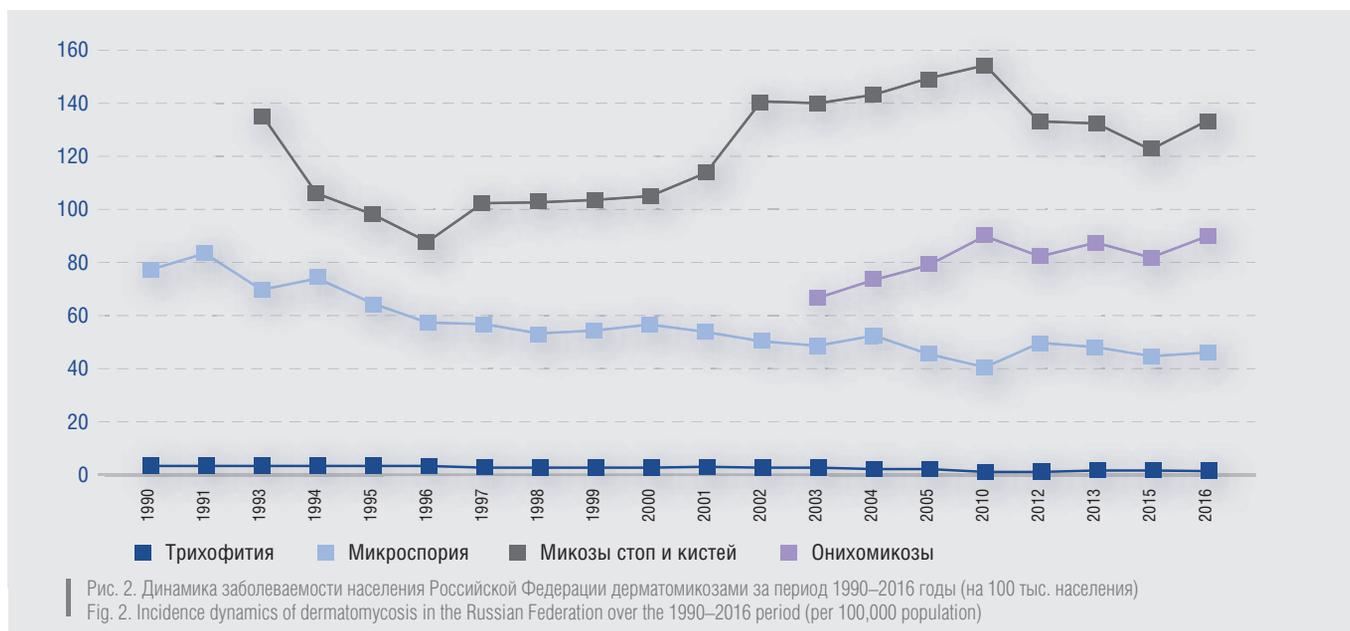
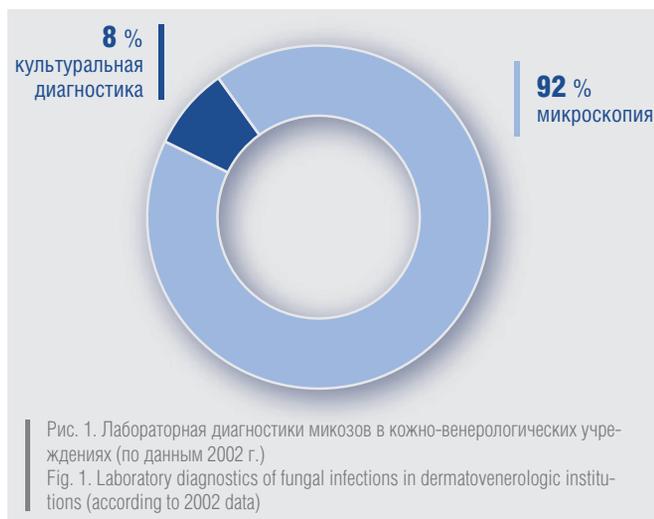
Научные исследования в области глубоких микозов длительное время проводились в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского (г. Москва). В период 1932–1966 гг. в институте функционировало отделение патогенных грибов; с 1967 по 1992 г. — отдел по изучению клиники, патогенеза и разработке диагностики и лечения глубоких микозов. В настоящее время вопросы глубоких микозов прорабатываются в г. Москве на базе Центра глубоких микозов городской клинической больницы № 81 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Крупным центром в области изучения глубоких микозов является Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П. Н. Кашкина.

В 1958 г. в Санкт-Петербурге была создана проблемная микологическая лаборатория; в 1964 г. — первая микологическая клиника. В 1970 г. указанные подразделения были объединены в Научно-исследовательский отдел глубоких микозов с клиникой на 60 коек. Отдельное здание было построено к 1982 г.

С 1983 г. на базе отдела был организован Всесоюзный центр Минздрава СССР по глубоким микозам, который координировал научные исследования в области глубоких микозов и микогенной аллергии [3]. Всемирной организацией здравоохранения данный центр был определен в качестве Международного центра по глубоким микозам [4].

С 1987 г. на базе центра создана коллекция патогенных грибов. Коллекция включает свыше 1200 культур условно-патогенных и патогенных грибов. Среди культур значительную часть составляют стандартные (референтные) штаммы и виды, полученные из ряда отечественных и зарубежных коллекций микроскопических грибов.



В период 1991–1998 гг. центр был реорганизован в микологический центр Санкт-Петербургской академии последипломного образования. С 1998 г. центр преобразован в Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П. Н. Кашкина.

С 1999 г. издается ежеквартальный научно-практический журнал «Проблемы медицинской микологии».

С 2004 г. присуждается премия имени профессора П. Н. Кашкина «За выдающиеся заслуги в развитии отечественной микологии».

В период 2003–2015 гг. на базе данного института осуществлялась подготовка специалистов по двум новым специальностям: «Клиническая микология» и «Лабораторная микология» (в 2015 г. данные специальности исключены из номенклатуры специалистов) [5, 6].

В 2004 г. на базе центра создан Научно-методический микологический центр Минздрава России [7], где оказывается медицинская помощь больным инвазивными микозами (аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, зигомикоз, споротрихоз, эндемичные микозы и др.), микогенной аллергией (аллергический бронхолегочный аспергиллез и пр.) и аспергилломой.

С 2002 г. были внедрены новые формы статистического учета микозов. В настоящее время проводится регистрация трихофитии, микроспории, микозов стоп и кистей, включая онихомироз (динамика показателей заболеваемости приведена на рис. 2).

VII. Организационные аспекты оказания медицинской помощи больным лепрой

Несмотря на то что лепра является инфекционным заболеванием, врачи-дерматовенерологи, как правило, одними из первых сталкиваются с начальными проявлениями болезни. Именно поэтому развитие учения о лепре в стране неразрывно связано с дерматовенерологией.

До революции лепрой занимались общественные благотворительные комитеты и различные неспециализированные инстанции, в том числе военные ведомства. Были выявлены эндемичные по лепре районы, где и создавались лепрозории.

Регион Нижнего Поволжья являлся крупнейшим в России очагом лепры, на долю которого в разные периоды приходилось от 30 до 60 % всех зарегистрированных на территории Российской Федерации больных лепрой.

К 1917 г. было создано 14 лепрозориев, которые содержались за счет казны. Десять из лепрозориев располагались в Астраханской, Оренбургской и Казанской губерниях, один — в Ингерманландии, один — в Туркестанском крае и два — в Польше. Учет больных лепрой, к сожалению, практически не осуществлялся.

В период революции и Гражданской войны больные лепрой либо погибли, либо разбежались.

Планомерная работа по борьбе с лепрой в Российской Федерации начала осуществляться с 1923 г. благодаря прежде всего улучшению материально-технического обеспечения всех лепрозориев за счет бюджетного финансирования [8]. Кроме того, были предусмотрены следующие меры:

- введение учета больных лепрой;
- создание трудового образа жизни в лепрозориях;
- страхование больных лепрой;
- предоставление льготного проезда больным лепрой;
- предотвращение въезда больных лепрой из-за границы;

- заключение договоров по борьбе с лепрой с другими государствами.

В первые годы советской власти вопросы лепры активно разрабатывались специалистами Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского. В 1924 г. при институте было организовано отделение (сектор) лепрологии, который в 1953 г. был передан в состав Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Минздрава СССР (в 1985 г. отделение было закрыто).

В 1947 г. был создан Всесоюзный научно-исследовательский институт по изучению лепры на базе Астраханского клинического лепрозория [9].

Больные лепрой в принудительном порядке находились в лепрозории пожизненно. История болезни на каждого больного лепрой велась до момента смерти. Успешно проходящим лечение больным в целях социальной адаптации один-два раза в год предоставлялся отпуск (продолжительностью до 20 дней), в течение которого они могли покинуть территорию лепрозория [10]. При лепрозориях были организованы кладбища для больных лепрой, отдельные из которых действуют до настоящего времени.

К 1959 г. появились новые научные данные о лепре и эффективные методы борьбы с ней, в частности были внедрены сульфоновые препараты, изготовленные в СССР, были разработаны новые методы иммунобиологической и медикаментозной профилактики заболевания [11, 12].

Указанные меры обеспечивали «выздоровление» больных лепрой после 2–8 лет лечения, способствовали снижению средней продолжительности курсового лечения больных лепрой до трех лет.

В соответствии с достижениями медицины того периода мероприятия по борьбе с лепрой обязательно были двухкомпонентные и включали как медицинские, так и социальные аспекты. Они были призваны обеспечивать своевременное выявление больных лепрой, полноценное их лечение, последующее диспансерное наблюдение, а также соответствующие меры профилактики. В этих целях регулярно обновлялись инструкции по борьбе с лепрой, а также устанавливались меры социальной поддержки данной группы больных [13–15]. Больным лепрой, выписанным из лепрозориев, назначались и выплачивались ежемесячные пособия (пенсии), предоставлялись без оплаты лекарственные препараты для лечения, компенсировались транспортные расходы к месту лечения и обратно [16]. В лепрозориях организовывались лечебно-трудовые мастерские [17].

К 1970-м годам в Российской Федерации, несмотря на то что особенности эпидемиологического процесса при лепре до конца не были раскрыты, было обеспечено резкое снижение заболеваемости лепрой до спорадических случаев [11, 18].

В настоящее время распространенность лепры в Российской Федерации характеризуется неравномерностью и в целом составляет 0,05:10000 населения. По экспертным оценкам, общее число больных лепрой в стране в настоящее время не превышает 250 человек, большая часть которых проживают на территории Астраханской области.

Эндемические очаги лепры сохраняются в Нижнем Поволжье и на Северном Кавказе. На эти регионы приходится в настоящее время более 90 % всех зарегистрированных больных. Основными зонами распространения лепры являются Астраханская область, Ставропольский



Рис. 3. Динамика общей численности больных лепрой в Российской Федерации (человек).
Fig. 3. Dynamics of the total number of leprosy patients in the Russian Federation (number of people)

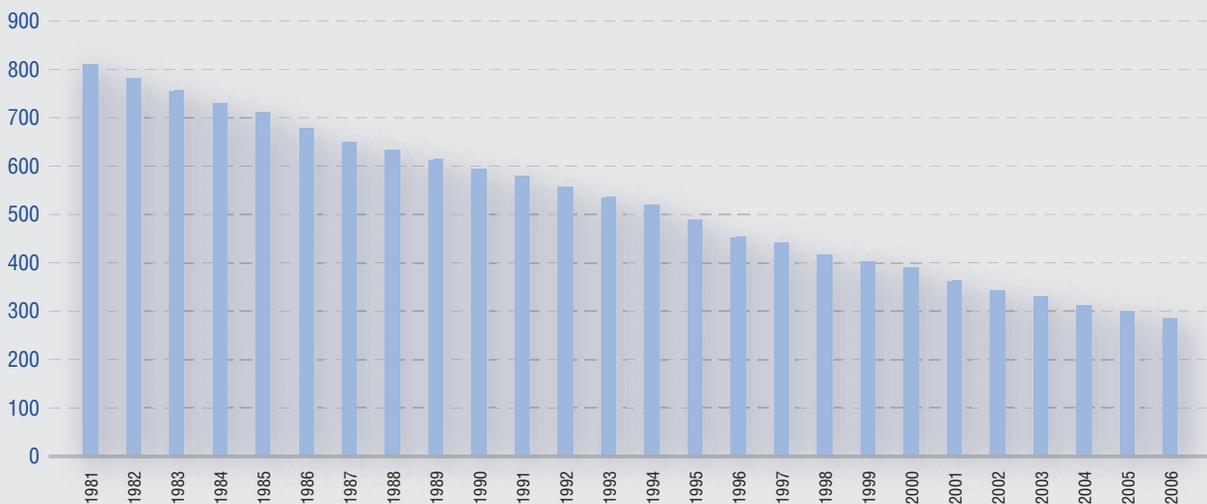


Рис. 4. Динамика общей численности больных лепрой в Астраханской зоне за 1981–2005 гг. (человек)
Fig. 4. Dynamics of the total number of leprosy patients in the Astrakhan zone for 1981–2005. (number of people)

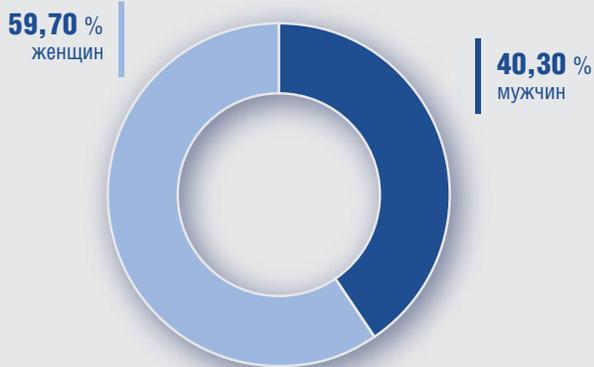


Рис. 5. Распределение больных лепрой по полу
Fig. 5. Distribution of leprosy patients by sex

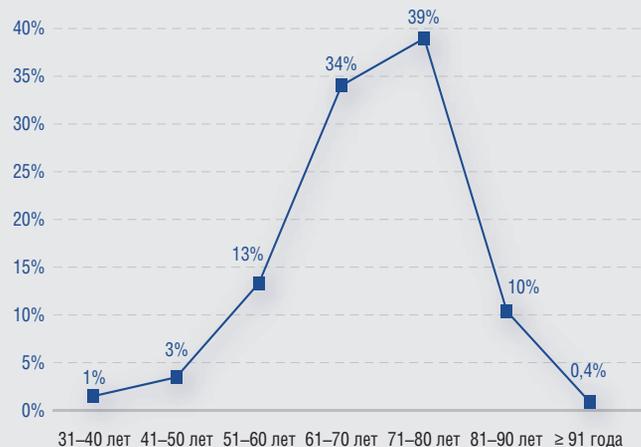


Рис. 6. Распределение больных лепрой по возрасту
Fig. 6. Distribution of leprosy patients by age

край, республики Северного Кавказа, Краснодарский край, Ростовская область.

По данным Научно-исследовательского института по изучению лепры Минздрава России, первичная заболеваемость в зоне его обслуживания носит спорадический характер. За период 1981–2005 гг. вновь выявлено 40 больных лепрой. По состоянию на 1 сентября 2006 г. состояло на учете 278 больных лепрой; также наблюдались 193 человека, имевших тесный семейный контакт с больными лепрой (рис. 4–6).

Таким образом, первичная заболеваемость лепрой снизилась до единичных, спорадических случаев и, как следствие, уменьшилось число состоящих на учете больных. Одновременно значительно увеличилась средняя продолжительность и улучшилось качество жизни больных лепрой.

Это привело к сокращению количества лепрозориев. На территории СССР всего было создано 20 лепрозориев. Во многих зарубежных странах к настоящему моменту лепрозории, по сути, прекратили свое существование. В Российской Федерации продолжают функционировать 4 лепрозория, в том числе:

- Научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздрава России (г. Астрахань);
- Сергиево-Посадский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России (Московская область);
- Терский лепрозорий (Ставропольский край);
- лепрозорий департамента здравоохранения Краснодарского края (Краснодарский край).

VIII. Косметология как отдельная специальность

Другим направлением развития дерматовенерологии стало выделение в отдельную специальность косметологии.

В дореволюционной России, так же как и намного позже, в стране функционировало большое число частных косметических салонов и кабинетов, где проводились косметические процедуры и массажи.

Первый в России научно-практический центр косметологии — Институт врачебной косметологии доктора Остроумова — был организован до революции (в 1908 г.).

В начале XX века в стране были опубликованы первые отечественные руководства по косметологии, издавался ряд специализированных журналов, посвященных вопросам косметологии, в частности:

- на протяжении 1907 г. — еженедельный специализированный литературно-научный журнал;
- в 1908–1910 гг. дважды в месяц выходил журнал «Косметика».

После Великой Октябрьской социалистической революции вопросы косметологии и обращения косметических препаратов строго нормировались государством.

В 1930 г. кооперативной организацией Мосгорбыт-промсоюза была организована «Московская врачебно-косметическая лечебница», которая до нашего времени дошла в виде «Института красоты» на Арбате.

В 1937 г. в г. Москве при Министерстве пищевой промышленности СССР был организован Институт красоты и здоровья, а в городах Сочи и Кисловодске открыты его филиалы. В период Великой Отечественной войны институт временно приостанавливал свою деятельность. После окончания войны институт был переведен в ведение Минздрава СССР и получил новое наименование —

Институт врачебной косметики. К 1966 г. институт был реорганизован в Московский научно-исследовательский институт косметологии Минздрава РСФСР, и, по сути, это был крупнейший организационно-методический центр в стране в области косметологии.

К началу 1975 г. в СССР было около 160 косметологических учреждений (5 поликлиник, 19 врачебно-косметологических лечебниц, 134 кабинета).

Вместе с тем в стране сохранялось неудовлетворительное состояние косметологической помощи населению. В целях исправления ситуации в начале 1960-х годов Минздравом СССР принимались решительные меры к развитию врачебной косметики во всех союзных республиках. Была поставлена задача, чтобы в каждом областном центре КВД оказывал врачебную косметологическую помощь [11]. Организовывать косметологическую помощь предлагалось на базе отделов косметологии и физиотерапии в кожно-венерологических институтах, возложив на них разработку научных проблем в этой области, лечебную помощь населению, методическое руководство лечебной помощью в прикрепленных к ним областях и городах. Также предлагалось создание отдела косметологии в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Минздрава СССР. Одновременно была поставлена задача оборудовать кабинеты косметологии соответствующей аппаратурой и инструментарием, а также срочно организовать обучение дерматологов и физиотерапевтов соответствующим методам лечения [19].

К началу 1980-х годов ситуация по развитию косметологической помощи, по сути, не претерпела положительных изменений. В ряде республик и областей косметологические лечебницы и кабинеты отсутствовали. В отдельных городах врачебно-косметологическая помощь оказывалась в парикмахерских и домах быта, что считалось недопустимым.

Условия работы косметологических лечебниц и кабинетов нередко не соответствовали современным требованиям. Они размещались в непригодных помещениях, были недостаточно оснащены медицинским оборудованием и необходимым инструментарием.

Отсутствовала единая методика работы, подготовка новых кадров носила случайный характер; в отдельных лечебницах и кабинетах работали врачи без специальной подготовки по косметологии, дерматовенерологии, хирургии, несмотря на имеющиеся возможности для проведения специализации [20].

В 1982 г. Минздравом СССР был предпринят ряд новых шагов по развитию косметологической помощи. В частности, были утверждены положения о косметологической лечебнице, а также о врачах-специалистах, работающих в ней, и ее руководителе. Одновременно было осуществлено нормирование оказания косметологической помощи, включая штатные нормативы и нагрузку на врачей [21]. Однако нововведения не смогли обеспечить должного развития косметологии.

В конце XX века ситуация по организации оказания косметологической помощи населению вновь оказалась в центре внимания.

К 1989 г. в Российской Федерации функционировало 110 косметологических поликлиник, лечебниц, кабинетов (в том числе в г. Москве — 2, в Санкт-Петербурге — 1); в 11 регионах их не было; всего в них работало около 2200 косметологов, в том числе 700 врачей.

К тому времени Институт врачебной косметики в результате многочисленных реорганизаций превратился, по сути, в чисто коммерческое предприятие [22, 23].

При этом востребованность косметологической помощи сохранялась на достаточно высоком уровне, а ее качество и доступность неуклонно снижались (табл. 1) [24].

Вплоть до 2005 г. косметологическая помощь населению Российской Федерации обеспечивалась специализированными медицинскими отделениями Министерства здравоохранения (лечебницы, кабинеты), косметическими кабинетами при учреждениях бытового и коммунального хозяйства — парикмахерские салоны, дома быта, бани, гостиницы.

Таблица 1. Результаты выборочных исследований по востребованности косметологической помощи
Table 1. Results of sample studies on the population's demand for cosmetic skin care

	1980 год	2001 год
Распределение пациентов по социальным группам		
Рабочие	13	3,1
Служащие	64	91,9
Учащиеся	23	3,5
Неработающие	0,1	1,5
Распределение пациентов по полу		
Женщины	82	59
Мужчины	18	41
Распределение пациентов по возрасту		
15–20 лет	16	8,3
21–30	39	9,8
31–40	26	32,9
41–50 лет	12	23,7
Старше 50 лет	7	25,3

С середины 1990-х годов в Российской Федерации было введено лицензирование всех медицинских учреждений независимо от форм их собственности. Само лицензирование подразумевало выдачу государственного разрешения на осуществление определенных работ и услуг [25].

При этом возникли значительные трудности отнесения косметологических работ и услуг к различным видам экономической деятельности, осуществляемым как медицинскими организациями, так и предприятиями бытового обслуживания (в частности, банями и парикмахерскими), которым не требовалось получения лицензии.

По результатам плановых контрольных мероприятий в 2005 г. на территории г. Москвы при организации оказания косметологической помощи более чем в 80 % случаев выявлялись значимые нарушения [26]. Среди нарушений, выявленных в ходе осуществления плановых проверок, наиболее типичными были [27]:

- отсутствие лицензии как на медицинскую деятельность, так и на продажу косметологических препаратов;
- использование несертифицированных косметологических препаратов;

- использование медицинских технологий, не зарегистрированных в установленном порядке («плацентарная терапия», «диплоидные клетки человека», омоложение собственными «аутологичными» клетками пациента, мезолифтинг, применение фибробластов при мезотерапии, пресотерапия и др.);

- использование коммерческих наименований для большинства медицинских программ (технологий), что не позволяет оценить их медицинскую значимость («платиновое тело», «ионный дом», «минеральная гипсовая программа» и т. д.);

- нарушение совместимости используемых методик и соответствующих им косметических препаратов;

- отсутствие документов о специальной подготовке специалистов;

- несоответствие организационно-технических, санитарно-эпидемиологических, материально-технических и противопожарных требований условиям осуществления медицинской деятельности.

Начавшаяся в 2004 г. административная реформа повлекла за собой модернизацию системы организации оказания медицинской помощи, в том числе косметологической. Наиболее существенные изменения коснулись статуса косметологических лечебниц, которых не оказалось в новой номенклатуре медицинских учреждений [28, 29].

В связи с этим экспертным сообществом неоднократно предлагалось ввести специальности «врача-косметолог» и «врач — пластический хирург».

Среди контраргументов высказывались сложности определения предмета деятельности таких специальностей, а также возможная «зауженность» врачей, что могло привести к снижению качества оказываемой ими медицинской помощи.

В целях унификации подходов при лицензировании медицинской деятельности были четко определены требования к образованию медицинского персонала в области косметологии и пластической хирургии, а также сформирован перечень работ и услуг по косметологии, относящихся непосредственно к медицинской деятельности [30]. Данный перечень включал 65 методик, используемых при оказании врачебной косметологической помощи (30 % из них относились к косметологии хирургической, 70 % — к терапевтической).

В апреле 2009 г. Минздравсоцразвития России введена новая специальность, требующая дополнительной подготовки, — «косметология» [31]. С 2015 г. косметология была выделена в отдельную специальность [32].

Организационно-методическое руководство деятельностью в области косметологии осуществляется с 2010 г. Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии [33]. При этом функционал главного косметолога Российской Федерации возложен на главного дерматовенеролога страны [34].

С 2010 г. действует программа дополнительного профессионального образования по специальности «косметология». В соответствии с современными требованиями, врач-косметолог — это лицо с высшим медицинским образованием (специалитет по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия»), прошедший профессиональную переподготовку по специальности «Косметология» при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по специальности «Дерматовенерология», а также повышение квалификации не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности [35].

Таблица 2. Сведения об организациях, оказывающих косметологическую помощь населению Российской Федерации (по данным Росздравнадзора по состоянию на ноябрь 2017 г.)
Table 2. Information on organizations providing cosmetic skin care to the RF population (according to Roszdravnadzor as at November, 2017)

	Государственные организации		Частные организации		ВСЕГО	
	организации	объекты	организации	объекты	организации	объекты
Амбулаторные условия	473	653	8 814	9 615	9 287	10 268
Стационарные условия	33	38	81	90	114	128
Прочее	19	28	165	174	184	202

Таблица 3. Структура организаций, оказывающих косметологическую помощь населению Российской Федерации, в зависимости от места расположения объекта деятельности (по данным Росздравнадзора по состоянию на ноябрь 2017 г.)
Table 3. Structure of organizations providing cosmetic skin care to the RF population, depending on their location (according to Roszdravnadzor as at November, 2017)

	Государственные организации		Частные организации		ВСЕГО	
	организации	объекты	организации	объекты	организации	объекты
Амбулаторные условия						
Центральный ФО	161	239	3 591	3 850	3 752	4 089
Северо-Западный ФО	81	96	1 284	1 435	1 365	1 531
Южный ФО	37	46	721	797	758	843
Приволжский ФО	77	118	1 263	1 384	1 340	1 502
Уральский ФО	36	46	612	685	648	731
Сибирский ФО	39	52	784	867	823	919
Северо-Кавказский ФО	21	25	215	227	236	252
Дальневосточный ФО	21	31	344	370	365	401
Стационарные условия						
Центральный ФО	5	5	34	38	39	43
Северо-Западный ФО	11	12	17	17	28	29
Южный ФО	5	5	5	6	10	11
Приволжский ФО	8	10	6	7	14	17
Уральский ФО	0	0	8	11	8	11
Сибирский ФО	0	0	7	7	7	7
Северо-Кавказский ФО	1	1	2	2	3	3
Дальневосточный ФО	3	5	2	2	5	7
Прочее						
Центральный ФО	6	10	74	77	80	87
Северо-Западный ФО	3	3	36	37	39	40
Южный ФО	3	3	10	12	13	15
Приволжский ФО	2	4	25	25	27	29
Уральский ФО	1	1	10	10	11	11
Сибирский ФО	1	1	6	7	7	8
Северо-Кавказский ФО	1	4	2	3	3	7
Дальневосточный ФО	2	2	2	3	4	5

В 2012 г. был утвержден порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Косметология» [36], которым определены современные требования к организации соответствующей медицинской помощи (этапы оказания медицинской помощи; требования к персоналу, материально-техническому обеспечению и организации деятельности).

Формирование нормативной правовой базы в области косметологии во многом способствовало легализации данного направления экономической деятельности и обеспечило динамичное развитие специальности.

По экспертным оценкам [37], в 2016 г. в Российской Федерации 33,8 тысячи косметологов оказывали какие-либо косметологические услуги, включающие, помимо

инъекций, дермабразии, процедуры аппаратной косметологии, пилинги и другие врачебные манипуляции, из них:

- более 80 % практикуют биоревитализацию и мезотерапию;

- 50–60 % — контурную пластику и ботулинотерапию;

- 30 % — нитевой лифтинг и армирование.

Оказание косметологической помощи осуществляется преимущественно в амбулаторных условиях. По состоянию на ноябрь 2017 г., спустя 100 лет после Великой Октябрьской социалистической революции, соответствующая лицензия была выдана 9 287 организациям, которые осуществляли такие работы на 10 268 объектах (табл. 2). В структуре косметологических организаций доля государственных не превышает 6 %.

При этом наибольшее число косметологических организаций расположено в Центральном федеральном округе, в структуре которого лидирует г. Москва (табл. 3).

Одним из косвенных индикаторов состояния косметологической помощи в стране являются объемы продаж косметологических инъекционных продуктов. По экспертным оценкам, в 2015 г. весь рынок таких закупок оценивался на уровне 8,7–11 млрд рублей. Прогноз на 2016 г. превзошел все ожидания и составил около 36,8 млрд рублей. Всего с применением перечисленных видов косметологической продукции в 2016 г. было проведено более 12 млн процедур общей стоимостью 104,1 млрд рублей.

Таким образом, Российская Федерация стала одним из самых крупных национальных рынков по объемам продаж косметологических инъекционных продуктов, а также подготовки соответствующих специалистов. Согласно прогнозным оценкам, в период до 2020 г. Российская Федерация может занять до 20 % в мировой индустрии косметологических инъекций.

Также следует упомянуть, что за прошедшие 100 лет количество журналов по вопросам красоты и здоровья увеличилось в разы. В настоящее время в Российской Федерации издается более 20 периодических изданий по вопросам косметологии. Среди них есть как узкопрофильные научные журналы («Вестник дерматологии и венерологии», «Эстетическая медицина», Kosmetik International, «Клиническая дерматология и венерология» и др.), так и издания, рассчитанные на широкий круг читателей («Облик. Esthetic guide», «Метаморфозы», «Ногтевой сервис» и др.).

IX. Современная модель организации оказания кожно-венерологической помощи населению Российской Федерации

С 2010 г. в Российской Федерации осуществляется формирование новой модели здравоохранения с преимуще-

ственным одноканальным финансированием через систему обязательного медицинского страхования [38, 39]. Основной ее целью является создание условий для равного доступа граждан к качественной медицинской помощи в регионе проживания.

Дерматовенерология как составная часть специализированной медицинской помощи также погружена в систему ОМС. Исключением является медицинская помощь при инфекциях, передаваемых половым путем, финансирование которой обеспечивается преимущественно за счет региональных бюджетов.

Одним из отличительных признаков новой модели здравоохранения является классификация видов медицинской помощи. В частности, обязательным условием специализированной медицинской помощи стало ее оказание в стационарных условиях (в том числе в условиях дневного стационара при стационарных подразделениях).

Кожно-венерологическая помощь, оказываемая в амбулаторных условиях, отнесена к первичной специализированной медико-санитарной помощи.

В целях повышения доступности помощи населению участковые врачи (терапевты и педиатры), а также врачи общей практики (семейные врачи) наделены правом, при необходимости, осуществлять оказание необходимого объема кожно-венерологической помощи в соответствии с рекомендациями профильной медицинской организации (при отсутствии медицинских показаний для направления в нее).

Кожно-венерологические диспансеры в новой модели здравоохранения сохранили статус головных профильных центров. Их деятельность строго регламентирована порядком оказания медицинской помощи по профилю «Дерматовенерология» (табл. 4) [40].

В отличие от классификации КВД 1951 г. мощность диспансеров, их структура и штатная численность персонала определяются исходя из уровня заболеваемости в регионе, объема проводимой лечебно-диагностической работы и численности обслуживаемого населения. При этом, как правило, на территории региона создается единый диспансер и, при необходимости формируются его филиалы.

Врачебные участки, обслуживаемые врачами-дерматовенерологами, так же как и нагрузка на врачей, за период с 1951 г. возросли. Однако до настоящего момента не завершена работа по актуализации норм времени на оказание медицинских услуг одному пациенту при посещении им врача-дерматовенеролога.

Во многом это обусловлено использованием современных информационных технологий при оказании ме-

Таблица 4. Сравнительная характеристика отдельных показателей деятельности кожно-венерологических диспансеров (1951 и 2012 гг.)
Table 4. Comparative characteristics of indicators showing the activity of dermatovenerologic dispensaries (for 1951 and 2012)

Показатели	КВД-1951	КВД-2012
Кочная мощность	от 10 до 100 коек	не менее 15 коек
Врачебных должностей для оказания стационарной помощи (врачей-дерматовенерологов)	1 должность на 3–5 коек (1,6 койки на 4 000 населения)	1 должность на 15 коек
Врачебных должностей для оказания амбулаторной помощи (врачей-дерматовенерологов)	1 должность на 16 000 населения (0,25 должности на 4 000 населения)	1 должность на 20 000 населения (0,25 должности на 5 000 населения)
Норма нагрузки врача-дерматовенеролога на амбулаторном приеме	8 чел./час	2–3 чел./час ¹

¹ Приведены сведения из приказа Минздрава России от 16 марта 2010 г. № 151н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой (утратил силу с 22 апреля 2013 г.); до завершения работ по проведению фотохронометражных исследований работы врача-дерматовенеролога приведенные данные используются в качестве справочной информации при планировании объемов соответствующего вида медицинской помощи.

дицинской помощи. Только за последние 10 лет в деятельность кожно-венерологических учреждений внедрен ряд информационных продуктов, включая медицинскую информационную систему, в частности:

- автоматизированная информационная медицинская система лечебно-профилактического учреждения дерматовенерологического профиля «Медицинская информационная система ГНЦД» (адаптированная электронная история болезни);

- информационная аналитическая система с целью обеспечения мониторинга заболеваемости населения Российской Федерации ИППП и заразными кожными заболеваниями, а также оценки ресурсного потенциала профильных медицинских организаций;

- электронный регистр больных хроническими заболеваниями кожи.

Кроме того, функционируют телемедицинские терминалы, обеспечивающие информационное взаимодействие федеральных и региональных врачей-дерматовенерологов как для выработки тактики ведения сложных клинических случаев, так и для реализации образовательных программ.

При этом работа по увеличению нагрузки на специалистов системы здравоохранения и оптимизации их численности будет продолжаться в связи с планируемым к 2025 г. внедрением в деятельность медицинских организаций [41]:

- информационных систем для автоматизации организационных и клинических процессов;

- автоматизированных систем с использованием искусственного интеллекта;

- электронного документооборота.

Другим отличием новой модели здравоохранения является внедрение оплаты медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, по клинко-статистическим группам или клинко-профильным группам [42].

Начиная с 2016 г. в рамках клинко-профильной группы «Дерматология» медицинская помощь оказывается по четырем клинко-статистическим группам (табл. 5) [43]:

- КСГ 27 — редкие и тяжелые дерматозы;

- КСГ 28 — среднетяжелые дерматозы;

- КСГ 29 — легкие дерматозы;

- КСГ 11 — помощь в условиях дневного стационара.

Новые формы оплаты медицинской помощи позволяют оптимизировать неэффективные расходы, уменьшить случаи повторной госпитализации и сместить акцент при оказании помощи кожно-венерологической помощи в сторону амбулаторной терапии, в том числе в условиях дневного стационара.

В целом оказание кожно-венерологической помощи к настоящему моменту в большинстве случаев предоставляется в амбулаторных условиях. По состоянию на ноябрь 2017 г., соответствующая лицензия была выдана 9 941 организации, более 35 % которых относятся к частной системе здравоохранения (табл. 6).

Большинство врачей-дерматовенерологов Российской Федерации объединены Общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» (РОДВК). Свою историю РОДВК ведет с 16 июля 1885 г., когда был одобрен первый устав «Русского сифилидологического и дерматологического общества».

В настоящее время в составе РОДВК состоит более 4,5 тыс. врачей-дерматовенерологов из 69 субъектов Российской Федерации.

РОДВК является учредителем периодического профильного издания — научно-практического журнала «Вестник дерматологии и венерологии». На протяжении десятилетий журнал служит основным источником актуальной и достоверной информации для врачей-дерматовенерологов. Журнал издается на регулярной основе шесть раз в год с тиражом более 4 тыс. экземпляров [44].

Таблица 5. Результаты внедрения КПГ «Дерматология» в 2016 году
Table 5. Results of the introduction of a clinical profile group *Dermatology* in 2016

Показатели	КСГ 27	КСГ 28	КСГ 29	КСГ 11
Объем законченных случаев лечения в стационарных условиях, человек	54 833	64 728	43 813	106 942
Тариф, рублей				
	max	129 165	55 223	25 568
	min	12 983	5 587	2 419
Средняя длительность лечения (общая) в стационарных условиях (дней)				
	max	21	18	11
	min	8	7	6

Таблица 6. Сведения об организациях, оказывающих кожно-венерологическую помощь населению Российской Федерации (по данным Росздравнадзора по состоянию на ноябрь 2017 г.)
Table 6. Information on organizations providing dermatological and venereological care to the RF population (according to Roszdravnadzor as at November, 2017)

	Государственные организации		Частные организации		ВСЕГО	
	организации	объекты	организации	объекты	организации	объекты
Амбулаторные условия	3 499	5 541	6 442	7 802	9 941	13 343
Стационарные условия	921	1 309	274	316	1 195	1 625
Прочее	95	124	326	360	421	484

Таблица 7. Отдельные показатели развития научно-практического журнала «Вестник дерматологии и венерологии» (1958 и 2017 гг.)
Table 7. Indicators of the development of the *Vestnik Dermatologii i Venerologii* journal (in 1958 and 2017)

	ВДВ-1958	ВДВ-2017
Редколлегия журнала профессоров кандидатов медицинских наук	26 7	19 1
Поступление статей (шт./год)	270–350	120
Ежегодная публикация статей (шт./год)	180	96
Объем возврата статей (%)	20	15
Периодичность издания (номеров/год)	12	6
Размер номера (печатных листов)	6–7	5–6
Срок рассмотрения статьи в редакции	Более 9 мес.	Менее 6 мес.

В период с 1924 по 1930 г. в СССР издавалось только два кожно-венерологических журнала с ежемесячной периодичностью; оба объемами в 6–7 печатных листов [45].

В настоящее время в Российской Федерации наряду с журналом «Вестник дерматологии и венерологии» издаются несколько профильных журналов: «Российский журнал кожных и венерических болезней», «Клиническая дерматология и венерология», «Экспериментальная и клиническая дерматовенерология», «Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии» и др. Вместе с тем импакт-фактор журнала «Вестник дерматологии и венерологии» остается наиболее высоким на протяжении длительного периода [46].

Х. Перспективные направления развития кожно-венерологической помощи

Таким образом, дерматовенерология по прошествии 100 лет с момента Великой Октябрьской социалистической революции и создания нового государства сохранилась в виде отдельной специальности. Во многом это обусловлено решением задач по обеспечению стабильности эпидемиологической ситуации по инфекциям, передаваемым половым путем, отнесенным к группе социально значимых заболеваний.

Современная дерматовенерология представляет собой динамично развивающуюся специальность, которая активно участвует в реализации основных направлений развития новой модели здравоохранения, преодолевая современные вызовы, в том числе:

1) увеличение продолжительности жизни населения Российской Федерации, что ведет к росту числа случаев заболеваемости новообразованиями кожи, в том числе злокачественными, а также к необходимости профилактики осложнений со стороны кожных покровов при хро-

нических соматических заболеваниях (сахарный диабет, венозная недостаточность и др.);

2) рост числа случаев заболеваемости социально значимыми заболеваниями;

3) возрастающая потребность в косметологических процедурах;

4) повышение качества жизни больных, страдающих хроническими дерматозами;

5) ограниченность ресурсов системы здравоохранения на внедрение современных методов лечения в рамках программы госгарантий;

6) глобализация, внедрение современных информационных технологий;

7) ориентация на предиктивные технологии как наиболее эффективное направление современной науки.

В этой связи основными приоритетами развития научно-исследовательской работы в дерматовенерологии на период до 2025 года определены:

- предиктивная и персонализированная медицина дерматозов и социально значимых заболеваний;

- высокоэффективная геномика, постгеномные технологии в изучении патогенеза дерматозов и диагностики возбудителей ИППП;

- клеточные технологии и регенеративная медицина.

В рамках обеспечения развития медицинской помощи населению планируется в том числе:

- совершенствование кожно-венерологической помощи детям;

- внедрение принципов лекарственного страхования (возмещения) на амбулаторном этапе лечения пациентов, системы «ответственного самолечения» и применения лекарственных препаратов off-label;

- внедрение непрерывной системы повышения квалификации врачей и среднего медицинского персонала, внедрение моделей специалистов (профессиональных стандартов);

- совершенствование статистического наблюдения в области косметологии;

- совершенствование эпидемиологической работы, в том числе по обследованию контактных лиц.

Кроме того, с учетом развития современных медицинских технологий необходимо вернуться к рассмотрению вопроса, поставленного профессором В. А. Рахмановым в 1958 г., об организации лечения ожоговой травмы в условиях кожно-венерологических отделений, а также более широкое внедрение в практику кожно-венерологических диспансеров:

- амбулаторной хирургии, в том числе на сосудах;

- организации оказания помощи больным с псориатическим артритом;

- медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями кожи и химиотерапии злокачественных новообразований лимфоидной ткани. ■

Литература/References

1. Лапышев Д. А. Временные микологические стационары на базе участковых больниц как организационный фактор в борьбе с трихомикозами на селе / Труды Второго Всероссийского съезда дерматовенерологов. Горький: Волго-Вятское книжное издательство, 1968:43–44. [Lapyshev D. A. Temporary mycological hospitals on the basis of district hospitals as an organizational factor in the fight against trichomycosis in the countryside / Proceedings of the Second All-Russian Congress of Dermatovenereologists. Gorky: Volgo-Vyatsky book publishing house, 1968:43–44.]
2. Приказ Минздрава РСФСР, Минсельхоза РСФСР и Минжилкомхоза РСФСР от 26 декабря 1985 г. № 884/20пр/629 «О мерах по усилению борьбы с дерматофитиями в РСФСР». [Order of the RSFSR Ministry of Health, the RSFSR Ministry of Agriculture and the RSFSR Ministry of Housing and Communal Services issued December 26, 1985, no. 884 / 20pr / 629, *On measures for strengthening the fight against dermatophytosis in the RSFSR.*]
3. Приказ Минздрава СССР от 22 июня 1983 г. № 750. [Order of the USSR Ministry of Health issued June, 1983, no. 750.]
4. Приказ Минздрава СССР от 27 декабря 1983 г. № 1470. [Order of the USSR Ministry of Health issued December, 27, 1983, no. 1470.]
5. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 115 «О внесении дополнений в приказ Минздрава России от 27 августа 1999 г. № 337 “О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации”». [Order of the RF Ministry of Health issued March 21, 2003, no. 115 *On Amendments to the Order of the RF Ministry of Health from August 27, 1999, no. 337 into The Nomenclature of Specialities in the RF Health Care.*]
6. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 116 «О врачах — клиническом микологе и врачах — лабораторном микологе». [Order of the RF Ministry of Health issued March 21, 2003, no. 116 *About the doctor-clinical mycologist and physician-laboratory mycologist.*]
7. Приказ Минздрава России от 28 января 2004 г. № 20 «О создании научно-методического микологического центра Минздрава России». [Order of the RF Ministry of Health issued January 28, 2004, no. 20 *On the establishment of the RF Ministry of Health scientific and methodological mycological centre.*]
8. Постановление Совнаркома СССР от 10 июля 1923 г. «О мерах борьбы с проказой». [Resolution of the USSR Council of People's Commissars issued July 10, 1923 *On measures for combating leprosy.*]
9. Постановление Совета Министров СССР от 6 ноября 1947 г. № 16389 «О создании Всесоюзного научно-исследовательского института по изучению лепры на базе Астраханского клинического лепрозория». [Resolution of the USSR Council of Ministers issued November 6, 1947, no.16389 *On the establishment of the All-USSR Scientific Research Institute for the Study of Leprosy on the basis of the Astrakhan Clinical Leprosarium.*]
10. Приказ Минздрава СССР от 14 декабря 1990 г. № 483 «Об утверждении инструкции по борьбе с лепрой». [Order of the USSR Ministry of Health issued December 14, 1990, no. 483 *On the approval of instructions for combating leprosy.*]
11. Захарова Ф. Г. Состояние и задачи борьбы с венерическими и кожными заболеваниями в СССР/ Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Ленинград: Медгиз, 1961:9–15. [Zakharova F. G. The state and tasks of combating venereal and skin diseases in the USSR / Proceedings of the Fifth All-Union Congress of Dermato-Venereologists. Leningrad: Medgiz, 1961: 9–15.]
12. Студницин А. А., Туранов Н. М., Артамонова Л. А., Никитина Н. В. Основные мероприятия по улучшению качества научной и практической работы дерматовенерологических учреждений / Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Ленинград: Медгиз, 1961:15–21. [Studnitsin A. A., Turanov N. M., Artamonova L. A., Nikitina N. V. The main measures to improve the quality of scientific and practical work of dermato-venereological institutions / Proceedings of the Fifth All-Union Congress of Dermato-Venereologists. Leningrad: Medgiz, 1961:15–21.]
13. Приказ Минздрава СССР от 28 мая 1962 г. № 265 «О мероприятиях по снижению заболеваемости лепрой в СССР». [Order of the USSR Ministry of Health issued May 28, 1962, no. 265 *On measures for reducing the incidence of leprosy in the USSR.*]
14. Приказ Минздрава СССР от 29 сентября 1971 г. № 721 «О дополнительных мероприятиях по усилению борьбы с лепрой в СССР». [Order of the USSR Ministry of Health issued September 29, 1971, no. 721 *On additional measures for strengthening the fight against leprosy in the USSR.*]
15. Приказ Минздрава СССР от 14 декабря 1990 г. № 483 «Об утверждении инструкций по борьбе с лепрой». [Order of the USSR Ministry of Health issued December 14, 1990, no. 483 *On the approval of instructions for combating leprosy.*]
16. Постановление Совета Министров СССР от 10 августа 1962 г. № 820. [Resolution of the USSR Council of Ministers issued August 10, 1962, no. 820.]
17. Приказ Минздрава СССР от 30 августа 1962 г. № 422 «Об улучшении материального обеспечения больных лепрой». [Order of the USSR Ministry of Health issued August 30, 1962, no. 422 *On improving the material support of leprosy patients.*]
18. Дуйко В. В. Основные направления организации медико-социальной помощи больным лепрой в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2013. [Duyko V. V. The main directions of the organization of medical and social assistance to patients with leprosy in modern conditions / The dissertation author's abstract on the competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences, 2013.]
19. Кожевников П. В. Состояние и задачи профилактики и лечения кожных болезней / Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Ленинград: Медгиз, 1961:26–30. [Kozhevnikov P. V. State and objectives of prevention and treatment of skin diseases / Proceedings of the Fifth All-Union Congress of Dermato-Venereologists. Leningrad: Medgiz, 1961:26–30.]
20. Ласс Д. И., Поликарпова М. Г. Уход за кожей лица. Пособие для работников косметических кабинетов. Москва: Издательство Министерства коммунального хозяйства РСФСР, 1956:192. [Lass D. I., Polikarpova M. G. Skin Care. A Handbook for Cosmetic Cabinet Workers. Moscow: Publishing House of the Ministry of Communal Services of the RSFSR, 1956:192.]
21. Приказ Минздрава СССР от 28.12.1982 № 1290 «О мерах по улучшению косметологической помощи населению». [Order of the USSR Ministry of Health issued December, 28, 1982, no. 1290 *On measures for improving the cosmetic skin care for the population.*]
22. Приказ Минздрава России от 3 ноября 1989 г. № 165 «О создании хозрасчетного Научно-практического объединения «Косметология» Минздрава РСФСР». [Order of the RF Ministry of Health issued November 3, 1989, no. 165 *On the establishment of a self-supporting Scientific and Practical Association 'Cosmetology' of the RSFSR Ministry of Health.*]
23. Приказ Минздрава России от 28 августа 1998 г. № 261 «Об утверждении Устава федерального государственного унитарного предприятия «Институт пластической хирургии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Order of the RF Ministry of Health issued August 28, 1998, no. 261 *On the Approval of the Statute of the RF Ministry of Health Institute for Plastic Surgery and Cosmetology.*]
24. Панова О. С. Теоретические и прикладные аспекты современной дерматокосметологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2001:44. [Panova O. S. Theoretical and applied aspects of modern dermatocosmetology / The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences. Moscow, 2001:44.]
25. Закон Российской Федерации от 28 июня 1991 г. № 1499-1 «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации». [RF Law issued June 28, 1991, no. 1499-1 *On the medical insurance of citizens in the Russian Federation.*]
26. Кубанова А. А., Панова О. С., Мартынов А. А. Организационно-правовые основы врачебной косметологии и эстетической медицины.

Вестник дерматологии и венерологии. 2008;2:15–22. [Kubanov A. A., Panova O. S., Martynov A. A. Organizational and legal bases of medical cosmetic skin care and aesthetic medicine. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2008;2:15–22.]

27. Письмо Росздравнадзора от 15 апреля 2005 г. № 01-3213/05. [Letter of Roszdravnadzor issued April 15, 2005, no. 01-3213 / 05.]

28. Приказ Минздравсоцразвития России от 13 октября 2005 г. № 633 «Об организации медицинской помощи». [Order of the RF Ministry of Healthcare and Social Development issued October 13, 2005, no. 633 *On the organization of medical care.*]

29. Приказ Минздравсоцразвития России от 7 октября 2005 г. № 627 «Об утверждении единой номенклатуры государственных и муниципальных учреждений здравоохранения». [Order of the RF Ministry of Health and Social Development issued October 7, 2005, no. 627 *On the Approval of a Nomenclature of State and Municipal Health Care Institutions.*]

30. Перечень работ и услуг по косметологии, относящихся к медицинской деятельности (Учрежден Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2008;3. [List of works and services in cosmetic skin care considered medicine activity (Approved by the Federal Service for Supervision in Health and Social Development). *Quality Management in Health Care and Social Development.* 2008;3.]

31. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации». [Order of the RF Ministry of Health and Social Development issued April 23, 2009, no. 210n *On the nomenclature of specialties with higher and postgraduate medical and pharmaceutical education in the healthcare of the Russian Federation.*]

32. Приказ Минздрава России от 7 октября 2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации». [Order of the RF Ministry of Health issued October 7, 2015, no. 700n *On the nomenclature of specialties with higher and postgraduate medical and pharmaceutical education in the Russian Federation Healthcare System.*]

33. Приказ Минздравсоцразвития России от 13 декабря 2010 г. № 1099 «Об утверждении устава федерального государственного учреждения “Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии” Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в новой редакции». [Order of the RF Ministry of Health Care and Social Development issued December 13, 2010, no. 1099 *On approval of the Statute of the Federal State Institution ‘State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology.’*]

34. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 января 2010 г. № 32 «О внесении изменений в приказ Минздравсоцразвития России от 26 ноября 2004 г. № 283 “О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации”». [Order of the RF Ministry of Health Care and Social Development issued January 27, 2010, no. 32 *On Amendments to the Order of the RF Ministry of Health Care and Social Development issued November 26, 2004, no 283 ‘On the external experts of the RF Ministry of Health Care and Social Development.’*]

35. Приказ Минздрава России от 8 октября 2015 года № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки “Здравоохранение и медицинские науки”». [Order of the RF Ministry of Health Care issued October 8, 2015, no. 707n *On the approval*

of qualification requirements for medical and pharmaceutical employees with higher education in the field of Health and Medical Sciences.]

36. Приказ Минздравсоцразвития России Министерства от 18 апреля 2012 г. № 381н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Косметология”». [Order of the RF Ministry of Health Care and Social Development issued April 18, 2012, no. 381n *On the approval of a procedure for providing medical care to the population in the field of Cosmetology.*]

37. Vademecum впервые подсчитал объем рынка «уколов красоты». *Vademecum.* 2017;3(138). [Vademecum has calculated the volume of the filler injection market for the first time. *Vademecum.* 2017;3(138).]

38. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law dated November 21, 2011, no. 323-FL *On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation.*]

39. Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». [Federal Law dated November 29, 2010, no. 326-FL *On compulsory medical insurance in the Russian Federation.*]

40. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Дерматовенерология”». [Order of the RF Ministry of Health issued November 15, 2012, no. 924n *On the approval of a procedure for providing medical care to the population in the field of dermatovenereology.*]

41. Протокол заседания Совета по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 21 марта 2017 г. № 1. <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/54266> [Minutes of the Council for Strategic Development and Priority Projects meeting, March 21, 2017 No. 1. (<http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/54266>).]

42. Мартынов А. А., Стадченко Н. Н., Власова А. В. О новой модели финансирования и обеспечения качества дерматовенерологической помощи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;6:10–19. [Martynov A. A., Stadchenko N. N., Vlasova A. V. On a new financing and quality assurance model of dermatovenereological care. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;6:10–19.]

43. Мартынов А. А., Власова А. В., Основные направления стратегического развития дерматовенерологической помощи. *Фарматека. Дерматология/Аллергология.* 2017;2:56–63. [Martynov A. A., Vlasova A. V. The main directions for the strategic development of dermatovenereological care. *Pharmateka. Dermatology/Allergology.* 2017;2:56–63.]

44. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Карамова А. Э. Журнал «Вестник дерматологии и венерологии» — *videre majus quiddam*. К 90-летней годовщине издания журнала. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;6:20–25. [Kubanov A. A., Kubanov A. A., Karamova A. E. The journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii” — *videre majus quiddam*. To the 90th anniversary of the journal. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;6:20–25.]

45. Кожевников П. В. Отчет редакции журнала «Вестник дерматологии и венерологии» / Труды V Всесоюзного съезда дерматовенерологов. Ленинград: Медгиз, 1961:149–153. [Kozhevnikov P. V. Report of the editorial board of the Bulletin of Dermatology and Venereology journal. Proceedings of the 5th All-USSR Congress of Dermato-Venereologists. Leningrad: State Publishing House of Medical Literature “Medgiz”. 1961:149–153.]

46. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Карамова А. Э. Направления развития журнала «Вестник дерматологии и венерологии». *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;6:20–25. [Kubanov A. A., Kubanov A. A., Karamova A. E. Directions for the development of the Vestnik Dermatologii i Venerologii journal. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2014;6:20–25.]

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 имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Anna A. Kubanova — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the State Research Center of Dermato-venereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

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

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

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>

Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока

Иванова Н. М. *, Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. Н.

Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации
672000, Российская Федерация, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Аллергические заболевания являются серьезной медицинской проблемой во всем мире. В обзоре литературы представлены некоторые данные о роли белков теплового шока в патогенезе формирования и течения атопического дерматита и аллергического ринита как наиболее распространенных в популяции представителей этой нозологической группы. Также представлены данные о возможной роли белков теплового шока в патогенезе развития «атопического марша».

Ключевые слова: **атопический дерматит, аллергический ринит, атопический марш, белки теплового шока, аутоантитела**

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

Для цитирования: Иванова Н. М., Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):27–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>

Modern ideas about “atopic march” pathogenesis and possible role of heat-shock proteins

Natalia M. Ivanova*, Namzhil N. Cybikov, Irina N. Sormolotova

Chita State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Gorky str., 39a, Chita, 672000, Russian Federation

Allergic diseases pose a serious health problem worldwide. The review of literature presents some data on the role of heat shock proteins in the pathogenesis of atopic dermatitis and allergic rhinitis, as the most common diseases in the population of this nosological group. Data on the possible role of heat shock proteins in the pathogenesis of atopic march development are also presented.

Keywords: atopic dermatitis, allergic rhinitis, atopic march, heat shock proteins, autoantibodies

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

For citation: Ivanova N. M., Cybikov N. N., Sormolotova I. N. Modern ideas about “atopic march” pathogenesis and possible role of heat-shock proteins. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):27–32.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>

■ Широкая распространенность аллергических заболеваний является актуальной проблемой как в России, так и в других странах мира [1]. Основу развития аллергопатологии составляет «атопический марш», который представляет собой последовательную манифестацию аллергических симптомов и болезней у предрасположенных к атопии лиц [2]. Началом «марша» зачастую является атопический дерматит (АД), который в дальнейшем рассматривается в качестве фактора высокого риска развития аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы.

Считается, что в основе патогенеза значительной части заболеваний человека лежит утрата отдельными белками нативной конформации. Известно, что накопление белковых агрегатов, являющееся результатом неправильного процесса формирования пространственной структуры белка и сопровождается ряд заболеваний, таких как катаракта, цирроз печени, некоторые виды миопатий, губчатые энцефалопатии (болезнь Куру, болезнь Крейтцфельда — Якоба), нейродегенеративные болезни и др. Процесс формирования вторичной и высокоспецифической пространственной структуры белка в ходе его рибосомного синтеза называется фолдингом (folding). Фолдинг необходим для образования активных и жизнеспособных белков из множества потенциально возможных пространственных комбинаций. Защиту от возможных нарушений фолдинга осуществляют белки шапероны (HSP — Heat shock proteins), стресс-белки, или белки теплового шока (БТШ) [3, 4].

Согласно современной классификации выделяют семь типов HSP, которые разделяют либо по молекулярной массе, либо по выполняемым в клетке функциям. К высокомолекулярным шаперонам относятся семейства HSP 100 (100 кДа), HSP 90 (90 кДа), HSP 70 (70 кДа), HSP 60 (60 кДа), HSP 40 (40 кДа), к низкомолекулярным (small HSP, sHSP) — sHSP 27 (27 кДа), sHSP 10 (10 кДа). Каждое семейство включает в себя один или несколько белков [5].

БТШ рассматривают как эволюционно сформировавшиеся «сигналы опасности» для иммунной системы, указывающие на возникновение и локализацию очага воспаления в организме, а также как элементы механизма защиты от стресс-опосредованных повреждений. Однако до сих пор механизм вовлеченности HSP в процесс формирования «атопического марша» не нашел отражения в литературных источниках [6].

Атопический дерматит как одно из самых первых и ярких проявлений «атопического марша» является хроническим дерматозом со сложной многофакторной патогенетической основой и характерным фенотипом с наличием типичных очагов поражения. Основными патогенетическими звеньями атопического дерматита считаются: наследственная предрасположенность, нарушение целостности кожного покрова, расстройство нейровегетативной регуляции, нарушения обмена веществ и эндокринопатии, иммунное воспаление с вовлечением в процесс различных иммунокомпетентных клеток и ряда биологически активных веществ [7, 8].

Недавно было сообщено о некоторых белках, собранных у больных с АД при помощи ленточной пленки с образцов рогового слоя (РС) эпидермиса, при различных состояниях кожи. Белок хемокин, фактор роста эндотелия сосудов, IL-8, белок-5, связывающий жирные кислоты, фактор роста нервов, тимусный стромальный лимфопоэтин и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, были объявлены биомаркерами, которые отображают

кожные признаки или симптомы у пациентов с атопическим дерматитом в РС [9–15].

Участие БТШ в стресс-индуцируемом клеточном ответе с абсолютной уверенностью дает право предполагать, что БТШ также могут быть фактором, участвующим в воспалительной реакции и при атопическом дерматите.

Aalberse J.A. в 2012 г. были проведены исследования роли иммунных реакций с участием HSP 60 у человека при развитии атопических заболеваний. Первой предпосылкой потенциальной роли собственных HSP 60 в развитии дерматита стала возросшая экспрессия HSP 60 в месте воспаления. И в самом деле, в ходе исследования было обнаружено, что экспрессия HSP 60 увеличивается в коже пациентов с атопическим дерматитом [16]. Более того, стимуляция *in vitro* собственными HSP 60 индуцировала FOXP3-позитивные Т-клетки, так же как и Т-клетки, продуцирующие интерлейкин-10 и интерферон- γ [17].

Известно, что белок теплового шока HSP 27 принадлежит к филогенетически консервированному семейству малых БТШ, которое может действовать в качестве внутриклеточного шаперона и защищать клетки от теплового удара и окислительного стресса [18]. Так, недавно было доказано, что HSP 27 конститутивно экспрессируется в невоспаленной коже и в основном ограничен верхним слоем эпидермиса (а раздражающие действия, такие как ультрафиолетовое облучение, нагревание, действие химических веществ на эквивалент кожи), сконструированный с использованием фибробластов, базальной мембраны и кератиноцитов, вызывает увеличение экспрессии HSP 27 главным образом в верхнем эпидермальном слое на кератиноцитах. Полученные данные свидетельствуют о существовании корреляции между экологическим стрессом и экспрессией HSP 27 в коже, еще раз подтверждает их участие в воспалительных реакциях различного генеза и наводит на мысль о возможном использовании HSP 27 в качестве маркера процессов восстановления при воспалении [19].

В 2016 г. Shiro Niiyama и соавт. получили еще более убедительные факты. Впервые было показано, что уровень HSP 27 в РС эпидермиса изменяется параллельно степени тяжести атопического дерматита у одних и тех же пациентов. Оценка степени тяжести пораженных участков кожи выражалась в баллах и была рассчитана на основе показателей сухости кожи, эксфолиаций, эритемы, наличие папул, зуда и выделений. Анализ изменений ответа на стационарное лечение показал, что к концу лечения и последовательных трех измерений HSP 27 показатели тяжести АД значительно снизились, а содержание белка уменьшалось параллельно с бальной шкалой. Результаты исследования настоятельно говорят о том, что экспрессия HSP 27 может быть явно повышена в качестве биологической защиты в ответ на стресс [20].

Елистратова И. В. и соавт. при изучении АД на разных стадиях заболевания также отметили экспрессию белков теплового шока DNAJB6/MRJ семейства HSP40 в нейтрофилах и лимфоцитах по сравнению со здоровыми донорами. При этом было выявлено, что максимальный уровень экспрессии DNAJB6/MRJ достигается в острой фазе АД при наиболее тяжелом течении и постепенно снижался при хроническом течении заболевания [21].

За последнее время установлено, что в патогенезе атопического дерматита принимает участие и HSP 90. Показано, что у больных с АД повышен процент нейтрофилов экспрессирующих HSP 90 на плазматической мембране по сравнению со здоровыми донорами, а также по-

вышена интенсивность флюоресценции клеток. Вместе с тем доказано, что уровень экспрессии HSP 90 также увеличивается в зависимости от тяжести АД. Более того, обнаружена тенденция к снижению уровня экспрессии HSP 90 на мембране нейтрофилов на сроке более 21 дня с начала периода обострения АД [22].

Другим проявлением «атопического марша» является аллергический ринит. Заболевание, характеризующееся наличием воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном. Механизм аллергического ринита изучен достаточно хорошо. Известно, что АР протекает по типу реакции гиперчувствительности 1-го типа в слизистой оболочке носа и способствует появлению чихания, ринореи, заложенности носа. Задействован IgE-зависимый механизм с участием Th2, цитокинов, лейкотриенов и тучных клеток и лейкотриенов под воздействием вдыхаемого аллергена [23]. Участие БТШ в патогенезе АР также нашло отражение в ряде научных исследований.

Не так давно была обнаружена явная корреляция между аномальной экспрессией HSP 70 и аллергическими заболеваниями (аллергической пурпурой, астмой, ринитом). Так, уровень экспрессии HSP 70 и его клиническое значение были исследованы в лимфоцитах периферической крови пациентов с аллергическим ринитом [24]. Было показано, что при патологии данный параметр выше, чем в контрольной группе, это может быть связано с участием HSP 70 в патогенезе аллергического ринита.

Аномальная экспрессия провоспалительных цитокинов у пациентов с аллергическим ринитом как стресс-сигнал может индуцировать экспрессию HSP 70, поскольку повышенный уровень БТШ активирует синтез и секрецию цитокинов. Simon R. A. показал, что аллергические ринит и астма всегда поражают пациентов, чувствительных к тем же самым аллергенам. Аномальная экспрессия HSP 70, как предполагается, принимает участие в развитии заболевания и как маркер патологического состояния может использоваться для формирования прогноза заболевания. Более высокая экспрессия HSP 70 позволяет клеткам приобретать повышенную устойчивость к лекарственным препаратам и способность к иммунной толерантности [25].

Для того чтобы получить дополнительную информацию о тонкостях патогенеза аллергического ринита, было проведено исследование по изучению экспрессии HSP 70 в клетках слизистой носа у пациентов с сезонным аллергическим ринитом при помощи цитологического метода. В ходе изучения образцов носового эпителия был обнаружен высокий уровень экспрессии белков теплового шока 70, что свидетельствует о возможной патофизиологической и иммунологической роли этих маркеров в развитии аллергического ринита [26].

В 2015 г. в специализированном центре аллергии в Багдаде провели исследование, направленное на оценку уровней IL-33 и БТШ 70 при различных аллергических заболеваниях, таких как крапивница, АР и БА. Полученные данные свидетельствовали о достоверной связи IL-33 с аллергическими заболеваниями и незначительном повышении концентрации HSP 70 в сыворотке крови у групп с аллергическим ринитом и крапивницей в сравнении с контролем [27]. Результаты были совместимы с исследованиями, сделанными Tamasi L. и Changchun H. в 2011 г. [28, 29].

Приведенный материал убеждает в том, что развитие различных патофизиологических механизмов

атопических аллергических заболеваний происходит с участием многих шаперонов, относящихся к различным семействам и обладающих различными биологическими свойствами. Практически любое массивное повреждение тканей или инфекция приводит к выбросу HSP из клетки, а в дальнейшем и обнаружению их в жидких средах организма.

Соответственно, в силу общности патогенеза АД и АР и вовлечения в патогенез БТШ представляется целесообразным рассмотреть указанных патологических состояний в комплексе, что позволит дать более общее представление о формировании «атопического марша».

В силу своей высокой антигенности, обусловленной стабильностью генов в эволюции, шапероны способны вызвать синтез аутоантител (аАт), которые могут усиливать воспаление уже по вторичным, аутоиммунным механизмам.

Так, при АД происходит хроническое воспалительное поражение кожи, клетки длительное время находятся в стрессовом состоянии, что способствует накоплению в них поврежденных белков и значительному увеличению синтеза шаперонов. С одной стороны, БТШ «помогают» клеткам реагировать на стресс: индукторные изменения создают механизм адаптации защитных сил клетки, с другой — при повышенном содержании HSP в определенных условиях они могут приобретать признаки чужеродности и становиться аутоантигенами для организма [30].

Слизистая носовой полости представляет собой мощный защитный барьер и является той зоной, которая подвергается воздействию самых разнообразных повреждающих факторов [31]. Учитывая, что именно слизистая верхних дыхательных путей подвергается наибольшему воздействию как потенциальных инфекционных агентов, так и разнообразных химических соединений из окружающей среды (а сейчас эта проблема стоит чрезвычайно остро в связи с возрастающим загрязнением воздуха вследствие выбросов промышленных предприятий, транспорта, нарастанием темпов использования различных химических веществ в быту, в том числе синтетических моющих средств), а также факторов органического происхождения (пыльца растений, мелкие животные, пыль), стрессовые условия, возникающие при этом в клетках, должны сопровождаться адекватным ответом. В силу воздействия многих аллергенов химической и биологической природы, в том числе микроорганизмов, на слизистую оболочку дыхательных путей, вероятно, может развиваться аутоиммунная реакция. В этом плане существенное значение имеет активация стрессовых белков уже в присутствии циркулирующих анти-HSP антител. Можно предположить, что это обстоятельство может послужить следствием переключения иммунного ответа с кожи на слизистую респираторного тракта — «смена органа-мишени» — и дальнейшего развития аллергического ринита, что и будет являться проявлением «атопического марша».

Присутствие клеток, реактивных к собственным HSP, было впервые показано еще в 1993 г. на модели с использованием крыс после иммунизации HSP 60 [32]. Имеется ряд сведений, что БТШ в целом часто связаны с развитием аутоиммунных патологий [33]. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на HSP 60 был проанализирован у пациентов с воспалительными заболеваниями (в частности, аутоиммунными и аллергическими) и у здоровых людей. Как первоначальная гипотеза возникла идея о вовлеченности HSP 60 в развитие аутоиммунных

процессов через сходство с антигенами: иммунный ответ против микробных HSP мог приводить к перекрестной реакции по отношению к собственным HSP и, таким образом, сопровождаться аутоиммунными процессами.

Задачей Kapitein В. в 2013 г. было исследование вовлеченности HSP 60 в хронизацию воспаления при atopическом дерматите. Методом иммуногистохимии была проанализирована экспрессия HSP 60 в ткани кожи взрослых пациентов с АД. Согласно полученным результатам, в поврежденной коже (биопсийном материале) отмечалось более высокое содержание HSP 60 по сравнению с неповрежденной кожей. Также было обнаружено, что в условиях культивирования клеток детей с АД в присутствии HSP 60 имеет место усиленный ответ Т-клеток, что подтверждает способность данного белка выступать в роли мишени аутоантигенного Т-клеточного иммунного ответа [34].

Так, в ряде исследований отражена динамика шаперонов и аутоантител к ним при различных патологических процессах было доказано, что белок теплового шока HSP 70 экспрессируется на клетках слизистой носа и микроорганизмах. Установлено, что при хроническом гнойном риносинусите уровень аАт класса Ig G к HSP 70 в крови возрастает в пять раз, что объясняется эволюционной устойчивостью HSP 70, и ожидается гипериммун-

ный ответ, который проявляется повышением сывороточных аАт [35, 36].

Исследования по выявлению аутоантител к стрессовым белкам проводили и у больных с кардиомиопатиями, где наблюдалось достоверное увеличение показателей уровней аутоантител к шаперону HSP 60, синтез которого был значительно увеличен, когда клетка находится в стрессовом состоянии. Аутоиммунные заболевания, такие как артриты, рассеянный склероз, инсулинзависимый диабет, сопровождаются хроническим воспалением и деструкцией тканей. В крови больных отмечается повышенный уровень циркулирующих HSP в виде потенциальных аутоантигенов и антител к ним.

Резюмируя сказанное, можно отметить, что роль шаперонов в патогенезе развития «атопического марша» в доступной литературе, к сожалению, практически не нашла отражения, за исключением разрозненных сведений. Соответственно изучение особенностей экспрессии шаперонов как связующего звена между atopическим дерматитом и аллергическим ринитом представляет интерес не только для более глубокого понимания механизмов развития и прогрессирования «атопического марша», но и поможет предотвратить развитие респираторной аллергии или, по крайней мере, уменьшить степень тяжести аллергического ринита. ■

Литература/References

1. Мицкевич С. Э., Белянцева Е. С. Барьерные препараты в комплексном лечении аллергического ринита у детей. Педиатрический вестник Южного Урала. 2014;(1–2):51–54. [Mitskevich S. E., Belyantseva E. S. Barrier drugs in complex treatment of allergic rhinitis of children. Pediatric bulletin of the South Ural. 2014;(1–2):51–54.]
2. Гирина А. А. «Атопический марш» и антигистаминные препараты: возможна ли превентивная терапия? Русский медицинский журнал. 2012;(2):72–74. [Girina A. A. "Atopic march" and antihistamines: is preventive therapy possible? Russian medical journal. 2012;(2):72–74.]
3. Чепрасова А. А., Пашков А. Н., Карташова Н. М., Парфенова Н. В. Уровень шапероноподобной активности в секретах больших слюнных желез человека в постнатальном онтогенезе. In: Global Science. Development and Novelty. London: SIC "LJournal"; 2016:43–46. [Cheprasova A. A., Pashkov A. N., Kartashova N. M., Parfenova N. V. Level of chaperone-like activity in secretions of major salivary glands of a human in postnatal ontogenesis. In: Global Science. Development and Novelty. London: SIC "LJournal"; 2016:43–46.]
4. Мельников Э. Э., Ротанова Т. В. Молекулярные шапероны. Биоорганическая химия. 2010;36(1):5–14. [Melnikov E. E., Rotanova T. V. Molecular chaperones. Bioorganic chemistry. 2010;36(1):5–14.]
5. Bettencourt B. R., Hogan C. C., Nimali M., Drohan B. W. Inducible and constitutive heat shock gene expression responds to modification of Hsp70 copy number in *Drosophila melanogaster* but does not compensate for loss of thermotolerance in Hsp70 null flies. BMC Biol. 2008;(6):5.
6. Троянова Н. И. Противовоспалительные эффекты БТШ70 в индуцированном аллергическом воспалении дыхательных путей у мышей. Москва; 2015. [Trojanova N. I. Anti-inflammatory effects of BTS70 in induced allergic inflammation of respiratory tracts of mice. Moscow; 2015.]
7. Баранов А. А. Аллергология и иммунология. Москва: Союз педиатров России; 2011. [Baranov A. A. Allergology and immunology. Moscow: Union of pediatricians of Russia; 2011.]
8. Петрищева И. В. Современные теории патогенеза atopического дерматита. Забайкальский медицинский вестник. 2014;(4):169–177. [Petrisheva I. V. Modern theory of atopic dermatitis pathogenesis. Trans-Baikal medical bulletin. 2014;(4):169–177.]
9. Morita E., Takahashi H., Niihara H., Dekio I., Sumikawa Y., Murakami Y., et al. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. Allergy. 2010;65:1166–72.
10. Amarbayasgalan T., Takahashi H., Dekio I., Morita E. Content of vascular endothelial growth factor in stratum corneum well correlate to local severity of acute inflammation in patients with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2011;157:251–8.
11. Amarbayasgalan T., Takahashi H., Dekio I., Morita E. Interleukin-8 content in the stratum corneum as an indicator of the severity of inflammation in the lesions of atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2013;160:63–74.
12. Yamane Y., Moriyama K., Yasuda C., Miyata S., Aihara M., Ikezawa Z., et al. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2009;150:89–101.
13. Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y., Kambara T., Ikezawa Z. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2009;53:48–54.
14. Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R., Matsunaka H., Murakami Y., Yamashita R., et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2013;171:330–7.
15. Yasuda C., Enomoto A., Ishiwatari S., Mori N., Kagoyama K., Matsunaga K. et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the stratum corneum: a marker of the local severity of atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2014;23:764–6.
16. Aalberse J. A., Prakken B. J., Kapitein B. HSP: bystander antigen in atopic diseases? Inflammation. 2012;3:1–8.

17. Seung N. R., Park E. J., Kim C. W., Kim K. H., Kim K. J., Cho H. J., Park H. R. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gamma delta in plaque and guttate psoriasis. *J Cutan Pathol* 2007;34(12):903–11.
18. Huang C. M., Foster K. W., De Silva T., Zhang J. F., Shi Z. K., Yusuf N., et al. Comparative proteomic profiling of murine skin. *J Invest Dermatol*. 2003;121:51–64.
19. Chen H., Li S., Meng T., Zhang L., Dai T., Xiang Q., et al. HSP27 as a biomarker for predicting skin irritation in human skin and reconstructed organotypic skin model. *Toxicol Lett*. 2014;226:124–31.
20. Shiro Niyama, Takashi Yoshino, Shoko Matsukuma, Hideki Mukai. Heat Shock Protein 27 kDa Content in Stratum Corneum Correlates with Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:976–7.
21. Елистратова И. В., Иванченко О. Б., Гречко А. В., Морозов С. Г. Анализ экспрессии шаперонов DNAJB6/MRJ семейства HSP40 в клетках крови больных атопическим дерматитом при разных стадиях заболевания. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(3):23–30. [Elistratova I. V., Ivanchenko O. B., Grechko A. V., Morozov S. G. Analysis of DNAJB6/MRJ chaperones' expression of HSP40 family in blood cells of patients with atopic dermatitis at different disease stages. *Pathologic physiology and experimental therapy*. 2016;60(3):23–30.]
22. Елистратова И. В., Морозов С. Г., Захарова И. А. Экспрессия белков теплового шока HSP 90 на нейтрофилах периферической крови больных с атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(3):151–154. [Elistratova I. V., Morozov S. G., Zakharova I. A. Expression of HSP 90 heat-shock proteins on neutrophils in peripheric blood of patients with atopic dermatitis. *Russian journal of dermal and venereal diseases*. 2016;19(3):151–154.]
23. Pawankar R. Inflammatory mechanisms in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7(1):1–4.
24. Liy L., Xiao C., Zhang M., Cheng L., Wang E., Wu T. Expression of HSP70 in Peripheral Lymphocytes of the Patients with Allergic Rhinitis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2003;23(3):310–2.
25. Simon R. A. The allergy-asthma connection. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(4):219–22.
26. Chalastras T., Nicolopoulou-Stamati P., Patsouris E., Eleftheriadou A., Kandiloros D., Yiotakis I., Gonidi M., Athanassiadou P. Expression of substance P, vasoactive intestinal peptide and heat shock protein 70 in nasal mucosal smears of patients with allergic rhinitis: investigation using a liquid-based method. *J Laringol Otol*. 2008;122(7):700–6.
27. Jassim A. N., Brakhas S. A., Hassan A. J. Study of serum interleukin 33 and heat shock protein 70 in allergic disease. *International Journal of Advanced Research*. 2015;3(2):715–719.
28. Tamási L., Bohacs A., Tamási V., Stenczer B., Prohászka Z., Rigo J. J., Losonczy G., Molvarec A. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics. *J Cell Stress Chaperones*. 2010;15:295–300.
29. Changchun H., Haijin Z., Wenjun L., Zhenyu L., Dan Z., Laiyu L., Wancheng T., Shao-xi C., Fei Z. Increased heat shock protein 70 levels in induced sputum and plasma correlate with severity of asthma patients. *J Cell Stress and Chaperones*. 2011;16:663–71.
30. Кнышов Г. В., Ельская А. В., Воробьева А. М., Сидорик Л. Л. Роль аутоантител в развитии ишемической кардиомиопатии. *Белорусский медицинский вестник*. 2012;23–24. [Knyshov G. V., Elskaya A. V., Vorobyeva A. M., Sidorik L. L. Role of autoantibodies in development of ischaemic cardiomyopathy. *Belarusian Bmedical bulletin*. 2012:23–24.]
31. Гуцин М. Ю., Голованова В. Е., Бархина Т. Г., Польшнер С. А. Морфологические изменения слизистых оболочек полости носа при аллергическом рините и бронхиальной астме. *Доктор.ру*. 2011;(3):22–27. [Gushin M. Yu., Golovanova V. E., Barkhina T. G., Polner S. A. Morphologic changes in mucous membranes of nose at allergic rhinitis and bronchial asthma. *Doctor.ru*. 2011;(3):22–27.]
32. Lopez-Guerrero J. A., Lopez-Bote J. P., Ortiz M. A., Gupta R. S., Paez E., Bernabeu C. Modulation of adjuvant arthritis in Lewis rats by recombinant vaccinia virus expressing the human 60-kilodalton heat-shock protein. *Infect. Immun*. 1993;61:4225–4231.
33. Pockley A. G. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*. 2003;362:469–76.
34. Kapitein B., Aalberse J. A., Klein M. R., de Jager W., Hoekstra M. O., Knol E. F., Prakken B. J. Recognition of self-heat shock protein 60 by T cells from patients with atopic dermatitis. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18:87–95.
35. Цыбиков Н. Н., Исакова Н. В., Пруткина Е. В., Игнатов М. Ю. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему при лечении ондогенных абсцессов. *Амбулаторная хирургия*. 2010;(1):49–51. [Tsybikov N. N., Isakova N. V., Prutkina E. V., Ignatov M. Yu. Content of heat-shock 70 protein and autoantibodies to it at treatment of odontogenic abscesses. *Ambulatory surgery*. 2010;(1):49–51.]
36. Цыбиков Н. Н., Егорова Е. В., Пересторонин В. И. Белок теплового шока HSP-70 и аутоантитела к нему при хроническом гнойном риносинусите. *Российская оториноларингология* 2011;(6):183–186. [Tsybikov N. N., Egorova E. V., Perestoronin V. I. HSP-70 heat-shock protein and autoantibodies to it at chronic purulent rhinosinusitis. *Russian otorhinolaryngology*. 2011;(6):183–186.]

Информация об авторах

Наталья Михайловна Иванова* — аспирант кафедры патологической физиологии Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-дерматовенеролог; e-mail: 89148008008@mail.ru

Намжил Нанзатович Цыбиков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ирина Николаевна Сормолотова — к.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Natalia M. Ivanova* — Graduate student of the Department of Pathological Physiology Chita State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, doctor dermatovenerologist; e-mail: 89148008008@mail.ru

Namzhil N. Sybikov — Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology of Chita State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Irina N. Sormolotova — Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Dermatovenerology of Chita State Medical Academy, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-33-40>

Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами акне

Рябова В. В.¹, Кошкин С. В.^{1*}, Зайцева Г. А.², Евсеева А. Л.¹

¹ Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

В статье представлены данные о характере распределения антигенов HLA второго класса у пациентов папуло-пустулезной и узловой формами акне. Характер распределения антигенов класса II оценивался как в общей группе, так и в группах пациентов, выделенных в зависимости от тяжести клинической картины. Установлено наличие ассоциативной связи тяжелой и среднетяжелой формами акне с антигенами гистосовместимости HLA-комплекса, что подтверждает значимость иммуногенетических факторов в патогенезе данного состояния.

Ключевые слова: акне, иммуногенетические показатели, антигены гистосовместимости HLA-комплекса

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

Для цитирования: Рябова В. В., Кошкин С. В., Зайцева Г. А., Евсеева А. Л. Характер распределения антигенов HLA II класса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;(1):33–40. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-33-40>

Character of distribution of HLA II antigens in patients with average and severe forms of acne

Vera V. Ryabova¹, Sergey V. Koshkin^{1*}, Galina A. Zaitseva², Anna L. Evseeva¹

¹ Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
K. Marx str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency
Krasnoarmeyskaya str., 72, Kirov, 610027, Russian Federation

This article presents information about the distribution of antigens of the second class in patients with papulo-pustular and nodulous forms of acne. Class II antigens distribution was estimated as the total Group and groups of patients allocated depending on the severity of the clinical picture. Association revealed the presence of severe acne with antigens of histocompatibility of HLA-complex that confirms the importance of immunogenetic factors in the pathogenesis of this condition.

Keywords: acne, immunogenetical parameters, antigens of histocompatibility of HLA-complex

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

For citation: Ryabova V. V., Koshkin S. V., Zaitseva G. A., Evseeva A. L. Character of distribution of HLA II antigens in patients with average and severe forms of acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;(1):33–40. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-33-40>

Введение

Acne vulgaris (вульгарные акне) — мультифакториальное заболевание, которым страдает до 85 % лиц в возрастной группе от 12 до 24 лет, 8 % в возрасте от 25 до 34 лет и 3 % в возрасте от 35 до 44 лет [1]. Заболевание затрагивает области, богатые сальными железами (лицо, шея, верхняя часть туловища и спина) [2]. Косметический дефект, присутствующий при акне, вызывает травмирующее психологическое воздействие с формированием тревожно-депрессивных расстройств [3]. При разрешении воспалительного процесса, особенно при игнорировании пациентом своевременного и полноценного лечения, на коже формируются стойкие косметические дефекты: дисхромии, псевдоатрофии, рубцы, толерантные к большинству методов косметической коррекции [4, 5]. Синтез провоспалительных цитокинов, которым сопровождается активация рецепторов в клетках сальных желез нейропептидами, отрицательно влияет на клиническую картину заболевания [5–7]. Принято считать, что *acne vulgaris* развиваются вследствие взаимодействия четырех основных патогенетических факторов: андрогензависимой себореи, нарушения процесса кератинизации в области сально-волосного аппарата с гиперколонизацией *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) и высвобождением воспалительных медиаторов [8, 9]. Степень выраженности иммунного ответа влияет на тяжесть клинической картины: чем дольше длится воспаление, тем более вероятно образование рубцов [8, 10]. В 5 % случаев заболевание принимает тяжелое течение с формированием многочисленных крупных узлов [1, 11]. Установлено, что у пациентов с акне имеется большее количество долек в сальной железе и относительный дефицит линолевой кислоты в секрете сальных желез в сравнении с лицами, не имеющими предрасположенности к акне, что, скорее всего, обусловлено генетическими факторами [3], имеются указания на взаимосвязь степени активности сальной железы и наследственности [12]. Высокая частота патологии у близнецов и семейные случаи конглобатных акне также не исключают роль генетических факторов [13, 14]. В течение последних 30 лет исследователями оценивалась наследуемость акне и указывалось существенное генетическое влияние на семейную кластеризацию [15, 16]. Установлено, что гены, контролирующие силу иммунного ответа, ассоциированы с главным комплексом гистосовместимости (HLA), а различия в характере иммунного реагирования организма на антигенное воздействие зависят от HLA-фенотипа. Таким образом, сами антигены могут использоваться в качестве генетических маркеров предрасположенности к тому или иному заболеванию [17, 18].

Целью нашего исследования явилось изучение характера распределения антигенов HLA II класса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами акне.

Мы провели исследование частоты встречаемости лейкоцитарных антигенов HLA класса II у пациентов с узловатой и папуло-пустулезной формами акне для установления HLA-маркеров, обуславливающих индивидуальную предрасположенность к развитию выраженной клинической картины заболевания, что соответствует стратегии персонализации и лечения акне.

Материалы и методы

Для реализации поставленных цели и задачи обследовано 56 пациентов (жителей Кировской области) с тяжелой и среднетяжелой формами акне, возраст паци-

ентов от 17 до 28 лет; продолжительность заболевания — 3–5 лет (рис. 1–3). Со всеми обследуемыми было заключено согласие о добровольном участии в исследовании.

Для проведения клинической оценки учитывались следующие особенности: тип высыпаний (папулы, пустулы, узлы); количество высыпаний, их распространенность, величина; наличие осложнений (постакне: пигментация, рубцы).

Тяжелая форма акне (узловатая) выставлялась при наличии на коже более 20 папуло-пустул, узлов, наличие постакне. При акне средней степени тяжести (папуло-пу-



Рис. 1. Папуло-пустулезная форма акне
Fig. 1. Papular-pustular acne



Рис. 2. Узловатая форма акне
Fig. 2. Nodular acne



Рис. 3. Узловатая форма акне
Fig. 3. Nodular acne

струзная форма) — комедонов до 25, менее 20 папуло-пустул, наличие постакне. Было сформировано три группы пациентов: I — общая — все обследованные пациенты ($n = 56$), II — пациенты с узловатой формой акне ($n = 19$), III — пациенты с папуло-пустулезной формой акне ($n = 37$).

Для установления HLA-маркеров, обуславливающих предрасположенность к тяжелым формам акне, был исследован характер распределения антигенов HLA класса II, их внутрилокусных и межлокусных сочетаний у больных. Специфичности HLA класса II (локус DRB1*) идентифицировали методом ПЦР с набором отечественных сиквенс-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», Москва). Группа сравнения — 103 здоровых донора той же популяции населения. Достоверность различий определяли по величине χ^2 и критерию относительного риска RR.

Статистический анализ полученных результатов исследований осуществляли с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для Microsoft-Excel, версия 11.0 для Windows XP, программы Biostat, применяя методы общей статистики (M — средняя арифметическая величина, m_x — средняя ошибка средней, процентное распределение), сравнения двух величин по t -тесту Стьюдента. Частоту встречаемости HLA-антигенов определяли как процентное соотношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе [19]. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций Yates [20].

Этиологическую (EF) и превентивную (PF) фракции рассчитывали по формулам, предложенным Svejgaard A. [21]. Вычисление популяционно-генетических характеристик осуществляли с использованием программы Antigen.

Результаты

Принято считать, что при RR, равном 2,0 и больше, существует положительная ассоциация признака с заболеванием (предрасположенность к развитию болезни), тогда как значения RR меньше 1,0 указывают на резистентность индивида к данной патологии.

Проведенный сравнительный анализ по распределению аллелей HLA-DRB1*, DQB1* выявил достоверное отличие в общей группе пациентов (табл. 1). У больных

Таблица 1. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа I — общая ($n = 56$))
Table 1. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group I — general ($n = 56$))

DRB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа ($n = 103$)		больные ($n = 56$)						
	абс.	%	абс.	%					
01	32	31,07 %	17	30,36 %	0,07	0,97	>0,05	—	—
04	21	20,39 %	8	14,29 %	1,36	0,65	>0,05	—	—
07	31	30,10 %	16	28,57 %	0,15	0,93	>0,05	—	—
08	6	5,83 %	3	5,36 %	0,23	0,92	>0,05	—	—
09	2	1,94 %	2	3,57 %	0,01	1,87	>0,05	—	—
10	2	1,94 %	—	—	3,22	0,36	>0,05	—	—
11	26	25,24 %	8	14,29 %	3,28	0,49	>0,05	—	—
12	5	4,85 %	2	3,57 %	0,61	0,73	>0,05	—	—
13 (DR6)	14	13,59 %	17	30,36 %	5,48	2,73	<0,05	0,25	—
14 (DR6)	2	1,94 %	—	—	3,22	0,36	>0,05	—	—
15 (DR2)	38	36,89 %	20	35,71 %	0,10	0,95	>0,05	—	—
16 (DR2)	2	1,94 %	—	—	3,22	0,36	>0,05	—	—
17 (DR3)	15	14,56 %	6	10,71 %	0,86	0,70	>0,05	—	—

Жирным шрифтом выделены показатели с достоверной корреляцией ($p < 0,05$). Indicators with a reliable correlation ($p < 0,05$) are shown in bold

со среднетяжелым и тяжелым течением акне отмечается статистически достоверное повышение частоты встречаемости специфичности HLA-DRB1*13 (30,36 % против 13,59 %; $\chi^2 = 5,48$; RR = 2,73; EF = 0,25).

Анализ полиморфизма аллелей DQB1* в общей группе больных (I) выявил достоверное снижение частоты встречаемости специфичности HLA-DQB1*0303 (8,93 % против 23,30 %; $\chi^2 = 4,11$; RR = 0,35; PF = 0,27) (табл. 2).

В группе пациентов с узловатыми формами акне достоверного отличия не выявлено (табл. 3), обращает на себя внимание снижение частоты встречаемости HLA-специфичности DQB1*0303 (5,26 % против 23,30 %; $\chi^2 = 4,41$; RR = 0,18; PF = 0,26) (табл. 4).

Сравнительный анализ по распределению аллелей HLA-DRB1* выявил достоверное отличие в группе III (па-

циенты со среднетяжелым течением, табл. 5). В данной группе отмечается статистически достоверное повышение частоты встречаемости специфичности HLA-DRB1*13 (29,73 % против 13,59 %; $\chi^2 = 3,84$; RR = 2,69; EF = 0,08). Помимо этого, стоит отметить тенденцию к снижению частоты встречаемости HLA-специфичности DQB1*0303 у пациентов со среднетяжелым течением акне (10,81 % против 23,30 %; $\chi^2 = 3,49$; RR = 0,40) (табл. 6).

Обсуждение

При изучении характера распределения специфичностей HLA класса II достоверно выявлена предрасполагающая роль HLA-DRB1*13 к развитию тяжелых и среднетяжелых форм акне. В свою очередь, аллель DQB1*0303 играет определенную протекторную роль

Таблица 2. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа I — общая ($n = 56$))
Table 2. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group I — general ($n = 56$))

DQB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа ($n = 103$)		больные ($n = 56$)						
	абс.	%	абс.	%					
0201	30	29,13 %	20	35,71 %	0,46	1,35	>0,05	—	—
0301	32	31,07 %	19	33,93 %	0,04	1,14	>0,05	—	—
0302	20	19,42 %	8	14,29 %	1,06	0,69	>0,05	—	—
0303	24	23,30 %	5	8,93 %	4,11	0,35	<0,05	—	0,27
0304	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0305	1	0,97 %	—	—	3,20	0,61	>0,05	—	—
0401-2	2	1,94 %	2	3,57 %	0,01	1,87	>0,05	—	—
0501	32	31,07 %	18	32,14 %	0,00	1,05	>0,05	—	—
0502-4	4	3,88 %	1	1,79 %	1,44	0,45	>0,05	—	—
0503	1	0,97 %	1	1,79 %	0,09	1,86	>0,05	—	—
0601	5	4,85 %	1	1,79 %	1,98	0,36	>0,05	—	—
0602-8	39	37,86 %	29	51,79 %	2,33	1,76	>0,05	—	—

Таблица 3. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа II — больные с узловой формой акне ($n = 19$))
Table 3. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group II — patients with nodular acne ($n = 19$))

DRB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа ($n = 103$)		больные ($n = 19$)						
	абс.	%	абс.	%					
01	32	31,07 %	8	42,11 %	0,46	1,61	>0,05	—	—
04	21	20,39 %	2	10,53 %	1,77	0,46	>0,05	—	—
07	31	30,10 %	5	26,32 %	0,37	0,83	>0,05	—	—
08	6	5,83 %	2	10,53 %	0,07	1,90	>0,05	—	—
09	2	1,94 %	—	—	2,55	1,04	>0,05	—	—
10	2	1,94 %	—	—	2,55	1,04	>0,05	—	—
11	26	25,24 %	3	15,79 %	1,40	0,56	>0,05	—	—
12	5	4,85 %	1	5,26 %	0,25	1,09	>0,05	—	—
13 (DR6)	14	13,59 %	6	31,58 %	2,59	2,93	>0,05	—	—
14 (DR6)	2	1,94 %	—	—	2,55	1,04	>0,05	—	—
15 (DR2)	38	36,89 %	6	31,58 %	0,49	0,79	>0,05	—	—
16 (DR2)	2	1,94 %	—	—	2,55	1,04	>0,05	—	—
17 (DR3)	15	14,56 %	2	10,53 %	0,68	0,69	>0,05	—	—

Таблица 4. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа II — больные с узловой формой акне (n = 19))
 Table 4. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group II — patients with nodular acne (n = 19))

DQB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа (n = 103)		больные (n = 19)						
	абс.	%	абс.	%					
0201	30	29,13 %	7	36,84 %	0,16	1,42	>0,05	—	—
0301	32	31,07 %	5	26,32 %	0,47	0,80	>0,05	—	—
0302	20	19,42 %	3	15,79 %	0,48	0,78	>0,05	—	—
0303	24	23,30 %	1	5,26 %	4,41	0,18	<0,05	—	0,26
0304	—	—	—	—	—	—	>0,05	—	—
0305	1	0,97 %	1	5,26 %	0,00	2,81	>0,05	—	—
0401-2	2	1,94 %	8	42,11 %	0,46	1,61	>0,05	—	—
0501	32	31,07 %	—	—	2,48	0,57	>0,05	—	—
0502-4	4	3,88 %	—	—	3,30	1,75	>0,05	—	—
0503	1	0,97 %	—	—	2,59	0,46	>0,05	—	—
0601	5	4,85 %	10	52,63 %	0,91	1,82	>0,05	—	—
0602-8	39	37,86 %	—	—	—	—	>0,05	—	—

Таблица 5. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа III — больные с папуло-пустулезной формой акне (n = 37))
 Table 5. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group III — patients with papule acne (n = 37))

DRB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа (n = 103)		больные (n = 37)						
	абс.	%	абс.	%					
01	32	31,07 %	9	24,32 %	0,97	0,71	>0,05	—	—
04	21	20,39 %	6	16,22 %	0,63	0,76	>0,05	—	—
07	31	30,10 %	11	29,73 %	0,06	0,98	>0,05	—	—
08	6	5,83 %	1	2,70 %	1,41	0,45	>0,05	—	—
09	2	1,94 %	2	5,41 %	0,26	2,89	>0,05	—	—
10	2	1,94 %	0	0,00 %	2,76	0,54	>0,05	—	—
11	26	25,24 %	5	13,51 %	2,91	0,46	>0,05	—	—
12	5	4,85 %	1	2,70 %	1,06	0,54	>0,05	—	—
13 (DR6)	14	13,59 %	11	29,73 %	3,84	2,69	<0,05	0,08	—
14 (DR6)	2	1,94 %	0	0,00 %	2,76	0,54	>0,05	—	—
15 (DR2)	38	36,89 %	14	37,84 %	0,01	1,04	>0,05	—	—
16 (DR2)	2	1,94 %	0	0,00 %	2,76	0,54	>0,05	—	—
17 (DR3)	15	14,56 %	4	10,81 %	0,72	0,71	>0,05	—	—

Таблица 6. Частота встречаемости специфичностей HLA класса II у больных акне (группа III — больные с папуло-пустулезной формой акне (n = 37))
 Table 6. Incidence rate of class II HLA specificities in acne patients (group III — patients with papule acne (n = 37))

DQB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR	p	EF	PF
	контрольная группа (n = 103)		больные (n = 37)						
	абс.	%	абс.	%					
0201	30	29,13 %	13	35,14 %	0,22	1,32	>0,05	—	—
0301	32	31,07 %	14	37,84 %	0,30	1,35	>0,05	—	—
0302	20	19,42 %	5	13,51 %	1,11	0,65	>0,05	—	—
0303	24	23,30 %	4	10,81 %	3,49	0,40	>0,05	—	—
0304	—	—	—	—	3,03	0,91	>0,05	—	—
0305	1	0,97 %	1	2,70 %	0,15	1,40	>0,05	—	—
0401-2	2	1,94 %	9	24,32 %	0,97	0,71	>0,05	—	—
0501	32	31,07 %	1	2,70 %	0,72	0,69	>0,05	—	—
0502-4	4	3,88 %	1	2,70 %	0,00	2,83	>0,05	—	—
0503	1	0,97 %	1	2,70 %	1,06	0,54	>0,05	—	—
0601	5	4,85 %	19	51,35 %	1,52	1,73	>0,05	—	—
0602-8	39	37,86 %	—	—	—	—	>0,05	—	—

в отношении развития акне, в особенности узловой формы. Представленные в литературе сведения, касающиеся HLA-фенотипа у больных акне, немногочисленны. Полученные нами результаты отличаются от данных, представленных Katsambas A. и соавт. [14]. Предполагаем, что данную разницу можно объяснить в первую очередь популяционными особенностями в распределении HLA-антигенов.

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют предположить наличие ассоциативной связи между характером распределения антигенов гистосовместимости

II класса и выраженностью клинической картины у пациентов с акне.

Аллель HLA-DRB1*13 можно расценивать как фактор, способствующий развитию тяжелых и среднетяжелых форм акне, а наличие аллеля DQB1*0303 у пациента — как протективный маркер.

Заключение

Дальнейшие исследования в этом направлении помогут изучить клинический полиморфизм акне с позиции эндогенной детерминированности, установить иммуногенетические маркеры предрасположенности к тяжелым формам акне. ■

Литература/References

1. Самцов А. В., Аравийская Е. Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Москва: 2015:6. [Samtsov A. V., Araviyskaya E. R. Federal clinical guidelines for managing acne patients. Moscow: 2015:6. (In Russ.)]
2. Lichtenberger R., Simpson M. A., Smith C., Barker J., Navarini A.A. Genetic architecture of acne vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2017;31(12):1978–90. DOI: 10.1111/jdv.14385. Epub 2017 Sep 24
3. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Ляпон А. О., Царькова Ю. В. Инновационная терапия акне. Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;(5):132–136. [Perlamutrov Yu. N., Ol'khovskaya K. B., Lyapon A. O., Tsarkova Yu. V. Innovative therapy of severe forms of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;(5):132–136. (In Russ.)]
4. Dawson A. L., Dellavalle R. P. Acne vulgaris. *BMJ.* 2013;8(346). DOI: 10.1136/bmj.f2634
5. Малова И. О., Абдухаликова М. Л., Кенсовская И. М. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы *acne vulgaris*. Иркутский государственный медицинский университет. Сибирский медицинский журнал. 2013;(1):76–78. [Malova I. O., Abdukhalikova M. L., Kensovskaya I. M. Clinical and pharmaco-economic treatment efficacy of moderate severity of acne vulgaris with small dose of isotretinoin. *Sibirskiy medicinskiy journal.* 2013;(1):76–78. (In Russ.)]
6. Бутарева М. М., Знаменская Л. Ф., Каплушева И. А., Спиридонова Е. В., Егорова Ю. Ю. Принципы комбинированной терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;(6):13–17. [Butareva M. M., Znamenskaya L. F., Kappusheva I. A., Spiridonova E. V., Egorova Yu. Yu. Principles of a combination therapy of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011;(6):13–17. (In Russ.)]
7. Revuz J. Acne and diet. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2010;11(137):2:60–1. DOI: 10.1016/S0151-9638(10)70048-X
8. Рябова В. В., Кошкин С. В., Зайцева Г. А., Евсеева А. Л. Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с тяжелыми формами акне. Вятский медицинский вестник. 2017;(4):23–27. [Ryabova V. V., Koshkin S. V., Zaitseva G. A., Evseeva A. L. Character of changes of immunological indicators in patients with severe forms of acne. *Medical newsletter of Vyatka.* 2017;(4):23–27. (In Russ.)]
9. Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Дворова Е. К., Фадеева Е. И. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;(5):102–114. [Kubanova A. A., Araviyskaya E. R., Sokolovsky E. V., Dvorova E. K., Fadeeva E. I. Systemic treatment of severe forms of acne: experience of using Isotretinoin in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2013;(5):102–114. (In Russ.)]
10. Torzecka J. D., Dzikowska-Bartkowiak B., Gerlicz-Kowalczyk Z., Wozniacka A. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review. *Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2017;34(1):1–5.
11. Корнева Л. В. Современное представление о лечении тяжелых форм вульгарных угрей у мужчин. Иммунология. 2009;(6):373–375. [Korneva L. V. A modern understanding of the treatment of severe forms of vulgar acne in men. *Immunologiya journal.* 2009;(6):373–375. (In Russ.)]
12. Ribero S., Sanna M., Visconti A., Navarini A., Aviv A., Glass D., Spector T. D., Smith C., Simpson M., Barker J., Mangino M., Falchi M., Bataille V. Acne and Telomere Length: A New Spectrum between Senescence and Apoptosis Pathways. *Journal of Investigative Dermatology.* 2017;137(2):513–5. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.014
13. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Москва: 2009; 32–45. [Samtsov A. V. Acne and acneiform dermatoses. Moscow: 2009;32–45. (In Russ.)]
14. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Ed. by Zouboulis C. C., Katsambas A. D., Kligman A. M. Springer 2014;768.
15. Mingfeng Zhang, Abrar A. Qureshi, David J. Hunter, and Jiali Han A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans *Hum Genet.* 2014 Mar;133(3):259–64. DOI: 10.1007/s00439-013-1374-4
16. Witter K., Kirchner E., Borelli C., Messer G., Albert T., Zahn R., Kauke T. In a study for acne vulgaris, sequence-based HLA typing showed a novel DPB1 allele, DPB1*2402. *Tissue Antigens.* 2009;74(4):354–6. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2009.01325.x
17. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса, Клиническая дерматология и венерология. 2009;(3):21–24. [Drozhkina M. B., Koshkin S. V., Zaitseva G. A. The role of HLA class I and II antigens in the development of seroresistance in patients who have come through syphilis. *Klin. dermatol. venerol.* 2009;(3):21–24. (In Russ.)]
18. Gaigher A., Burri R., Gharib W. H., Taberlet P., Roulin A., Fumagalli L. Family-assisted inference of the genetic architecture of major histocompatibility complex variation. *Mol. Ecol. Resour.* 2016;16(6):1353–64. DOI: 10.1111/1755-0998.12537
19. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. Москва: Медицина; 1983:208. [Zaretskaya Yu. M. Clinical immunogenetics. Moscow: Meditsina; 1983:208. (In Russ.)]
20. Лакин Г. Ф. Биометрия. Москва: Высшая школа, 1990:352. [Lakin G. F. Biometrics. Moscow: High school, 1990:352. (In Russ.)]
21. Svejgaard A. The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics.* 2008;60(6):275–86. DOI: 10.1007/s00251-008-0295-1

Информация об авторах

Вера Владимировна Рябова — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Галина Алексеевна Зайцева — д.м.н., профессор, руководитель научного направления Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства

Анна Леонидовна Евсева — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Vera V. Ryabova — Research Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Sergey V. Koshkin* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; koshkin_sergei@mail.ru

Galina A. Zaitseva — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Scientific Direction Head, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency

Anna L. Evseeva — Research Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-41-47>

Современный подход к диагностике, профилактике и коррекции симптомокомплекса постакне на основе изучения морфологии кожи неинвазивными методами

Острецова М. Н.^{1*}, Снарская Е. С.¹, Ткаченко С. Б.², Алленова А. С.³

¹Кафедра кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова лечебного факультета, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

²Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов Научно-технологического парка биомедицины, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В работе изучены основные морфологические и патофизиологические изменения кожи при акне и постакне до и в процессе лечения препаратом на основе гиалуронидазы — бовгиалуронидазы азоксимером (БГА), а также эффективность данного препарата. Предложены основные критерии оценки эффективности терапии акне и постакне с использованием неинвазивных методов — конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Материалы и методы.** Было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности БГА, сравнительное в параллельных группах. 90 пациентов с акне средней и тяжелой степени и постакне в возрасте от 18 до 35 лет были разделены на две равные группы: первая группа получала БГА 3000МЕ, вторая — плацебо. Препарат вводился внутримышечно или методом ультрафонофореза. Оценка патоморфологического состояния кожи производилась с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) *in vivo* (VivaScope® 1500, Нью-Йорк, США). Микроциркуляция кожи исследовалась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия). **Результаты и выводы:** в группе с БГА улучшение состояния кожи в виде редукции симптомов постакне наблюдалось у 80 % пациентов, значительное улучшение — у 8,89 %, редукция индекса постакне до $10,18 \pm 4,63$ баллов наблюдалось у пациентов, получавших препарат, после полного курса лечения ($p < 0,05$) (до лечения — $14,27 \pm 5,61$ балла). В группе с плацебо редукция этих индексов была менее выражена, улучшение наблюдалось лишь у 4,44 % пациентов. Эффективность БГА при ультрафонофорезе была ниже, чем при его внутримышечном введении. Показатель микроциркуляции (ПМ) снижался в группе с препаратом с $20,09 \pm 1,74$ до $15,2 \pm 2,1$ перф. ед. ($p = 0,01$). В группе плацебо динамика ПМ была менее выраженной. По результатам КЛСМ в группе с БГА после лечения в области воспалительных элементов отмечалось уменьшение количества фиброзных волокон и расширенных сосудов, практически полное исчезновение воспалительной инфильтрации дермы. В группе плацебо фиброз, гиперваскуляризация и признаки воспалительной инфильтрации сохранялись. Описаны основные морфологические критерии эффективности терапии акне и постакне при оценке методами КЛСМ и ЛДФ. Клинико-морфологический мониторинг 90 пациентов с акне средней и тяжелой степени и симптомокомплексом постакне показал целесообразность и эффективность использования пролонгированного препарата БГА.

Ключевые слова: **вульгарные угри, акне, постакне, рубцы, бовгиалуронидаза азоксимер, гиалуронидаза, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия**

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

Для цитирования: Острецова М. Н., Снарская Е. С., Ткаченко С. Б., Алленова А. С. Современный подход к диагностике, профилактике и коррекции симптомокомплекса постакне на основе изучения морфологии кожи неинвазивными методами. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):41–47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-41-47>

Modern approach to diagnostics, prevention and correction of acne scarring on the basis of study of skin morphology by noninvasive methods

Maria N. Ostretsova^{1*}, Elena S. Snarskaya¹, Sergey B. Tkachenko², Anastasia S. Allenova³

¹ Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

² Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

Barrikadnaya str., 2/1, bldg 1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ Research Department of Immune Dependent Dermatoses at the Science and Technology Park of biomedicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

The efficacy of the long-acting drug of hyaluronidase (bovhyaluronidase azoximer, BHA) in acne and postacne patients has been studied. The main criteria for the efficacy of acne and post-acne therapy in the assessment by confocal laser scanning microscopy and laser Doppler flowmetry are proposed. **Materials and methods.** Randomized, double-blind, placebo-controlled study, comparative in parallel groups. 90 patients aged 18 to 35 years (23.76 ± 4.59 years) with medium and severe acne and postacne were divided into 2 groups of 45 each by randomization (the first group received BHA 3000ME, the second — a placebo). There were two methods of administration of drug or placebo: intramuscular injection or ultraphonophoresis. Evaluation of the skin was performed by confocal laser scanning microscopy (CLSM) in vivo (VivaScope®, NY, USA), microcirculation — by the laser Doppler flowmetry (LDF) with the laser capillary blood flow analyzer (LAKK-01, Russia). The effectiveness was evaluated by the Qualitative scarring grading system and Goodman's quantitative global acne scarring system. **Results and conclusions:** With the use of BHA 80 % of patients had an improvement, 8.89 % — a significant improvement, postoperative index was reduced from 14.27 ± 5.61 to 10.18 ± 4.63 points ($p < 0.05$). In the placebo group the reduction of indices is insignificant. The effectiveness of the use of BHA by the ultraphonophoresis was lower than by intramuscular injection. A significant change in the microcirculation index (flux) was established from 20.09 ± 1.74 PU (Perfusion Units) up to 15.2 ± 2.1 PU ($p = 0.01$). The normalization of the microcirculation was noted. According to the results of CLSM, among BHA patients were observed a significant decrease of severe fibrosis and inflammatory infiltration, the number of dilated vessels. In the placebo group signs persisted. Clinical and morphological monitoring showed the expediency, high efficiency and safety of BHA in the therapy of patients with medium and severe acne vulgaris and postacne.

Keywords: acne vulgaris, postacne, acne scarring, confocal laser scanning microscopy, laser Doppler flowmetry, Bovhyaluronidasum Azoximeri bromidum

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

For citation: Ostretsova M. N., Snarskaya E. S., Tkachenko S. B., Allenova A. S. Modern approach to diagnostics, prevention and correction of acne scarring on the basis of study of skin morphology by noninvasive methods. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):41–47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-41-47>

■ Проблема эффективного лечения вульгарных угрей и профилактики последствий этого заболевания, проявляющихся как симптомокомплекс постакне, является одной из актуальных проблем современной дерматологии [1–3]. Широкая распространенность, тенденция к затяжному течению и развитию торпидных к традиционным методам лечения форм, приводящих к резкому снижению качества жизни, формированию психосоматических расстройств и значительной социальной дезадаптации пациентов, делает данную проблему социально значимой. Согласно зарубежным данным, 85 % подростков и 45 % лиц в возрасте до 25 лет страдают вульгарными угрями различной степени тяжести, что составляет 12 % амбулаторного приема дерматолога [1]. В Российской Федерации заболеваемость этой патологией составляет в среднем 65,0–93,3 % [2].

Несмотря на то что данной проблеме посвящено большое количество исследований, существующие схемы терапии не всегда достаточно эффективны, многие особенности патогенеза и морфологических изменений кожи остаются недостаточно изученными.

Современная дерматология располагает большим спектром методов коррекции постакне, такими как лазерная аблятивная шлифовка, термокоагуляция, криодеструкция, физиотерапевтические методики, хирургическое иссечение, различные инъекционные методики [3]. Несмотря на это, в настоящее время нет общепринятой концепции ведения пациентов с постакне. Данный факт обусловлен прежде всего отсутствием для каждого из методов лечения серьезной доказательной базы, основанной на объективной оценке структурных изменений кожи. Важно отметить, что большинство этих методов применяется уже после окончания курсов лечения вульгарных угрей, что может снижать их эффективность [4]. Стандартные схемы лечения вульгарных угрей не предусматривают назначение средств для профилактики патологического рубцевания, в том числе вследствие отсутствия соответствующих исследований с морфологическим подтверждением результатов.

В настоящее время все больший интерес представляют эффекты гиалуроновой кислоты, влияющей на грануле-

матозно-фиброзные процессы, в частности на стабилизацию гиалуронидазы и подавление синтеза макрофагами фибробластстимулирующих факторов [5].

Целью проведенного исследования была разработка патогенетически обоснованного метода коррекции и профилактики развития симптомокомплекса постакне, а также критериев эффективности терапии акне и постакне с использованием неинвазивных методов диагностики.

Материалы и методы

Вид исследования: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное в параллельных группах. Под наблюдением находились 90 (61 женщина, 29 мужчин) пациентов с акне средней и тяжелой степени и постакне в возрасте от 18 до 35 лет ($23,76 \pm 4,59$ года). Средняя длительность заболевания составила $7,93 \pm 4,86$ года. Методом рандомизации пациенты были разделены на две группы по 45 человек. Первая группа получала бовгиалуронидазу азоксимер 3000МЕ, вторая — плацебо. В соответствии с методом введения, группы были разделены на подгруппы. Группа 1А ($n = 23$) и 2А ($n = 22$) получали препарат/плацебо путем внутримышечного введения (10 инъекций, 1 раз в 3 дня). Группы 1Б ($n = 22$) и 2Б ($n = 23$) получали препарат/плацебо методом ультрафонофореза (15 процедур, ежедневно). У всех пациентов проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование до начала лечения, по окончании курса и через 1 месяц после лечения.

Оценка патоморфологического состояния кожи в очагах поражения производилась методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии *in vivo* с использованием аппарата VivaScope® 1500 (Lucid® Inc., Рочестер, Нью-Йорк, США). Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* — неинвазивный метод диагностики, позволяющий оценивать структуры кожи прижизненно в режиме реального времени с разрешением, близким к световой микроскопии. КЛСМ помогает визуализировать клетки различных слоев эпидермиса, волокна и микроциркуляторное русло дермы. Метод успешно применяется для неинвазивной оценки патоморфологических особенностей кожи во многих зарубежных и отечествен-

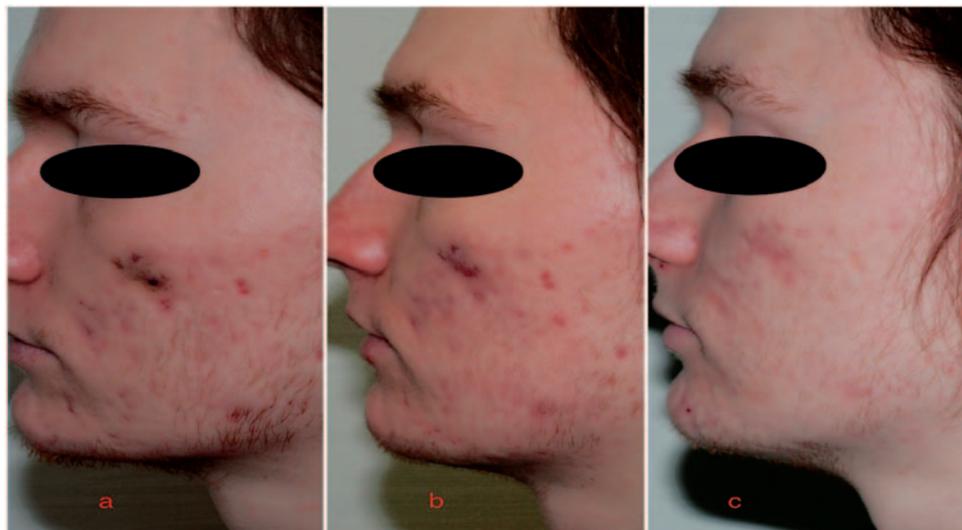


Рис. 1. Пациент И., 20 лет, до (а), по завершении (б) и через 4 недели (с) после курса лечения бовгиалуронидазой азоксимер методом ультрафонофореза в количестве 15 процедур, проводимых ежедневно

Fig. 1. Patient I., 20 years old, immediately following (b) and 4 weeks (c) following the course of treatment with bovhyaluronidazum azoximerum administered by ultraphonophoresis, 15 treatments undertaken daily

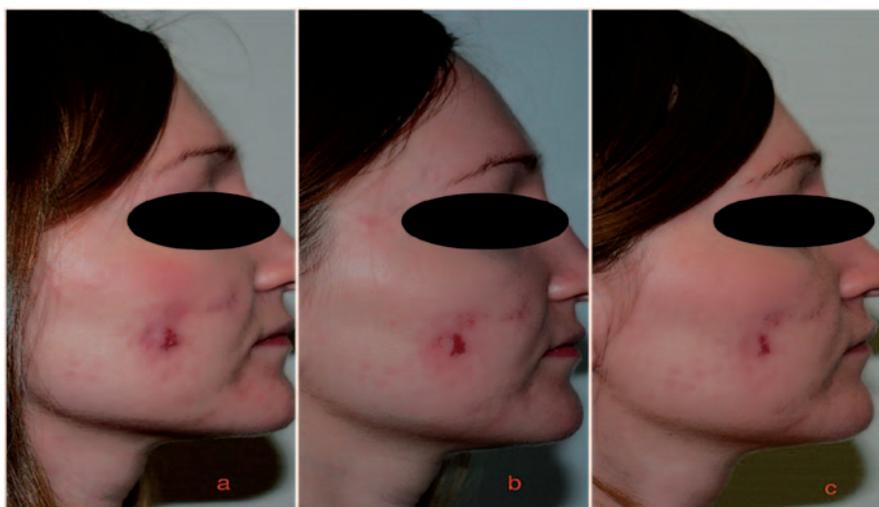


Рис. 2. Пациентка Л., 23 года. До (а), по завершении (b) и через 4 недели (c) после курса лечения бовгиалуронидазой азоксимер методом внутримышечного введения № 10 с интервалом в 3 дня
 Fig. 2. Patient L., 23 years old, before (a), immediately following (b) and 4 weeks (c) following the course of treatment with bovhyaluronidazum azoximerum administered intramuscularly, 10 injections with an interval of 3 days

ных исследованиях [6, 7]. При оценке КЛСМ-изображений учитывалось наличие визуальных признаков воспалительного инфильтрата, расширенных кровеносных сосудов и степени фиброзирования. Для оценки состояния микроциркуляторного русла до и после терапии использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01». Влияние заболевания на качество жизни оценивали с помощью «Дерматологического индекса качества жизни» (ДИКЖ). Все пациенты получали стандартную терапию, предусмотренную протоколом лечения вульгарных угрей, в зависимости от степени тяжести заболевания (антибактериальная, топическая терапия). Оценка количества элементов постакне проводилась по Международным качественной и количественной классификациям постакне [8, 9]. В соответствии с процентным изменением показателей количественной шкалы постак-

не по Goodman D. и соавт. эффективность проведенного курса лечения оценивалась следующим образом: изменение показателей шкалы менее, чем на 20 % — отсутствие эффекта, 20–50 % — улучшение, 50–75 % — значительное улучшение, 75 % и более — клиническая ремиссия.

Результаты

При определении степени тяжести постакне было установлено, что рубцы I уровня поражения встречались у всех 90 пациентов, II — у 85 пациентов (94,4 %), III — у 26 (28,9 %), IV — у 16 (17,8 %). При этом суммарный индекс выраженности рубцов постакне составил 14,68 балла [Q1 = 10; Q3 = 19]. После завершения курса лечения в первой группе улучшение в виде регресса рубцов отмечалось у 13 пациентов (28,3 %), через 1 месяц после завершения курса лечения улучшение наступило у 36 пациентов (80 %) из данной группы, значительное улучшение — у 4 пациентов (8,89 %). Во второй группе после курса лечения улучшение было отмечено у 1 пациента, получавшего препарат методом ультрафонофореза. Через 1 месяц после курса лечения улучшение наступило у 2 пациентов, оба получали препарат методом ультрафонофореза. Значительного улучшения у пациентов данной группы отмечено не было.

У пациентов, получавших препарат внутримышечно (подгруппа 1А), курс лечения был более эффективен, чем при ультрафонофорезе (подгруппа 1Б). Улучшение состояния кожи в виде регресса постакне после лечения наступило у 9 человек (39,1 %) из подгруппы 1А и у 4 человек (18,2 %) подгруппы 1Б. Через 1 месяц после завершения курса лечения в подгруппе 1А улучшение было зафиксировано у 17 (79,9 %) человек, значительное улучшение — у 3 (13 %) человек. В подгруппе 1Б улучшение было зафиксировано у 19 (86,4 %) человек, значительное улучшение — у 1 человека, что подтверждается статистически значимой ($p < 0,05$) редукцией индекса постакне по классификационной шкале оценки тяжести [9]. По результатам анкеты-опросника у обследуемых пациентов среднее значение ДИКЖ составляло $6,77 \pm 0,58$ балла, что свидетельствовало о влиянии заболевания на

Эффективность проведенного лечения (по Международной количественной классификации постакне, Goodman D., 2006)

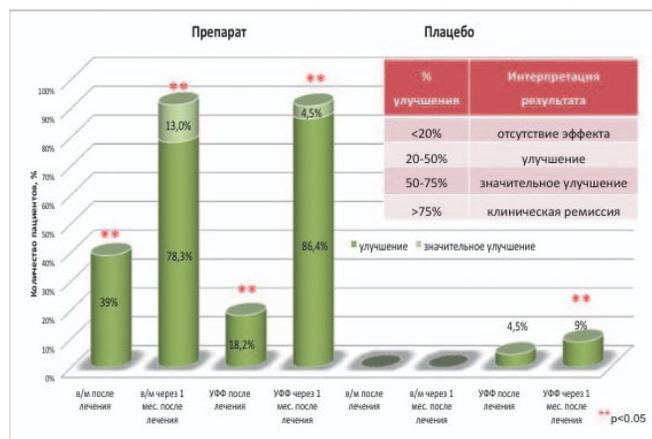


Рис. 3. Динамика элементов постакне по Международной количественной классификации постакне по G.J. Goodman, 2006 (пояснения в тексте)
 Fig. 3. Post-acne dynamics according to the International Post-Acne Classification by G.J. Goodman, 2006 (explanations in the text)

качество жизни пациентов. После проведенного лечения редукция ДИКЖ была выше среди пациентов, получавших препарат/плацебо внутримышечно.

После проведенной терапии у всех больных наблюдалась коррекция показателей микроциркуляции за счет снижения и нормализации показателей активных и пассивных компонентов. На фоне лечения препаратом установлено статистически значимое изменение показателя микроциркуляции (ПМ) с $20,09 \pm 1,74$ до $15,2 \pm 2,1$ перф. ед. ($p = 0,01$) и приближение его к показателям группы здоровых добровольцев ($15,25 \pm 1,41$); отмечалась нормализация частотных показателей микрокровотока. В группе плацебо динамика ПМ была менее выраженной, повышенный уровень ПМ сохранялся и через 1 месяц после окончания лечения, статистически значимых изменений частотных показателей отмечено не было.

По результатам КЛСМ (рис. 4а–г), выполненной пациентам, получавшим препарат, в области рубца до лечения отмечались признаки выраженного фиброза и воспалительной инфильтрации, после лечения — значи-

тельное уменьшение количества фиброзных волокон (на 60–70 %), практически полное исчезновение инфильтрации. В области воспалительных элементов у пациентов этой группы до лечения отмечались расширенные сосуды, были заметны небольшие участки фиброзирования, после лечения было заметно уменьшение количества расширенных сосудов (на 45–70 %), отсутствие участков фиброза. В группе, получавшей плацебо, признаки перифолликулярной инфильтрации и расширенные сосуды сохранялись. Кроме того, отмечалась тенденция к сохранению избыточного количества волокнистых структур.

Обсуждение

К формированию симптомокомплекса постакне приводит длительное воспаление в процессе эволюции элементов сыпи. В понятие «симптомокомплекс постакне» входит целый ряд патологических изменений кожи: гиперили гипопигментации, атрофические, гипертрофические, келоидные рубцы, а также атеромы, милиумы, расширенные поры и другие. Рубцовые изменения кожи наблюдаются у 95 % пациентов с вульгарными угрями [1, 3, 10].

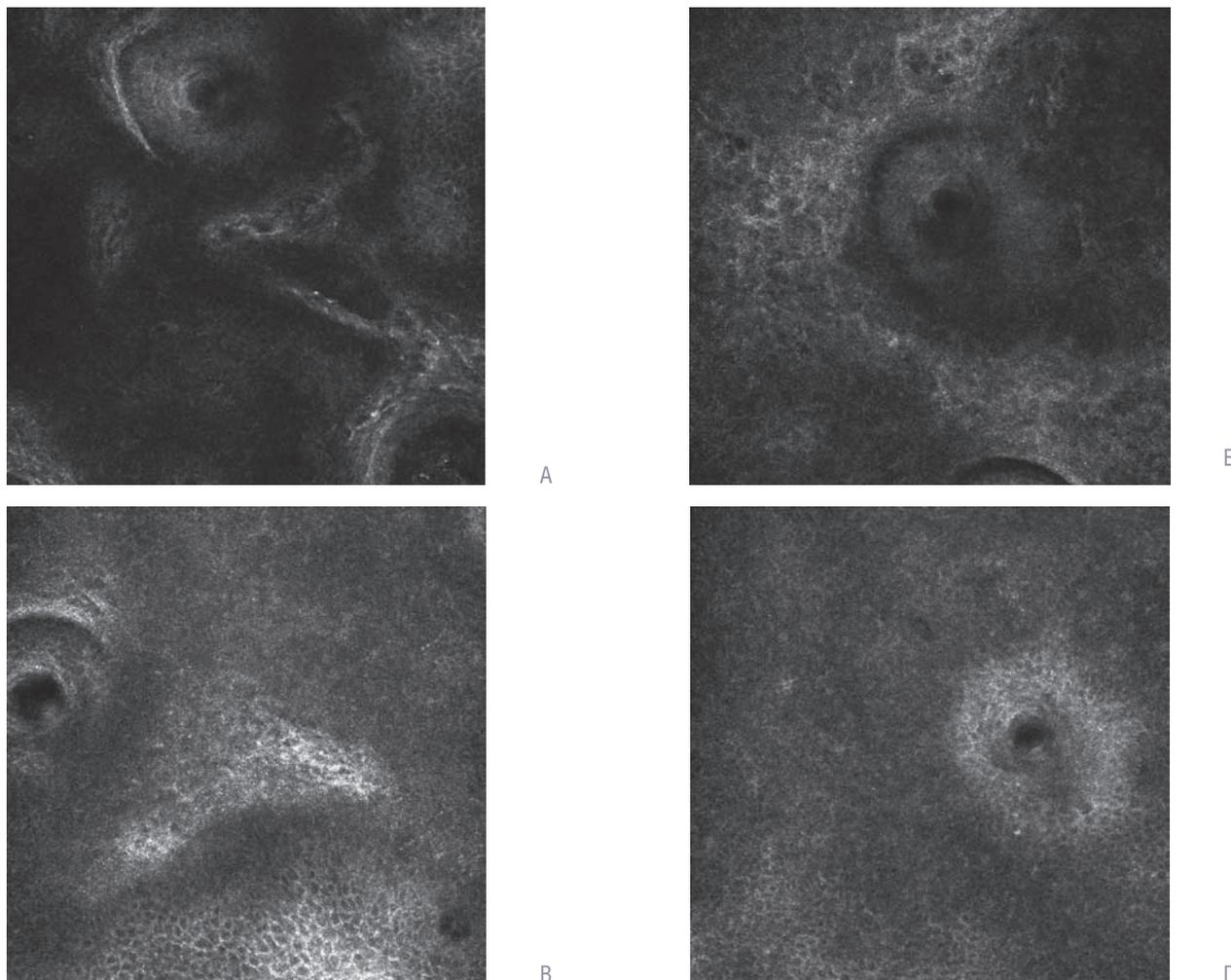


Рис. 4. Морфологические изменения в коже по данным конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. В области воспаления до лечения (4А) отмечаются расширенные сосуды, заметны небольшие участки фиброзирования, после лечения (4Б) препаратом гиалуронидазы заметно уменьшение количества расширенных сосудов, участки фиброза отсутствуют. В области рубца (4В) до лечения отмечается выраженный фиброз и воспалительная инфильтрация, после лечения (4Г) — значительное уменьшение количества фиброзных волокон, практически полное исчезновение инфильтрации

Fig. 4. Morphological skin changes according to the confocal laser scanning microscopy data. Before treatment (4A), the area of inflammation is characterized by dilated vessels and small fibrosis areas. Following treatment (4B) with hyaluronidase, the number of dilated vessels is markedly reduced, with no fibrosis areas. In the scar area (4B), marked fibrosis and inflammatory infiltration are observed before treatment; following treatment (4Г), significant decrease in the number of fibrous fibres and nearly complete disappearance of infiltration are observed

Патоморфологические элементы при вульгарных угрях характеризуются рядом особенностей. Открытые комедоны имеют более широкий просвет воронки сально-волосяного фолликула, при этом поражение равномерно распространяется вглубь дермы, тогда как при закрытых комедонах просвет воронки уже, а ее границы имеют V-образную форму в дерме. Для крупных комедонов характерна выраженная зернистость эпидермиса и усиленная васкуляризация в дерме, что считается признаком их трансформации в воспалительные элементы вульгарных угрей. Для папул и пустул свойственна обильная воспалительная реакция в эпидермисе и поверхностной дерме с формированием воспалительного инфильтрата, а также повышенная васкуляризация дермы. Для пустул также характерно наличие внутренней полости, заполненной содержимым [10].

В основе формирования атрофической рубцовой деформации кожи, являющейся одним из ключевых компонентов постакне, лежит локальный лизис белковых компонентов соединительной ткани [11]. На экспериментальной модели атрофического рубца у лабораторных крыс показано, что формирование атрофической рубцовой ткани происходит в среднем за 7–10 дней после нарушения целостности кожи и проходит в несколько этапов: отек, геморрагия, асептическое воспаление [12]. После указанных этапов формируются атрофические участки в виде локальных зон западения кожи по отношению к окружающей нормальной коже. При гистологическом исследовании ткань атрофического рубца в целом соответствует структуре нормотрофического рубца, но с истончением эпидермально-дермальных и гиподермальных слоев, а также с характерной гиповаскуляризацией дермы [12].

В проведенном исследовании были изучены основные структурные изменения кожи при акне и постакне с помощью неинвазивных методов — КЛСМ и ЛДФ до и в процессе лечения препаратом на основе фермента гиалуронидазы, конъюгированного с высокомолекулярным носителем азоксимером (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер). Включение данного препарата в комплексную терапию акне и постакне является целесообразным, поскольку изменение свойств гиалуроновой кислоты с помощью гиалуронидазы позволяет эффективно управлять регенераторным потенциалом клеток внутриклеточного матрикса и значительно влиять на течение репаративных процессов в тканях [5]. Гиалуронидаза обладает высокой способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях и подавлением обратной (регуляторной) реакции, направленной на синтез компонентов соединительной ткани. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозамингликаны, составляющие основу мат-

рикса соединительной ткани. В результате деполимеризации под влиянием гиалуронидазы гликозамингликаны теряют свои основные свойства: вязкость, способность впитывать воду, ионы металлов, затрудняется формирование коллагеновых белков в волокна, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, увеличивается эластичность соединительной ткани [4, 13]. Стабилизация гиалуронидазы путем ковалентного связывания с полимерным носителем азоксимером, обладающим хелатирующим действием, защищает молекулу гиалуронидазы от воздействия ингибиторов, препятствует разворачиванию белковой глобулы фермента, повышает его устойчивость к денатурации и действию ингибиторов, способствует сохранению нативной структуры и активности фермента, обуславливает выраженный пролонгированный противовоспалительный и противовоспалительный эффект [13, 14].

Полученные результаты КЛСМ и ЛДФ до и после лечения полностью соотносятся с описанными в литературе структурными и физиологическими изменениями кожи, характерными для указанных процессов. В частности, морфологические признаки, выявленные с помощью КЛСМ, полностью соответствуют классическим гистологическим характеристикам кожи при вульгарных угрях и постакне. Указанные КЛСМ-признаки можно считать достаточными критериями для общей комплексной оценки эффективности терапии вульгарных угрей и рубцовых проявлений симптомокомплекса и постакне [15].

Выводы

На основании полученных клинических результатов лечения, подтвержденных данными КЛСМ и ЛДФ, можно считать целесообразным и патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию вульгарных угрей средней и тяжелой степени разработанные схемы применения бовгиалуронидазы азоксимера 3000МЕ с целью коррекции и предупреждения развития симптомокомплекса постакне. При этом более эффективным является внутримышечное введение препарата. Основными звеньями патогенеза, на которые влияет препарат, являются воспаление и патологическое фибрирование. Морфологическими критериями для оценки эффективности терапии акне и постакне могут служить следующие КЛСМ-признаки: изменение степени воспалительной инфильтрации, количества расширенных сосудов, а также характер и степень изменения волокнистых структур дермы. Для дополнительной оценки степени изменения микроциркуляции целесообразно использование ЛДФ.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Литература/References

1. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;60:S1–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.01.019
2. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Зильберберг Н. В., Игликов В. А., Толстая А. И., Костырева И. Е., Волкова Н. В. Методические рекомендации: Терапия больных акне и постакне. Екатеринбург; АграфЕк; 2013.

[Kungurov N. V., Kokhan M. M., Zilberberg N. V., Iglukov V. A., Tolstaya A. I., Kostyreva I. E., Volkova N. V. Method. Recommendations: Therapy of acne and post-acne patients. Ekaterinburg, AgraфEk: 20. (In Russ.)]

3. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., De Vita V., Lodi G., Mauriello M.C., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatology research and practice.* 2010; 2010:893080. DOI: 10.1155/2010/893080

4. Снарская Е. С. Комплексная терапия эстетических дефектов кожи в результате патологического фиброгенеза. *Consilium medicum. Дерматология*. 2013;2–3:15–20. [Snarskaya E. S. Complex therapy of aesthetic skin defects as a result of pathological fibrogenesis. *Dermatologija (Suppl.)*, 2013;2–3:15–20. (In Russ.)]
5. Buhren B. A., Schrupf H., Hoff N. P., Bolke E., Hilton S., Gerber P. A. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur. J. Med. Res.* 2016;21:5. DOI: 10.1186/s40001-016-0201-5
6. Олисова О. Ю., Теплюк Н. П., Ткаченко С. Б., Алленова А. С., Варшавский В. А., Зайденов В. А. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в диагностике буллезного pemphigoida Лёвера. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(1):33–38. [Olisova O. Yu., Teplyuk N. P., Tkachenko S. B., Allenova A. S., Varshavskij V. A., Zaidenov V. A. The use of confocal laser scanning microscopy in the diagnosis of Lever bullous pemphigoid. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2016;44(1):33–38. (In Russ.)]
7. Fabbrocini G., Ardigo M., Mordente I., Ayala F., Cacciapuoti S., et al. Confocal Microscopy Images to Monitor Skin Needling in the Treatment of Acne Scars. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* 2015;6:301. DOI: 10.4172/2155-9554.10000301
8. Goodman G. J., Baron J. A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol. Surg.* 2006;32(12):1450–58. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32354.x
9. Goodman G. J., Baron J. A. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *J. Cosmet. Dermatol.* 2006;5(1):48–52. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x
10. Manfredini M., Greco M., Farnetani F., Ciardo S., De Carvalho N., Mandel V. D., et al. Acne: morphologic and vascular study of lesions and surrounding skin by means of optical coherence tomography. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. DOI: 10.1111/jdv.14369
11. Wang H. B., Fang Y., Yu W. R. Advancement in the research of fractional carbon dioxide laser in treating burn scars. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2012;28(6):465–7.
12. Гафаров Т. У., Еникеев Д. А., Идрисова Л. Т., Еникеева С. А., Галимов Д. М. Моделирование атрофического рубцового дефекта кожи у лабораторных животных. *Успехи современного естествознания*. 2013;6:28–42. [Gafarov T. U., Enikeev D. A., Idrisova L. T., Enikeeva S. A., Galimov D. M. Atrophic skin scars modeling in rats. *Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013;6:28–42. (In Russ.)]
13. Некрасов А. В., Пучкова Н. Г., Карапутадзе Н. Т. Физико-химические принципы создания лонгидазы. *Иммунология*. 2006;2:114–108. [Nekrasov A. V., Puchkova N. G., Karaputadze N. T. The physical-chemical principles of Longidaza creation. *Immunology*. 2006;2:114–108. (In Russ.)]
14. Круглова Л. С., Дворников А. С. Опыт применения фотофореза и фонофореза с Лонгидазой у пациентов с ограниченной склеродермией и вульгарными угрями. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010;6:8–10. [Kruglova L. S., Dvornikov A. S. Longidaza administration by photophoresis and phonophoresis to patients with circumscribed scleroderma and acne vulgaris. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2010;6:8–10. (In Russ.)]
15. Татевосян А. А., Ткаченко С. Б., Потеев Н. Н., Лукашева Н. Н. Оценка эффективности лечения акне с помощью неинвазивных методов исследования. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2010;5:3–6. [Tatevosjan A. A., Tkachenko S. B., Potekaev N. N., Lukasheva N. N. Non-invasive evaluation of the efficiency of treatment for acne. *Jekspеrimenta'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2010;5:3–6. (In Russ.)]

Информация об авторах

Мария Николаевна Острецова* — врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова лечебного факультета, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: mostretsova@gmail.com

Елена Сергеевна Снарская — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова лечебного факультета, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Сергей Борисович Ткаченко — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Клинической физиологии и функциональной диагностики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doc4200@yandex.ru

Анастасия Сергеевна Алленова — врач-дерматовенеролог, младший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела иммунозависимых дерматозов Научно-технологического парка биомедицины, Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); e-mail: Erika-mma@yandex.ru

Information about the authors

Maria N. Ostretsova* — Dermatologist, Postgraduate Student, Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: mostretsova@gmail.com

Elena S. Snarskaya — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Skin and Venereal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Sergey B. Tkachenko — RAS Corresponding Member, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: doc4200@yandex.ru

Anastasia S. Allenova — Dermatologist, Junior Researcher, Research Department of Immune Dependent Dermatoses at the Science and Technology Park of biomedicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: Erika-mma@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы

Чернова Н. Г.*, Сеницына М. Н., Сидорова Ю. В., Соболева Н. П., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Звонков Е. Е.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Российская Федерация, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Введение. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, симптомами интоксикации и экстранодальными поражениями. Изменение кожных покровов — одно из наиболее частых экстранодальных проявлений заболевания. Макулопапулезная сыпь, наблюдающаяся приблизительно у половины больных АИТЛ, обычно предшествует появлению лимфаденопатии и является одним из первых проявлений заболевания. Значительно реже поражение кожи представлено другими кожными элементами. **Цель:** охарактеризовать спектр изменений кожных покровов у больных АИТЛ, установить соответствие между характером изменений кожи и гистологической картиной. **Материалы и методы.** В Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России с 2000 по 2017 г. наблюдалось 54 больных АИТЛ, соотношение м/ж — 30/24. Медиана возраста составила 61 (29–81) год. **Результаты.** Изменение кожных покровов наблюдали у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ, у мужчин в 18 (75 %), у женщин в 6 (25 %) случаях. Макулопапулезная сыпь наблюдалась у 22 (91,7 %) из 24 случаев больных. Морфологическое и молекулярное исследования биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи демонстрировали неспецифические реактивные изменения. У больных с макулопапулезной сыпью наблюдалось повышение уровня общего (поликлонального) IgE. Специфическое поражение кожи было выявлено в 8 (14,8 %) случаях и было представлено *livedo reticularis* в 3 случаях, очаговой гиперпигментацией кожи — в 2, эритродермией — в 1, опухолевидным образованием на коже левого века — в 1 и опухолевыми образованиями — в 1 случае. **Заключение.** Макулопапулезная сыпь, часто наблюдающаяся при АИТЛ, является реактивным процессом и не ассоциирована со специфическим поражением кожи. Специфическое поражение кожи при АИТЛ встречается значительно реже и может быть представлено различными кожными элементами. В некоторых случаях АИТЛ одновременно может наблюдаться изменение кожных покровов реактивного и опухолевого генеза.

Ключевые слова: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, поражение кожи, макулопапулезная сыпь, иммуноглобулин класса E, Т-клеточная клональность

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

Для цитирования: Чернова Н. Г., Сеницына М. Н., Сидорова Ю. В., Соболева Н. П., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Звонков Е. Е. Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Natalia G. Chernova*, Marina N. Sinitsyna, Yulia V. Sidorova, Natalia P. Soboleva, Andrey B. Sudarikov, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Evgeniy E. Zvonkov

National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Novy Zykovsky proezd, 4, Moscow, 125167, Russian Federation

Background: Angioimmunoblast T-cell lymphoma (AITL) is a rare T-cell lymphoproliferative disease that is accompanied by generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, intoxication symptoms and extranodal lesions. The extranodal manifestations of the disease frequently involve various skin changes. One of the first such manifestations is maculopapular rashes observed in about half of AITL patients and usually preceding the appearance of lymphadenopathy. Other forms of skin lesions accompany the disease considerably less frequently. **Aim:** To characterize the range of skin changes in patients suffering from AITL, to establish a correspondence between the nature of skin changes and their histological picture. **Materials and methods:** 54 AITL patients were being treated at the National Research Centre for Hematology from 2000 to 2017, with the male/female ratio being 30/24. The median age was 61 (29–81) years. **Results:** Changes in the skin were observed in 24 (44.4 %) of 54 AITL patients, out of whom 18 (75 %) and 6 (25 %) were male and female patients, respectively. Maculopapular rash was observed in 22 (91.7 %) out of 24 patients. The morphological and molecular investigations of skin biopsy specimens exhibiting maculopapular rash demonstrated nonspecific reactive changes. Patients with maculopapular rash demonstrated an increase in the level of total (polyclonal) IgE. Specific skin lesions detected in 8 (14.8 %) cases were represented by a 'livedo reticularis', focal skin hyperpigmentation, erythroderma, left eyelid tumour and tumour in 3, 2, 1, 1 and 1 cases, respectively. **Conclusion:** Maculopapular rash frequently observed in AITL patients is a reactive process not associated with a specific skin lesion. Specific skin lesions in AITL are much less common and can be represented by various forms. In some AITL cases, skin changes of the reactive and tumour nature can be simultaneously observed.

Keywords: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, skin lesions, maculopapular rash, class E immunoglobulin, T-cell clonality

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

For citation: Chernova N. G., Sinitsyna M. N., Sidorova Y. V., Soboleva N. P., Sudarikov A. B., Kovrigina A. M., Dvirnyk V. N., Zvonkov E. E. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-48-56>

Список сокращений

АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ИЛ — интерлейкин
 К-АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, сопровождающаяся изменением кожных покровов
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 Ig — иммуноглобулин
 TCRG — гамма-цепь Т-клеточного рецептора

Введение

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома — редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, частыми экстранодальными поражениями и симптомами интоксикации [1]. АИТЛ занимает второе место по частоте встречаемости среди зрелых НК/Т-клеточных лимфом [2, 3]. Мужчины и женщины болевают с одинаковой частотой преимущественно в возрасте 50–70 лет. В подавляющем большинстве случаев диагностируются поздние стадии заболевания [4, 5]. Диагноз устанавливают на основании гистологического исследования биоптата лимфатического узла. Отличительными морфологическими чертами АИТЛ являются сравнительно небольшое количество опухолевых клеток на фоне выраженного реактивного микроокружения, представленного эозинофилами, плазматическими клетками, гистиоцитами, мелкими лимфоидными клетками, иммунобластами [1, 6]. По данным литературы, в 70–90 % случаев В-клетки инфицированы вирусом Эпштейна — Барр [7]. Морфологическим субстратом АИТЛ являются фолликулярные Т-хелперы, с иммунофенотипом зрелых Т-клеток (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺), иммуногистохимическое исследование с применением специфических маркеров CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS, SAP позволяет верифицировать фолликулярные Т-хелперы [8–10]. АИТЛ характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, медиана общей выживаемости не превышает трех лет [1].

Поражение кожи с разной частотой встречается практически при всех видах гемобластозов и может иметь любую локализацию. Специфическое поражение кожи может предшествовать или развиваться одновременно с гемобластозом, а также наблюдаться при прогрессировании или рецидиве заболевания [11, 12]. Патогенез поражения кожи связывают с наличием на опухолевых клетках хемокиновых рецепторов (хоуминг-рецепторов), определяющих тропность к тому или иному органу. Например, при исследовании экспрессии хемокиновых рецепторов на бластных клетках периферической крови, костного мозга и кожи у детей с острым миелобластным лейкозом, протекающего с поражением кожи, было показано различие в экспрессии CCR5, CXCR4, CXCR7 и CXCR1. Наличие на поверхности опухолевых клеток этих молекул адгезии объясняет их тропность к коже [13].

Изменение кожных покровов — одно из наиболее частых экстранодальных проявлений АИТЛ, наблюдающееся примерно у половины больных [4, 5]. Макулопапулезная сыпь, сопровождающаяся кожным зудом, обычно предшествует лимфаденопатии и нередко является первым проявлением АИТЛ [14, 15]. Больные нередко связывают появившуюся макулопапулезную сыпь с приемом лекарственных препаратов. Отмена предполагаемого

аллергена и лечение антигистаминными препаратами зачастую не приводят к стабильному улучшению, кожные проявления рецидивируют [16].

Значительно реже кожные элементы при АИТЛ представлены бляшками, узелками, эрозиями и эритродермией [16–19]. В литературе описаны единичные случаи поражения кожи при АИТЛ в виде переходного акантолитического дерматоза, острого пустулеза, экземы, герпетического дерматита и уртикарной сыпи [16–19].

В нашей статье мы представили анализ клинико-морфологических данных больных АИТЛ, протекающей с вовлечением кожных покровов (К-АИТЛ).

Материалы и методы

Пациенты

В Национальном медицинском исследовательском центре гематологии Минздрава России с 2000 по 2016 г. наблюдались 54 больных АИТЛ. Соотношение м/ж — 30/24. Медиана возраста составила 61 (29–81) год. Изменение кожных покровов наблюдали у 24 больных АИТЛ. Клинико-лабораторная характеристика больных К-АИТЛ представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных
 Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients

Клинико-лабораторные параметры	Число больных	%
Всего	24	100
Медиана возраста	61 (29–81)	
Соотношение м/ж	18/6	
Стадия III–IV (Ann Arbor)	24	100
В-симптомы	24	100
Слабость	24	100
Лихорадка более 38 °С	19	79,2
Кожный зуд	22	91,7
Поражение костного мозга (морфологическое)	12	50,0
Поражение легких	20	83,3
Гепатомегалия	13	54,2
Спленомегалия	18 из 23	78,3
Повышение активности ЛДГ	22	91,7
Повышение активности ЩФ	5	20,8
Повышение концентрации глобулинов	12	50,0
Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л)	14	58,3
Тромбоцитопения (тромбоциты ниже 100 × 10 ⁹ /л)	5	20,8
Лейкопения (лейкоциты менее 4 × 10 ⁹ /л)	4	16,7
Лейкоцитоз (лейкоциты более 9 × 10 ⁹ /л)	10	41,7
Выявление плазматических клеток в периферической крови	5	20,8

Методы диагностики

Диагноз АИТЛ устанавливали согласно критериям классификации ВОЗ, 2017 г. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла с расширенной панелью моноклональных антител

(CD2, CD3ε, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD30, PD1, CXCL13, BCL 6, PAX-5, Ki67). Распространенность опухолевого процесса определяли согласно классификации Ann Arbor (1971), при выявлении поражения костного мозга и/или экстракранальных очагов устанавливали IV стадию заболевания.

Оценку Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора (TCRG). Для этого использовали метод ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 [20, 21] и последующий фрагментный анализ на секвенаторе ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems). Выявление точечной мутации гена RHOA (G17V) проводили с помощью количественной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени [22]. При наличии мутации гена RHOA (G17V) в лимфатическом узле, наблюдающейся приблизительно у 60 % больных АИТЛ, этим же методом исследовали биоптат кожи.

Уровень общего (поликлонального) иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови определяли методом кинетической нефелометрии (нефелометр Immage 800, Beckman Coulter, США).

Для верификации изменений кожи проводили морфологическое и молекулярно-генетическое (Т-клеточная клональность и мутация гена RHOA (G17V)) исследование образца кожи.

Результаты

Изменения кожных покровов наблюдали у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ, у 18 (75 %) мужчин, у 6 (25 %) женщин. Характеристика кожных поражений у больных К-АИТЛ представлена в табл. 2.

Макулопапулезная сыпь, проявляющаяся макулами и папулами красного цвета, слегка возвышающимися над поверхностью кожи, плотной консистенции размерами 3–5 мм была выявлена у 22 (91,7 %) из 24 больных (рис. 1 А, Б). Распространенность кожных элементов была различной, от единичных пятен и папул до тотального поражения кожных покровов. Макулопапулезная сыпь чаще всего располагалась на коже живота, спины, голеней, предплечий, оставляя нетронутыми естественные складки тела. Кожный зуд различной интенсивности наблюдался у 23 (95,8 %) из 24 больных. У 9 больных наблюдали иной характер поражения кожи: *livedo reticularis*, характеризующееся неравномерным цветом кожи за счет просвечивания сетки мелких сосудов — в 3, очаговая гиперпигментация — в 2, эритродермия с инфильтративными изменениями кожных покровов — в 1 случае, опухолевидное образование на коже левого века — в 1, множественные опухолевые образования небольшого размера на фоне неизменной кожи ягодичной области — в 1, геморрагическая сыпь — в 1 (рис. 1 В, Г, Д). У 4 больных (№ 7, 11, 16, 17) в дебюте заболевания было отмечено сочетание макулопапулезной сыпи с другими кожными элементами. В 3 случаях (№ 12, 13, 17) на разных этапах заболевания характер кожных высыпаний был различным. В 12 из 27 эпизодов кожных проявлений АИТЛ было выполнено исследование уровня общего IgE, его уровень составил от 37 до 11 400 кЕ/л ($N < 135$ кЕ/л). Повышение уровня общего IgE коррелировало с макулопапулезным поражением кожи. Биопсия кожи была выполнена у 11 больных АИТЛ, в 5 случаях очагов макулопапулезной сыпи, в 9 — других кожных элементов. У 3 больных биопсия кожи была выполнена дважды в связи с изменением характера кожных элементов.

Таблица 2. Характеристика кожных поражений у больных АИТЛ.
Table 2. Characteristics of skin lesions in patients suffering from AITL

№ больного	Пол/Возраст	Кожный зуд	Характер поражения кожи	Уровень общего Ig E, кЕ/л $N < 135$ кЕ/л
1	64/м*	+	Макулопапулезная сыпь	2290
2	41/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
3	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
4	38/ж	+	Макулопапулезная сыпь	436
5	65/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
6	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	216
7	64/ж*	+	Макулопапулезная сыпь / образование на верхнем веке	н/д
8	62/ж	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
9	64/м*	+	Макулопапулезная сыпь	1101
10	60/м	+	Макулопапулезная сыпь	393
11	56/м*	+	Макулопапулезная сыпь, опухолевые образования	н/д
12	58/м*	-	Участки гиперпигментации кожи	37
12**	58/м*	+	Макулопапулезная сыпь	3690
13	69/м*	-	<i>Livedo reticularis</i>	н/д
13**	69/м*	+	Макулопапулезная сыпь	282
14	62/м*	-	Гиперпигментация кожи в области голеностопных суставов	н/д
15	72/м*	+	Макулопапулезная сыпь	11400
16	72/м*	+	Макулопапулезная сыпь, <i>livedo reticularis</i>	н/д
17	50/ж*	+	Макулопапулезная сыпь, <i>livedo reticularis</i>	724
17.**	50/ж*	-	Геморрагическая сыпь	841
18	63/ж*	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
19	54/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
20	29/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
21	75/м	+	Макулопапулезная сыпь	н/д
22	41/м	+	Макулопапулезная сыпь	377
23	50/ж	+	Макулопапулезная сыпь	200
24	57/м*	+	Эритродермия, сухость кожных покровов	58

* — Отмечены пациенты, которым была проведена биопсия кожи; ** — отмечены пациенты с изменением характера кожных элементов при прогрессировании АИТЛ; н/д — нет данных; ж — женщины, м — мужчины.

* — patients who underwent a skin biopsy; ** — patients demonstrating skin changes under AITL progression; n/d — no data; f — female patients; m — male patients.

Данные морфологического и молекулярного методов исследования биоптатов кожи представлены в табл. 3. При морфологическом исследовании 5 биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи была выявлена картина неопухового дерматоза (рис. 2 А). В 8 случаях было выявлено специфическое поражение кожи (рис. 2 Б, В), в 1 случае была выявлена картина геморрагического васкулита.

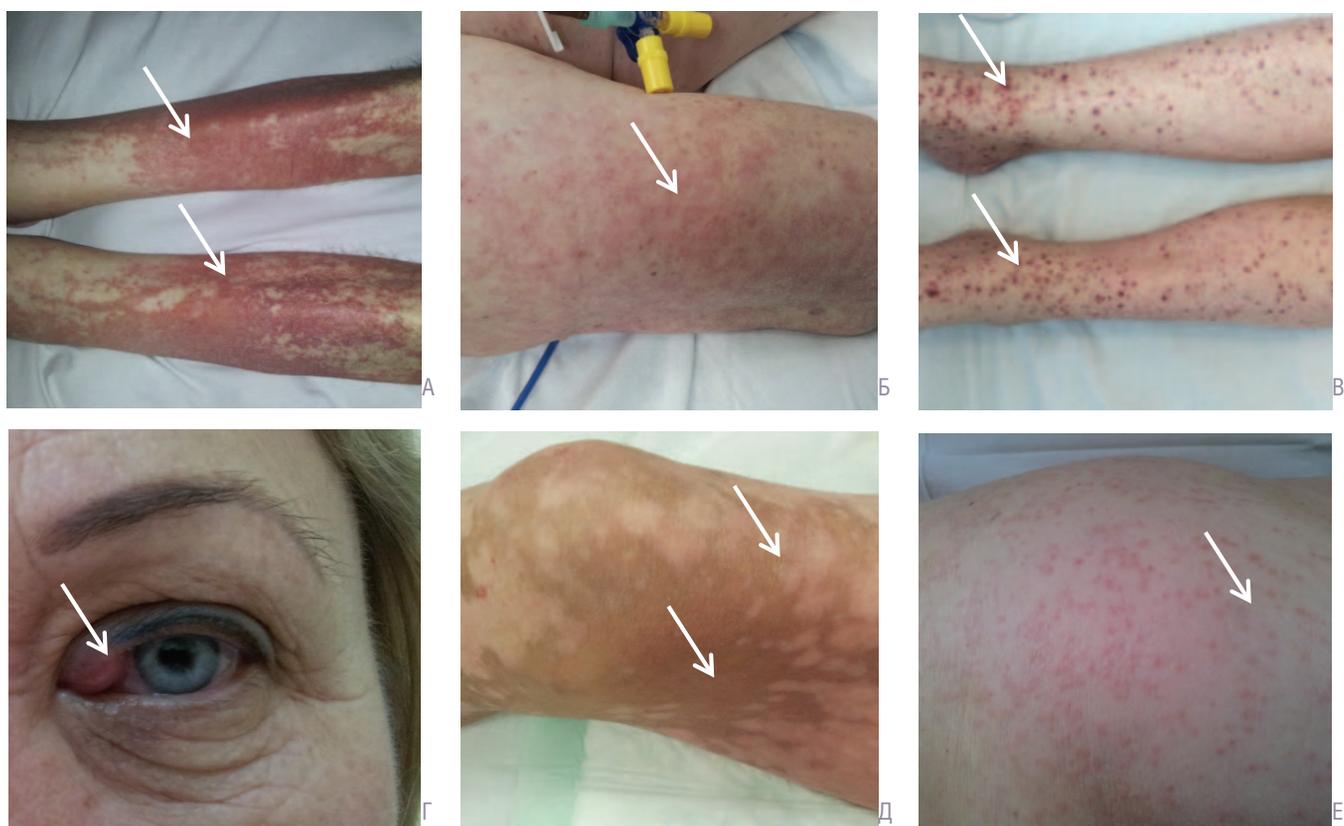


Рис. 1. Изменения кожных покровов у больных АИТЛ: А, Б — макулопапулезная сыпь на коже голеней и плеча; В — геморрагическая сыпь на коже голеней; Г — опухолевидное образование на коже левого века; Д — участки гиперпигментации кожи коленного сустава; Е — опухолевые образования на коже ягодичной области
 Fig. 1. Skin changes in patients suffering from AITL: А, Б — maculopapular rash on the skin of lower legs and shoulders; В — hemorrhagic rash on the skin of lower legs; Г — tumour on the left eye lid; Д — sites of hyperpigmentation on the skin of a knee joint; Е — tumours on the skin of the gluteal region

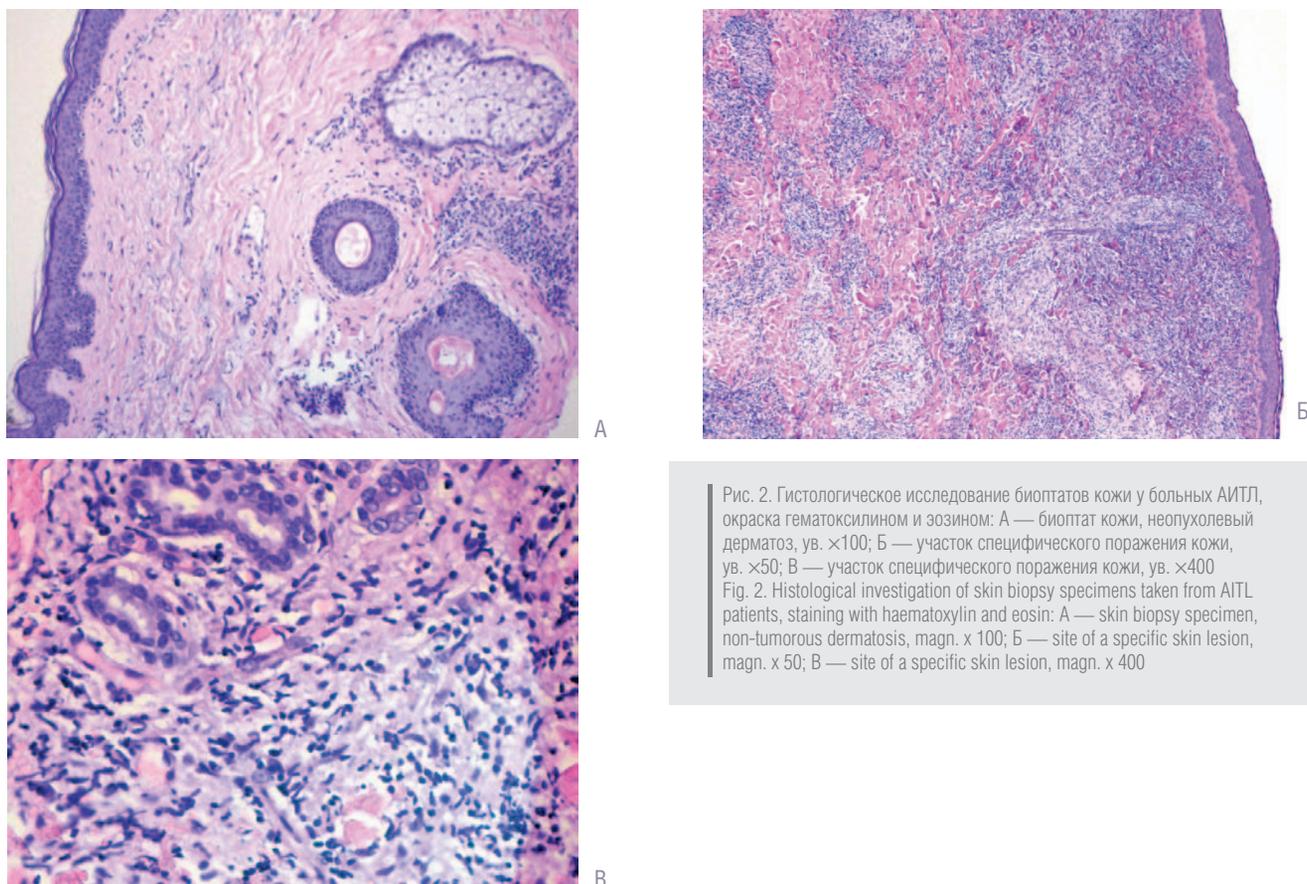


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптатов кожи у больных АИТЛ, окраска гематоксилином и эозином: А — биоптат кожи, неопухолевый дерматоз, ув. $\times 100$; Б — участок специфического поражения кожи, ув. $\times 50$; В — участок специфического поражения кожи, ув. $\times 400$
 Fig. 2. Histological investigation of skin biopsy specimens taken from AITL patients, staining with haematoxylin and eosin: А — skin biopsy specimen, non-tumorous dermatosis, magn. $\times 100$; Б — site of a specific skin lesion, magn. $\times 50$; В — site of a specific skin lesion, magn. $\times 400$

Таблица 3. Данные морфологического и молекулярного исследований биоптатов кожи у больных АИТЛ
Table 3. Data on the morphological and molecular investigations of skin biopsy specimens in AITL patients

№ пациента	Пол/Возраст	Исследуемый кожный элемент	TCRG биоптат кожи	% клеток с G17V RHOA в биоптате кожи	% клеток с G17V RHOA в биоптате лимфоузла	Гистологическое исследование	IgE, кЕ/л N < 135 кЕ/л
1	64/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG+	Не выявлено	8 %	Дерматит	2290
7**	64/ж	Образование на верхнем веке	TCRG+	н/д	Не выявлено	Специфическое поражение	н/д
9	64/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	н/д	Не выявлено	Дерматит	1101
11**	56/м	Опухолевое образование	TCRG-	н/д	Не выявлено	Специфическое поражение	н/д
12**	58/м	Гиперпигментация кожи	TCRG+	0,2 %	12 %	Специфическое поражение	37
12**	58/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	Не выявлено	12 %	Дерматит	3690
13**	69/м	Livedo reticularis	TCRG+	0,8 %	н/д***	Специфическое поражение	н/д
13**	69/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG-	Не выявлено	н/д***	Дерматит	282
14	62/м	Гиперпигментация кожи	TCRG+	1,7 %	21 %	Специфическое поражение	н/д
15	72/м	Макулопапулезная сыпь	TCRG+	Не выявлено	Не выявлено	Дерматит	11400
16**	72/м	Livedo reticularis	TCRG-	1 %	4 %	Специфическое поражение	н/д
17**	50/ж	Livedo reticularis	TCRG+	2 %	21 %	Специфическое поражение	724
17**	50/ж	Геморрагическая сыпь	TCRG-	Не выявлено	21 %	Васкулит	841
24	57/м	Эритродермия	TCRG+	14 %	40 %	Специфическое поражение	58

н/д — нет данных; ж — женщины, м — мужчины; * — отмечены пациенты, у которых длина клональных продуктов в коже и лимфоузле была различной; ** — отмечены пациенты с несколькими видами кожных элементов, *** — мутация G17V RHOA была выявлена в других тканях, исследование лимфоузла не проводилось.

н/д — no data; ж — female patients; м — male patients; * — patients in whom the clonal product length in the skin and lymph node were different; ** — patients demonstrating several skin manifestations; *** — the G17V RHOA mutation was detected in other tissues, lymph node examination was not performed.

Исследование Т-клеточной клональности было проведено во всех биоптатах кожи. В 6 случаях была выявлена клональность по реаранжировкам генов TCRG, совпадающая по длине пиков, с выявляемой в лимфоузле, в 2 случаях длина клональных продуктов в коже и лимфоузле была различной, это было расценено как реактивный процесс в коже. Мутация гена RHOA (G17V) в биоптатах кожи была выявлена у 6 (75 %) из 8 пациентов с мутацией гена RHOA (G17V) в лимфоузле или других тканях. Содержание клеток с мутацией гена RHOA (G17V) в коже составило от 0,2 до 14 %.

При сопоставлении данных морфологического и молекулярно-генетических методов исследования было замечено, что ни в одном биоптате элементов макулопапулезной сыпи не было выявлено клональных реаранжировок, наблюдаемых в лимфоузле, либо мутации гена RHOA (G17V). При морфологической картине специфического поражения кожи клональные реаранжировки были обнаружены в 6 (75 %) из 8 случаев, а мутация гена RHOA (G17V) — в 6 (100 %) из 6 RHOA (G17V) позитивных случаев АИТЛ.

Выявление клональных реаранжировок генов TCRG, совпадающих по длине с обнаруженными в лимфоузле, и/или мутации гена RHOA (G17V) указывают на специфическое поражение кожи и коррелируют с данными морфологического исследования (коэффициент Спирмена 0,81, $p < 0,005$).

У трех больных (№ 12, 13, 17) при прогрессировании заболевания изменялся характер кожных элементов. В дебюте заболевания поражение кожных покровов наблюдалось в виде очаговой гиперпигментации кожи, *livedo reticularis* и сочетания макулопапулезной сыпи с *livedo reticularis*. Морфологическое и молекулярное исследование этих биоптатов кожи верифицировали специфическое поражение кожи. При прогрессировании заболевания в 2 случаях (№ 12, 13) наблюдалось появление макулопапулезной сыпи практически на всей поверхности кожных покровов, а в 1 случае (№ 17) — геморрагической сыпи на нижних конечностях. У больных № 12, 13 с макулопапулезным поражением кожи отмечался кожный зуд и повышение уровня общего IgE. У больного № 17 появление геморрагической сыпи сопровождалось увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов до 154 ($N < 66$) УЕ и повышением активности ревматоидного фактора до 3000 ($N < 20$) МЕ/мл. Морфологическое и молекулярное исследование биоптатов кожи с элементами макулопапулезной и геморрагической сыпи не выявило признаков опухолевого поражения кожи.

У трех больных (№ 12, 13, 17) при прогрессировании заболевания изменялся характер кожных элементов. В дебюте заболевания поражение кожных покровов наблюдалось в виде очаговой гиперпигментации кожи, *livedo reticularis* и сочетания макулопапулезной сыпи с *livedo reticularis*. Морфологическое и молекулярное исследование этих биоптатов кожи верифицировали специфическое поражение кожи. При прогрессировании заболевания в 2 случаях (№ 12, 13) наблюдалось появление макулопапулезной сыпи практически на всей поверхности кожных покровов, а в 1 случае (№ 17) — геморрагической сыпи на нижних конечностях. У больных № 12, 13 с макулопапулезным поражением кожи отмечался кожный зуд и повышение уровня общего IgE. У больного № 17 появление геморрагической сыпи сопровождалось увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов до 154 ($N < 66$) УЕ и повышением активности ревматоидного фактора до 3000 ($N < 20$) МЕ/мл. Морфологическое и молекулярное исследование биоптатов кожи с элементами макулопапулезной и геморрагической сыпи не выявило признаков опухолевого поражения кожи.

Обсуждение

В нашей работе мы продемонстрировали спектр кожных проявлений АИТЛ. Изменения кожных покровов было отмечено у 24 (44,4 %) из 54 больных АИТЛ. Интересно, что изменение кожных покровов при АИТЛ чаще наблюдалось у мужчин, чем у женщин, в 75 и 25 % соответственно. Макулопапулезная сыпь была самым частым кожным проявлением АИТЛ и наблюдалась у 40,7 % больных. При морфологическом и молекулярном исследованиях биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи ни в одном из случаев не было получено данных за опухолевое поражение.

Патогенез макулопапулезной сыпи при АИТЛ остается до конца неясным. Выявленное нами сочетание поликлональной гипергаммаглобулинемии класса Е и макулопапулезной сыпи требует дальнейшего изучения. Возможно, появление макулопапулезной сыпи при АИТЛ обусловлено IgE-опосредованной иммунной реакцией. Как известно, выявляемая у большинства больных АИТЛ поликлональная гипергамма-глобулинемия, в том числе класса Е, является результатом характерного дисбаланса между Т- и В-клеточными звеньями иммунитета [4, 5]. Взаимодействии Fc-фрагментов (FcεRI и FcεRII) IgE с рецепторами на клетках Лангерганса приводят к активации последних. Секретция провоспалительных цитокинов активированными клетками Лангерганса вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности клеток сосудистого эндотелия, в частности Е-селектина. Взаимодействие кожного лимфоцитарного антигена, экспрессирующегося на Т-лимфоцитах под воздействием цитокинов ИЛ-12, ИЛ-6 и TGF-β, с Е-селектином эндотелия сосудов способствует экстравазации и инфильтрации кожи Т-лимфоцитами [4, 23].

В одном случае прогрессирование АИТЛ протекало под маской геморрагического васкулита, одним из проявлений которого было появление геморрагической сыпи на нижних конечностях. В лабораторных тестах отмечалось повышение уровня поликлональных Ig А, М, циркулирующих иммунных комплексов, активности ревматоидного фактора и появления криоглобулинов. Клиника геморрагического васкулита на фоне прогрессирования АИТЛ, по всей вероятности, была связана с тропностью продуцируемых в избыточном количестве иммуноглобулинов к антигенам сосудистого эндотелия.

Таким образом, изменения кожных покровов при АИТЛ реактивного генеза обусловлены особенностями патогенеза заболевания, могут быть ассоциированы с прогрессированием опухолевого процесса, но не являются признаком специфического поражения кожи.

Специфическое поражение кожи при АИТЛ было выявлено в 14,8 % случаев и было представлено различными кожными элементами. Морфологическое и молекулярное исследования образцов кожи подтвердили опухолевый генез поражения.

В 4 (7,4 %) из 54 случаев мы наблюдали сочетание реактивных и специфических изменений кожных покровов.

У 3 (5,6 %) больных мы наблюдали изменение характера кожных элементов в процессе течения заболевания.

При сопоставлении данных морфологического и молекулярного методов исследования выявлена их высокая корреляция (коэффициент Спирмена 0,81, $p < 0,005$), однако при небольшом количестве опухолевых клеток на светооптическом уровне признаки специфического поражения кожи могут отсутствовать, в связи с чем необходимо выполнение молекулярных методов.

В настоящее время прогностическое значение опухолевого поражения кожи при АИТЛ остается неясным. При некоторых неходжкинских лимфомах вторичное поражение кожи ассоциировано с агрессивным клиническим течением заболевания и является фактором неблагоприятного прогноза [24, 25]. В нашем исследовании повторное исследование биоптата кожи у больных № 12, 13, 17 с ее первоначальным специфическим поражением не выявило признаков опухолевого роста.

Появление изменений кожных покровов, как правило, является поводом для обращения к дерматологам и/или аллергологам. По данным литературы и нашему опыту, около 50 % больных обращаются к дерматологам по поводу макулопапулезной сыпи, имитирующей вирусную экзантему, токсикодермию или атопический дерматит [4, 5]. Макулопапулезная сыпь является неспецифическим симптомом и может быть проявлением инфекционных и аллергических заболеваний. Верификация диагноза АИТЛ на этапе макулопапулезной сыпи крайне затруднительна, морфологическое исследование биоптата кожи демонстрирует неспецифические изменения и отсутствие диагностических критериев АИТЛ [18]. Верификация диагноза происходит на основании исследования биоптата лимфатического узла, но уже при распространенном опухолевом процессе. Врачам первичного звена необходимо помнить о возможной кожной манифестации гемобластозов [23]. При неэффективности проводимой терапии и/или появлении симптомов интоксикации и/или лимфаденопатии необходимо проводить комплексное обследование для исключения иных заболеваний.

На рис. А продемонстрирован гистологический препарат биоптата кожи с реактивными изменениями. В ретикулярной дерме определяется скудная периваскулярная лимфоидная пролиферация из мелких клеток без признаков инфильтрации стенок кровеносных сосудов, дериватов кожи и эпидермиса.

На рис. Б, В представлено специфическое (опухолевое) поражение кожи при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме. При морфологическом исследовании во всех отделах дермы присутствует рыхлая инфильтрация, представленная лимфоидными клетками небольших размеров с наличием отдельных крупных клеток, гистиоцитами, эозинофильными гранулоцитами. Наблюдается инфильтрация лимфоидными клетками стенок мелких кровеносных сосудов и дериватов кожи. ■

Литература/References

1. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., Jaffe E. S., Pileri S. A., Stein H., et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC;2017:407–10.
2. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;1;26(25):4124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558
3. Виноградова Ю. Е., Луценко И. Н., Кременецкая А. М., Капланская И. Б., Самойлова Р. С., Шкловский-Корди Н. Е., Гилязитдинова Е. А., Губкин А. В., Джулакян У. Л., Марголин О. В., Марьин Д. С., Чернова Н. Г., Кравченко С. К. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН. Проблемы гематологии и переливания крови. 2005;4: 30–34. [Vinogradova Yu. E., Lutsenko I.N., Kremenetskaya A. M., Kaplanskaya I. B., Samoylova R. S., Shklovsky-Cordy N. E., Gilyazitdinova E. A., Gubkin A. V., Djulakyan U. L., Margolin O. V., Maryin D. S., Chernova N. G., Kravchenko S. K. Structure of T/NK-cell lymphatic tumors in the Hematology Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Problems of hematology and blood transfusion.* 2005;4:30–34.]
4. de Leval L., Gisselbrecht C., Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2009;148:673–89. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x
5. Чернова Н. Г., Виноградова Ю. Е., Сидорова Ю. В., Капланская И. Б., Гилязитдинова Е. А., Горенкова Л. Г., Марьин Д. С., Кременецкая А. М., Воробьев А. И., Кравченко С. К. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014.;7(1):57–62. [Chernova N. G., Vinogradova Yu. E., Sidorova Yu. V., Kaplanskaya I. B., Gilyazitdinova E. A., Gorenkova L. G., Mariin D. S., Kremenetska A. M., Vorobyov A. I., Kravchenko S. K. Long-term regimens of cytostatic therapy of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice.* 2014.;7(1):57–62.]
6. Willenbrock K., Renné C., Gaulard P., Hansmann M. L. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. *Virchows Arch.* 2005 Jan;446(1):15–20.
7. Weiss L. M., Jaffe E. S., Liu X. F., Chen Y. Y., Shibata D., Medeiros L. J. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood.* 1992;79:1789–95.
8. Dupuis J., Boye K., Martin N., Copie-Bergman C., Plonquet A., Fabiani B., Baglin A.C., Haioun C., Delfau-Larue M. H., Gaulard P. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:490–4.
9. Attygalle A, Al Jehani R., Diss T. C., Munson P., Liu H., Du M. Q., Isaacson P. G., Dogan A. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood.* 2002;99:627–33.
10. Yu H., Shahsafaei A., Dorfman D. Germinal-center T-helper cell markers PD-1 and CXCL13 are both expressed by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2009 Jan;131(1):33–41. DOI: 10.1309/AJCP62WRKERXPDR
11. Cho-Vega J. H., Medeiros L. J., Prieto V. G., Vega F. Leukemia cutis *Am J Clin Pathol.* 2008 Jan;129(1):130–42. DOI: 10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT
12. Чернова Н. Г., Синицына М. Н., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н. Поражение кожи при остром монобластном лейкозе (клиническое наблюдение). Вестник дерматологии и венерологии. 2017. №1.С 46-50. [Chernova N. G., Sinitsyna M. N., Dvirnyk V. N., Kovrigina A. M., Zvonkov E. E., Parovnikikova Ye. N. Skin lesion with acute monoblast leukemia (clinical observation). *Herald of dermatology and venereology.* 2017;1:46–50.]
13. Fajai C. M., Willemze A. J., Revesz T., et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: Differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55: 344–8. DOI: 10.1002/pbc.22500
14. Bernstein J. E., Soltani K., Lorincz A. L. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1:227–32.
15. Ковынев И. Б., Агеева Т. А., Обголец Ю. Н. Клинические маски периферических Т-клеточных лимфом: ангиоиммунобластная Т-клеточная неходжкинская лимфома. Сибирский научный медицинский журнал. 2011;31(2):108–111. [Kovynev I. B., Ageeva T. A., Obgolts Yu. N. Clinical masks of peripheral T-cell lymphomas: angioimmunoblast T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2011;31(2):108–111.]
16. Kang M., Bhatia N., Sauder A., Feurdean M. Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Mimicking Chronic Urticaria. *Case Rep Med.* 2016;2016:8753235. DOI: 10.1155/2016/8753235
17. Jayaraman A. G., Cassarino D., Advani R., Kim Y. H., Tsai E., Kohler S. Cutaneous involvement by angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a unique histologic presentation, mimicking an infectious etiology. *J Cutan Pathol.* 2006 Sep;33(2):6–11.
18. Botros N., Cerroni L., Shawwa A., Green P. J., Greer W., Pasternak S., Walsh N. M. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: clinical and pathological characteristics. *Am J Dermatopathol.* 2015 Apr;37(4):274-83. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000144
19. Martel P., Laroche L., Courville P., Larroche C., Wechsler J., Lenormand B., Delfau M. H., Bodemer C., Bagot M., Joly P. Cutaneous involvement in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: a clinical, immunohistological, and molecular analysis. *Archives of Dermatology.* 2000;136:881–6.
20. Dongen J. J., Langerak A. W., Bruggemann M., Evans P. A., Hummel M., Lavender F. L., Delabesse E., Davi F., Schuurin E., Garcia-Sanz R., Krieken J. H., Droese J., Gonzalez D., Bastard C., White H. E., Spaargaren M., Gonzalez M., Parreira A., Smith J. L., Morgan G. J., Kneba M., Macintyre E. A. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003.
21. Сидорова Ю. В., Чернова Н. Г., Рыжикова Н. В., Смирнова С. Ю., Синицына М. Н., Виноградова Ю. Е., Джулакян У. Л., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Судариков А. Б. Клональные реаранжировки и опухолевые клоны при периферической Т-клеточной лимфоме. *Acta Naturae.* 2015;7:3(26):130–140. [Sidorova Yu. V., Chernova N. G., Ryzhikova N. V., Smirnova S. Yu., Sinitsyna M. N., Vinogradova Yu. E., Djulakyan U. L., Kovrigina A. M., Zvonkov E. E., Sudarikov A. B. Clonal rearrangements and tumor clones in peripheral T-cell lymphoma. *Acta Naturae.* 2015;7:3(26):130–140.]
22. Nakamoto-Matsubara R., Sakata-Yanagimoto M., Enami T., Yoshida K., Yanagimoto S., Shiozawa Y., Nanmoku T., Satomi K., Muto H., Obara N., Kato T., Kurita N., Yokoyama Y., Izutsu K., Ota Y., Sanada M., Shimizu S., Komeno T., Sato Y., Ito T., Kitabayashi I., Takeuchi K., Nakamura N., Ogawa S., Chiba S. Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One.* 2014 Oct 13; 9(10):e109714. DOI: 10.1371/journal.pone.0109714
23. Воробьев А. И., Воробьев И. А., Грецов Е. М., Кременецкая А. М., Корнева Е. П., Магомедова А. У. Харазивили Д. В., Худолева О. А., Чернова Н. Г. Вопросы теоретической гематологии. Терапевтический архив. 2003;75(9):22–29. [Vorobyev A.I., Vorobyev I. A., Gretsov E. M., Kremenetsky A. M., Korneva E. P., Magomedova A. U., Kharazishvili D. V., Khudoleva O. A., Chernova N. G. Questions of theoretical hematology. *Therapeutic archive.* 2003;75(9):22–29.]
24. Lee W. J., Won K. H., Won C. H., Chang S. E., Choi J. H., Moon K. C., Park C. S., Huh J., Suh C., Lee M. W. Secondary Cutaneous

Diffuse Large B-cell Lymphoma has a Higher International Prognostic Index Score and Worse Prognosis Than Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type
Acta Derm Venereol. 2016 Feb;96(2):245–50. DOI: 10.2340/00015555-2139

25. Reich A., Wróbel G., Kazanowska B., Maldyk J., Bubala H., Dluzniewska A., Stefaniak J., Stefanska K., Stolarska M. Skin involvement in highly malignant non-Hodgkin lymphomas of childhood and adolescence. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2006 Dec;15(4):158–68.

Информация об авторах

Наталья Геннадьевна Чернова* — к.м.н., научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ngchernova@mail.ru

Марина Николаевна Синицына — научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: msini@mail.ru

Юлия Владимировна Сидорова — к.м.н., старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: iouliavl@rambler.ru

Наталья Павловна Соболева — врач клинической лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nsoboleva@list.ru

Андрей Борисович Судариков — д.б.н., заведующий лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dusha@blood.ru

Алла Михайловна Ковригина — д.б.н., заведующая лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Валентина Николаевна Двирнык — к.м.н., д.б.н., заведующая лабораторией Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vdvirnyk@mail.ru

Евгений Евгеньевич Звонков — д.м.н., заведующий отделением Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dr.zvonkov@gmail.com

Information about the authors

Natalia G. Chernova* — Cand. Sci. (Medicine), researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: ngchernova@mail.ru

Marina N. Sinitsyna — researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: msini@mail.ru

Yulia V. Sidorova — Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of Medical Science, researcher of National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: iouliavl@rambler.ru

Natalia P. Soboleva — Clinical Laboratory Scientist, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: nsoboleva@list.ru

Andrey B. Sudarikov — Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: dusha@blood.ru

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

Valentina N. Dvirnyk — Cand. Sci. (Medicine), Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: vdvirnyk@mail.ru

Evgeniy E. Zvonkov — Dr. Sci. (Medicine), Departmental Head, National Research Center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: dr.zvonkov@gmail.com

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-57-62>

Норвежская чесотка у больного острым лимфобластным лейкозом

Кошкин С. В.^{1*}, Евсеева А. Л.¹, Чермных Т. В.¹, Минаева Н. В.², Зайцева Г. А.²

¹ Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства 610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72

Описан случай норвежской чесотки у пациента 19 лет с поражением волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей, протекавшей на фоне острого лимфобластного лейкоза. Получен хороший эффект от проведения этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии в комплексе со специфическим лечением основного заболевания.

Ключевые слова: **норвежская чесотка, корковая чесотка**

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

Для цитирования: Кошкин С. В., Евсеева А. Л., Чермных Т. В., Минаева Н. В., Зайцева Г. А. Норвежская чесотка у больного острым лимфобластным лейкозом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):57–62. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-57-62>

A clinical case of Norwegian scabies in a patient with acute lymphoblastic leukaemia

Sergey V. Koshkin^{1*}, Anna L. Evseeva¹, Tatiana V. Chermnykh¹, Natalia V. Minaeva², Galina A. Zaitseva²

¹ Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
K. Marx str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency
Krasnoarmeyskaya str., 72, Kirov, 610027, Russian Federation

A case of Norwegian scabies is described in a patient of 19 years with a lesion of the scalp, face, trunk, upper and lower extremities that occurred against the background of acute lymphoblastic leukemia. A good effect was obtained from conducting etiologic, pathogenetic and symptomatic therapy in combination with specific treatment of the underlying disease.

Keywords: **Norwegian scabies, crusted scabies**

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

For citation: Koshkin S. V., Evseeva A. L., Chermnykh T. V., Minaeva N. V., Zaitseva G. A. A clinical case of Norwegian scabies in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):57–62. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-57-62>

■ Чесотка — контагиозное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei hominis*.

Норвежская чесотка (корковая чесотка, крустозная чесотка) — акариоз, характеризующийся неблагоприятным течением и возникающий на фоне тяжелого иммунодефицита (у ВИЧ-инфицированных, пораженных Т-лимфотропным вирусом человека, страдающих злокачественными новообразованиями, получающих иммуносупрессивную терапию, а также больных с болезнью Дауна, сенильной деменцией и слабоумием) [1–5]. Впервые данная форма чесотки была описана в 1847 г. в Норвегии у больного лепрой (Воеск С. W., Danielssen D. C.). Заболевание встречается достаточно редко. В настоящее время описано более сотни случаев.

При норвежской чесотке количество клещей исчисляется тысячами, чему способствует наличие хронических инфекций, а также длительный прием кортикостероидных и цитостатических препаратов [1–4]. Основными симптомами являются массивные корки, полиморфные высыпания и эритродермия, возможно повышение температуры тела. Как правило, процесс осложняется вторичной пиодермией и лимфаденитом. Субъективно на первый план выходит болезненность кожных покровов, зуд незначителен [1, 6, 7, 12]. Норвежская чесотка крайне контагиозна, нередко пациенты с нераспознанной норвежской чесоткой становятся причиной эпидемий чесотки в стационарных отделениях больниц, социальных учреждениях престарелых, психоневрологических интернатах и др., у контактных лиц развивается типичная чесотка. В запущенных случаях и отсутствии адекватного и своевременного лечения возможна генерализация инфекции и смерть больного вследствие нарастания интоксикации [8–12].

В настоящем сообщении представлен клинический случай норвежской чесотки с выраженными клиническими проявлениями на фоне острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ).

Пациент Л., 1990 года рождения, находился на лечении в клинике ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА» в 2009 г. с диагнозом: острый лимфобластный лейкоз Т-клеточный вариант (Т1, проТ-тип), первый острый период, сепсис (*St. epidermidis*). Грибковая пневмония. Энтеропатия. Хронический вирусный гепатит С. *Norwegian scabies*.

При поступлении предъявлял жалобы на распространенные высыпания на коже, сопровождающиеся умеренным зудом. Считает себя больным с июля 2009 г., когда на основании жалоб, клинической картины и обнаружения клещей в нативном препарате соскоба с кожи был выставлен диагноз: чесотка. Проведено лечение акарицидными препаратами (бензилбензоат 20%-ная эмульсия по схеме). В то же время чесоткой болели отец и бабушка пациента (также пролечены).

Первая госпитализация в КНИИГиПК с 23.09 по 06.11.2009. Установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз Т-клеточный вариант (Т1, проТ-тип) на основании: 1) миелограммы: гиперклеточный костный мозг, 82,2%-ная инфильтрация лимфобластами; 2) проточной цитофлуорометрии: бластные клетки соответствуют проТ-клеточному Т1-варианту ОЛЛ с коэкспрессией миелоидно-ассоциированного антигена CD117.

В гемограмме при поступлении: Нb — 92 г/л, Eг — $2,62 \times 10^{12}$, лейкоцитов — $28,2 \times 10^3$, тромбоцитов — 100×10^3 (бластов — 52 %). По УЗИ брюшной полости вы-

явлено увеличение забрюшинных лимфатических узлов до 13–14 мм и спленомегалия 131–144 мм. Поражение ликвора не выявлено.

Больному была проведена 36-дневная индукция ремиссии по протоколу ОЛЛ МБ-2008. На фоне лечения на 15-й день лимфобласты исчезли из к/м. На 36-й день терапии в миелограмме определена ремиссия заболевания. По данным УЗИ брюшной полости отмечалась только незначительная гепатомегалия и диффузные изменения печени. Но в динамике отмечалось нарастание интенсивности папулезной сыпи с распространением ее на область паха, брюшную стенку и верхние и нижние конечности.

Повторная госпитализация с 10.11.2009 по 04.12.2009 для продолжения терапии. Жалобы на слабый кожный зуд, папулезные высыпания, местами сливающиеся. По результатам биопсии кожи от 10.11.2009 (материал для исследования взят путем иссечения кожного участка с элементами высыпания в области передней брюшной стенки справа; в препарате участка кожи в дерме вокруг части капилляров определяется лимфоидная инфильтрация клетками, крайне подозрительными на лейкоэмические. Плотность периваскулярной инфильтрации различная. Необходимо провести иммуногистохимическое исследование для уточнения характера поражения кожи, исключить специфическое поражение за счет осложнения заболевания.

Во время пребывания в стационаре отмечается усиление интенсивности экзантемы, появление шелушения от 16.11.2009. Переведен в 4-е (реанимационное) отделение КНИИГиПК 20.11.2009 в тяжелом состоянии. К 30.11.2009 свежие элементы сыпи не появляются, существующие бледнеют, сохраняются преимущественно на коже живота. При осмотре от 03.12.2009: кожные покровы очищаются медленно, на бедрах, в паху, кистях рук сыпь сливная — корки.

При выписке 04.12.2009: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски, специфическая сыпь.

При последней госпитализации в КНИИГиПК от 07.12.2009 состояние тяжелое, на коже живота, паховой области, верхних и нижних конечностей сливные синюшные папулезные элементы, шелушение, серозные корки.

При осмотре дерматологом от 11.12.2009 выставлен диагноз: уточненный дерматит. Назначено наружное лечение (краска Кастеллиани, 0,5%-ная салициловая мазь, сульфодекортен).

На фоне назначенного лечения положительной динамики не наблюдалось, отмечалось сохранение зуда, усиление высыпаний на кожных покровах.

16.12.2009 консультирован заведующим кафедрой дерматовенерологии Кировской ГМА. При осмотре: патологический кожный процесс распространенный, симметричный, островоспалительного характера, локализуется по всему кожному покрову, включая лицо, волосистую часть головы, уши, кисти и стопы. Состояние эритродермии. Кожные покровы отечны, умеренно инфильтрированы, гиперемированы. На фоне гиперемии и инфильтрации в области кистей определялись множественные сливные папулезные элементы, местами покрытые грязно-серыми корками, плотно сцепленные с кожными покровами, множественные трещины, расположенные преимущественно в местах физиологических складок (рис. 1–2). Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп без патологических изменений. В области волосистой части головы — множе-



Рис. 1. Эритродермия. Множественные грязно-серые корки. Трещины: А — поражение кожи туловища; Б — поражение кожи нижних конечностей)
 Fig. 1. Erythroderma. Multiple dirty-grey crusts. Skin fissures: А — skin lesion on the trunk; Б — skin lesion on the lower limbs



А

Б

Б

Рис. 2. Множественные грязно-серые корки. Трещины: А — поражение кожи бедра; Б — поражение кисти правой руки; В — поражение ладони правой руки
 Fig. 2. Multiple dirty-grey crusts. Skin fissures: А — skin lesion on the thigh; Б — skin lesion on the right hand; В — skin lesion on the right-hand palm

ственные гнойные корки, эксфолиации. Патологический процесс сопровождался резким, неприятным, «кислым» запахом. Отмечалась полиаденопатия. С учетом жалоб, анамнеза и клинической картины выставлен предварительный диагноз: норвежская чесотка. Рекомендовано микроскопическое исследование нативного препарата соскоба с кожи с целью подтверждения диагноза, биопсия участка кожи с высыпаниями.

Патологоанатомическое исследование от 16.12.2009: в готовом препарате и препаратах, изготовленных из двух парафиновых блоков, кусочки кожи с гиперкератозом, фокусами паракератоза, акантозом, фокусами вакуольной дистрофии базальных кератиноцитов. В одном из срезов к эпидермису прилежит инородное тело, напоминающее структуру самки клеща. В верхних и средних отделах дермы имеется рыхлая периваскулярная мелкоклеточная лимфоидная инфильтрация с примесью плазмочитов, гистиоцитов. Элементов опухолевого роста (лейкемида) не обнаружено.

17.12.2009 при повторном осмотре заведующим кафедрой дерматовенерологии Кировской ГМА выставлен клинический диагноз: норвежская чесотка на основании обнаружения в препаратах чесоточных клещей, яиц и личинок. Назначена наружная терапия: раствор колларгола 3 % на трещины, мазь, содержащая бетаметазон и гентамицин, на кожные покровы шеи, туловища и конечностей; спрей, содержащий эсбиол и пиперонилбутоксид.

На фоне основного заболевания (ОЛЛ) состояние пациента остается тяжелым, сохраняется умеренный зуд, болезненность кожи при нанесении местного лечения. Тем не менее наблюдается постепенное отслаивание корок с образованием эрозивных поверхностей, медленная эпителизация трещин. Наружное лечение продолжено.

При осмотре дерматологом от 25.12.2009 жалоб на зуд не предъявляет, кожные покровы гиперемированы, наблюдаются эрозии в стадии эпителизации, единичные корки на коже бедер, тонкие, хорошо отделяемые при механическом воздействии. Назначена местная терапия: 0,5%-ная салициловая мазь на корки, топическая ГКС, эмоленты.

02.01.2010 у пациента появились жалобы на незначительный кожный зуд. При осмотре дерматологом наблю-

дается распространенное шелушение, сухость кожных покровов, корочки, единичные эрозии, распространенная гиперпигментация. Установлен диагноз: постскабиозный дерматит. Местное лечение топическими ГКС продолжено, в качестве системной терапии назначены антигистаминные препараты.

Пациент Л. был выписан 05.01.2010 из стационара. Показатели кроветворения восстановились. Общее состояние удовлетворительное. При выписке рекомендовано в том числе диспансерное наблюдение у дерматолога по месту жительства.

Обсуждение

Норвежская чесотка встречается редко, заподозрить ее сложно, так как зачастую данная форма развивается на фоне других заболеваний, в том числе и дерматозов, сходных по клиническим проявлениям. Подтвердить диагноз достаточно просто: при микроскопическом исследовании корок и кожных чешуек обнаруживают чесоточных клещей в огромном количестве [13–17]. Учитывая вышесказанное, данная форма наиболее контагиозна, заражение происходит как при непосредственном контакте, так и через предметы обихода, одежду.

Заключение

На основании всего вышесказанного и литературных данных можно констатировать рост доли редких клинических форм чесотки, в частности норвежской [14, 15].

Недостаточное знание врачами-дерматовенерологами клинических проявлений этого дерматоза, отсутствие настороженности часто приводят к диагностическим ошибкам. При этом заболевание может протекать многие годы, а пациент с данной формой паразитоза становится источником, вокруг которого регулярно формируются новые очаги заболевания [13]. С целью предупреждения ошибок в диагностике и дальнейшего распространения чесотки необходимо повышать квалификацию врачей в вопросах клиники, диагностики и профилактики всех форм чесотки, не только норвежской, но и так называемой чесотки «чистоплотных» («инкогноито»), что особенно актуально для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, косметологов. ■

Литература/References

1. Адашкевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. Второе издание. Москва. Медицинская литература 2009;672. [Adaskevich V. P., Kozin V. M. Skin and venereal diseases. The second edition. Moskva: Meditsinskaya literature, 2009:672.]
2. Giriya Subramaniam, Karthikeyan Kaliaperuma, Jeyakumari Duraipandian, Gopal Rengasamy Norwegian scabies in a malnourished young adult: a case report. J Infect Dev Ctries. 2010;4(5):349–51.
3. Binic I., Jankovic A., Jovanovic D., Crusted M. L. (Norwegian) Scabies Following Systemic and Topical Corticosteroid Therapy. J Korean Med Sci. 2010;25:188–91.
4. Towersey L, Cunha M. X., Feldman C. A., et al. Dermoscopy of Norwegian scabies in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. An Bras Dermatol. 2010; 85(2):221–3.

5. Perna A. G., Bell K., Rosen T. Localised genital Norwegian scabies in an AIDS patient. SexTransm Infect. 2004;80:1: 72–3.
6. Соколова Т.В. Чесотка. Новое в этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике (лекция). Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2001;(1):27–39. [Sokolova T. V. Scabies. New in etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Ros J Skin and Venereal Diseases 2001;(1):27–39.]
7. Кубанова А. А. Клинические рекомендации по дерматовенерологии для врачей. Москва, 2015:601–602. [Kubanova A. A. Clinical recommendations for dermatovenereology for doctors. Moscow: 2015:601–602.]
8. Yelamos O., Mir-Bonafe J. F., Lopez-Ferrer A., Garcia-Muret M. P., Alegre M., Puig L. Crusted (Norwegian) scabies: an under-recognized infesta-

tion characterized by an atypical presentation and delayed diagnosis. Letter to the Editor. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014.

9. Maghrabi M. M., Lum Sh., Joba A. T., Meier M. J., Holmbeck R. J., Kennedy K. Norwegian Crusted Scabies: An Unusual Case Presentation. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. 2014;53:62–66.

10. Пискалова Т. П. Случай норвежской чесотки у больной хроническим лимфолейкозом. *Рос журн кожн и вен бол*. 2007;(2):50–52. [Pisklova T. P. The case of Norwegian scabies in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Ros J Skin and Venereal Diseases* 2007;(2):50–52.]

11. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение норвежской чесотки. Презентация случаев. *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2015;(2):55–61. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V. Modern view of the clinic, diagnosis and treatment of Norwegian scabies. Presentation of cases. *Immunopatol Allergol Infectol*. 2015;(2):55–61.]

12. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В., Бояринцева Г. Г., Иутинский Э. М. Случай норвежской (корковой) чесотки. *Пермский медицинский журнал*. 2010;(5):102–105. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V., Boyarintseva G. G., Iutinskiy E. M. A case of Norwegian (crusted) scabies. *Perm Med Journal*. 2010;(5):102–105.]

13. Сырнева Т. А., Корюкина Е. Б. Норвежская чесотка: современные клинические особенности, методы терапии и профилактики. *Клиническая дерматология и венерология* 2012;(2). [Syrneva T. A., Koryukina E. B. Norway itch: current clinical features, methods of therapy and prophylaxis. *Klin dermatol venerol*. 2012;(2).]

14. Соколова Т. В., Малярчук А. П., Адашкевич В. П., Лопатина Ю. В. Скабиозная эритродермия — новый клинический вариант чесотки. *Вестник ВГМУ*. 2014;13(4):90–101. [Sokolova T. V., Malyarchuk A. P., Adaskevich V. P., Lopatina Yu. V. Scabious erythroderma — a new clinical version of scabies. *Vestnik VGMU*. 2014;13(4):90–101.]

15. Кунгуров Н. В., Сырнева Т. А., Корюкина Е. Б. Атипичные и редкие формы чесотки. *Вестн дерматол и венерол*. 2009;(1):75–81. [Kungurov N. V., Syrneva T. A., Koryukina E. B. Atypical and rare forms of scabies. *Vestn dermatol venerol*. 2009;(1):75–81.]

16. Соколова Т. В., Малярчук А. П. Все ли вы знаете о чесотке? Леч врач. 2009;(6):56–60. [Sokolova T. V., Malyarchuk A. P. Do you know everything about scabies? *Lech vrach*. 2009;(6):56–60.]

17. Walter B., Heukelback J., Fengler G., et al. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol*. 2011;147:468–73.

Информация об авторах

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

Анна Леонидовна Евсева — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Татьяна Валентиновна Черных — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наталья Викторовна Минаева — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства

Галина Алексеевна Зайцева — д.м.н., профессор, руководитель научного направления Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства

Information about the authors

Sergey V. Koshkin* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Anna L. Evseva — Research Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Tatiana V. Chernykh — Research Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Natalia V. Minaeva — Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Medical Work, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency

Galina A. Zaitseva — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Research Department, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-63-68>

Гистиоцитоз X: верификация диагноза

Старостенко В. В., Анисимова Л. А., Сидоренко О. А., Опруженкова Е. П.*

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Описан клинический случай гистиоцитоза X, редко встречающегося в практике врача-дерматовенеролога, отображены патогномичные клинические симптомы данного дерматоза, в том числе поражения кожи, которые встречаются в 50–80 % случаев всех форм. Приведена современная классификация гистиоцитозов, патогенетические механизмы развития и клиника гистиоцитоза X. Особое внимание уделено методам диагностики, подчеркнута необходимость взаимодействия узких специалистов (дерматовенерологов, гематологов-онкологов, пульмонологов).

Ключевые слова: **гистиоцитозы, полиорганная патология при гистиоцитозе X, современные методы диагностики**

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

Для цитирования: Старостенко В. В., Анисимова Л. А., Сидоренко О. А., Опруженкова Е. П. Гистиоцитоз X: верификация диагноза. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):63–68. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-63-68>

Hystyocytosis X: verification of diagnosis

Vyacheslav V. Starostenko, Lyudmila A. Anisimova, Olga A. Sidorenko, Evgeniya P. Opruzhenkova*

Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
per. Nakhchivansky, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

A clinical case of histiocytosis X, rarely found in the practice of a dermatovenereologist, is described, the pathognomonic clinical symptoms of this dermatosis, including skin lesions, that occur in 50 to 80 % of cases of all forms are displayed. The modern classification of histiocytosis, pathogenetic mechanisms of development and clinic of histiocytosis X are given. Particular attention is paid to diagnostic methods, the necessity of interaction of narrow specialists (dermatovenerologists, hematologists, oncologists, pulmonologists) is underlined.

Keywords: histiocytosis, multi-organ pathology in histiocytosis X, modern diagnostic methods

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

For citation: Starostenko V. V., Anisimova L. A., Sidorenko O. A., Opruzhenkova E. P. Hystyocytosis X: verification of diagnosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(2):63–68. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-63-68>

■ Гистиоцитозы — группа гетерогенных заболеваний, в этиологии которых имеет значение пролиферация клеток, относящихся к моноцитарно-макрофагальной системе и дендритических, в том числе клеток Лангерганса [1, 2].

Данная патология объединяет разнообразные патологические процессы — от системных, быстро приводящих к гибели, до единичных доброкачественных очаговых гранулем [1–3]. Ни одна из существующих классификаций не нашла полного признания клиницистов. Согласно классификации Общества гистиоцитоза данную патологию подразделяют на три класса [3].

- **Класс I:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса (реактивные гистиоцитозы, при которых преобладающим фенотипом являются клетки Лангерганса (CD 1a⁺, S 100⁺, CD 207⁺). Дальнейшее подразделение ГКЛ ориентирует на пораженные органы.

- **Класс II:** гистиоцитозы без участия клеток Лангерганса.

- **Класс IIa:** гистиоцитозы из дермальных дендроцитов (реактивные гистиоцитозы, при которых преобладающим фенотипом является дермальный дендроцит (CD 68⁺, фактор XIIIa⁺). Типичный представитель этой группы заболеваний — ювенильная ксантогранулема.

- **Класс IIb:** другие гистиоцитозы (реактивные гистиоцитозы — гетерогенная группа заболеваний, при которых не доминируют ни клетки Лангерганса, ни дермальные дендроциты).

- **Класс III:** злокачественные гистиоцитозы (моноцитарная лейкемия, злокачественный моноцитоз, который может исходить из мононуклеарных фагоцитов, дендритных клеток или клеток Лангерганса и гистиоцитарная лимфома, которая также может происходить от одной из вышеназванных клеточных линий).

Среди этиологических и патогенетических факторов лангерганс-клеточного гистиоцитоза (ГКЛ) дискутируется роль генетической предрасположенности к заболеванию, исследуется значение экзогенных провоцирующих факторов, среди которых предполагается роль вирусов герпеса типа 6, цитомегаловируса, аденовируса, парвовируса и вируса Эпштейна — Барр, однако причинная роль в возникновении заболевания не доказана ни для одного из них [4–6]. Существуют факты в пользу клонального неопластического происхождения ЛКГ, кроме того, предполагают, что ЛКГ может рассматриваться как «заболевание миелоидных дендритных стволовых клеток» [2, 3].

ГКЛ встречается в любом возрасте, однако обычно болеют дети от одного года до трех лет, вплоть до новорожденных [4]. Заболеваемость ГКЛ по международным оценкам составляет 4,0–5,4 случаев на 1 миллион человек с соотношением мужчин и женщин 2:1 [2–4]. Классически ГКЛ подразделяется на болезнь Леттера — Сиве, протекающую остро, наиболее агрессивно, с поражением внутренних органов и без лечения заканчивающуюся летально; болезнь Хенда — Шюллера — Кристиана, являющаяся хронической прогрессирующей мультифокальной формой (с дефектами костей, чаще черепа, диабетом и экзофтальмом); болезнь Хашимото — Притацкера, самоизлечивающийся вариант ГКЛ (и у детей, и у взрослых гранулема кожи и костей доброкачественного и хронического течения) [2, 3, 7, 8]. В практике дерматолога чаще встречаются реактивные ГКЛ, представленные изолированной эозинофильной гранулемой и врожденным самопроизвольно излечивающимся гистиоцитозом. Однако и при этой патологии клетки Лангерганса облада-

ют злокачественным потенциалом. Из неопластических злокачественных ГКЛ поражение кожи возникает при гистиоцитозе X.

Для клинической картины ГКЛ характерно опухолевидное скопление клеток Лангерганса в коже, слизистых оболочках, костях и внутренних органах [9, 10]. Заболевание проявляется в виде локализованных и диссеминированных форм. Поражение кожи встречается в 50–80 % случаев всех форм ГКЛ, в 10 % случаев, а у новорожденных — в 33–37 %, поражение кожи является единственным проявлением заболевания [11].

Кожные поражения разнообразны, преимущественно возникают на волосистой части головы, в крупных складках и на туловище [1–3, 12]. Типичны высыпания в виде слегка возвышающихся прозрачных папул, 1–2 мм в диаметре, желтовато-розового цвета, но могут возникать и везикулы и пустулы. Очаги поражения часто шелушатся, покрываются коричневыми корками и изъязвляются, имеют склонность к слиянию в области головы и складок, напоминая себорейный дерматит. После разрешения корок могут оставаться атрофичные белесоватые рубцы. Возможно поражение слизистых, обычно в области ротового отверстия, десен, ануса и гениталий в виде изъязвленных узелков и язв.

Сопутствующие проявления включают в 80 % случаев поражение костей, чаще головы, особенно в височно-теменной области, нижней челюсти, сосцевидного отростка, когда инфильтраты ведут к формированию очагов остеолитиза. Поражение костей глазницы приводит к экзофтальму. У пациентов с поражением черепа и глазниц более чем в 50 % случаев развивается несахарный диабет. Поражение позвонков и длинных костей приводит к задержке роста.

Изменения в легких чаще встречаются у взрослых пациентов, особенно пожилых (у 12–23 %). Отмечается диспноэ с цианозом и болью в груди вследствие сдавления средостения и пневмоторакса, вызванных образованием булл. При этом на рентгенограмме легкие имеют классическую картину «сот» [13].

У 15–50 % пациентов наблюдается поражение печени, характеризующееся фиброзом, билиарным циррозом и печеночной недостаточностью, спленомегалия. Лимфаденопатия отмечается в 25–75 % летальных случаев.

Среди других проявлений редко встречается поражение костного мозга, связанное с гистиоцитарной инфильтрацией и приводящее к лейкопении, тромбоцитопении и анемии. Поражением слизистой оболочки обусловлены желудочно-кишечные симптомы, сопровождающиеся болью в животе, диареей, рвотой, стулом с примесью крови, язвой 12-перстной кишки и мальабсорбцией. Редко наблюдаются поражения головного мозга, в первую очередь — мозжечка [2].

Обязательными для постановки диагноза являются специфические исследования, включающие гистологическое исследование кожи в сочетании с иммуногистохимическим [1, 2, 3, 9]. Чтобы определить вовлечение внутренних органов, исследуют показатели роста и веса, проводят рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, эндоскопию, биопсию костного мозга, печени и других пораженных органов, легочные функциональные тесты, бронхо-альвеолярный лаваж с биопсией легких, МРТ мозга, сканирование костей, рентгенологическое и МРТ-исследование скелета, кроме того, эндокринологическое обследование для выявления причин выявленных нарушений [1–3].

Прогноз ГКЛ непредсказуем, не связан с гистопатологическими данными. Основными факторами неблагоприятного исхода являются: раннее начало (до 2 лет) [14], скорость прогрессирования и вовлечение органов, наличие органной недостаточности [2].

Дифференциальный диагноз ГКЛ проводят в первую очередь с себорейным дерматитом, псориазом, лихеноидным и вариолиформным острым педикулезом, опрелостью, кандидозом, нелангергансоклеточным гистиоцитозом.

Выбор терапии зависит от возраста пациента, распространенности заболевания и локализации поражений.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Пациент Н., 35 лет, с дебютом заболевания в 2008 г., обратился к дерматологу по месту жительства с жалобами на высыпания в области кожи волосистой части головы, которые были расценены как проявления себорейного дерматита. Несмотря на назначенное лечение, продолжалось распространение высыпаний на область лица в виде мелкопапулезной, слегка возвышающейся сыпи, склонной к слиянию и захвату кожи лба и периоральной области (рис. 1, 2). Временный положительный клини-

ческий эффект наблюдался только на наружные глюкокортикостероидные средства. В дальнейшем отмечалось прогрессирование кожного процесса в виде распространения поражения на паховые, подмышечные складки, перианальную область по типу интертриго, усиление инфильтративно-воспалительного компонента с мацерацией и отделяемым с неприятным запахом, формирование корок, после разрешения которых оставались атрофические рубцы (рис. 2–4). Состояние сопровождалось резким ухудшением качества жизни.

Через год пациент был госпитализирован и обследован в условиях дерматологического стационара. Исследование мазка-отпечатка эрозий перианальной области акантолитических, атипических клеток, эозинофилов не выявило. При проведении посева отделяемого подмышечных областей отмечался рост *Candida albicans*. Выявлено повышение значений печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Окончательный диагноз профильного стационара — хроническая доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли. Проведено лечение: преднизолон 35 мг/сут, антибиотики (цефазолин, сумамед), анти-



Рис. 1. Поражение в области лица в виде мелкопапулезной, слегка возвышающейся сыпи, склонной к слиянию
Fig. 1. Facial skin lesions in the form of rash characterized by slightly raised and merging papules

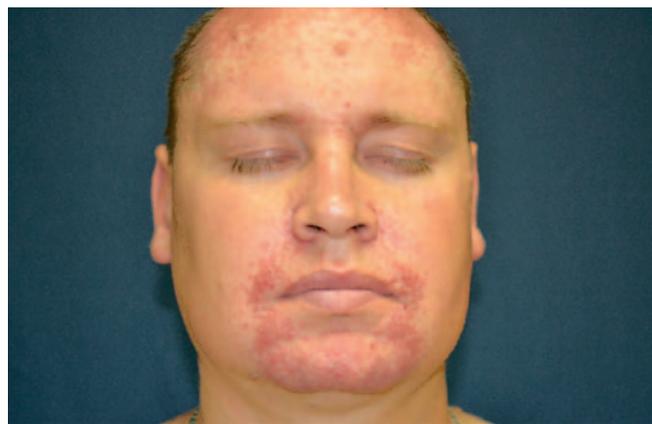


Рис. 2. Высыпания в области лица в виде мелкопапулезной, слегка возвышающейся сыпи, склонной к слиянию и захвату кожи лба и периоральной области
Fig. 2. Facial skin lesions in the form of rash characterized by slightly raised and merging papules, seizing the forehead skin and perioral areas



Рис. 3. Поражения в области подмышечных складок по типу интертриго, усиление инфильтративно-воспалительного компонента с мацерацией
Fig. 3. Lesions in the armpit skin in the form of intertrigo; increased inflammation and skin maceration



Рис. 4. Поражение в перианальной области по типу интертриго, усиление инфильтративно-воспалительного компонента с мацерацией и отделяемым с неприятным запахом
Fig. 4. Lesions in the perianal area in the form of intertrigo; increased inflammation and skin maceration with malodour

микотики (ламизил), аспаркам, метилурацил, метионин. Наружно применяли фукорцин, аэрозоль оксикорт, белогент, тридерм. Выписан с незначительным улучшением и рекомендациями по приему преднизолона. В дальнейшем в связи с отсутствием эффекта от терапии пациент продолжал обращаться на консультации к дерматовенерологам различных учреждений. Основные «рабочие» диагнозы: себорейный дерматит, кандидоз складок, по поводу которых проводились повторные безрезультатные длительные курсы терапии. Со временем параллельно кожной симптоматике появилась и стала нарастать соматическая патология. Отмечалось поражение легких (КТ-диагностика констатировала признаки буллезной эмфиземы легких), нарастала дыхательная недостаточность (II–III степени), присоединился несахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), эутиреоз. Пациент неоднократно госпитализировался в пульмонологическое отделение, где был установлен заключительный диагноз: буллезная болезнь легких. ХОБЛ II, тяжелое течение. Осложнения: ДН II–III степени. Сопутствующий диагноз: Несахарный диабет. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Болезнь Гужеро — Хейли-Хейли. Пациенту присвоена инвалидность 2-й группы.

Пульмонологи рекомендовали проведение хирургической помощи в федеральном центре.

При обращении в консультативную поликлинику РостГМУ (через 8 лет болезни) был предположен диагноз гистиоцитоза X?. С целью его уточнения проведено гистологическое исследование биоптата.

Микроскопическое описание препарата: биоптат № 2483/1 кожи паховой области (рис. 5а)

Микро: в присланном материале участок кожи, покрытый многослойным плоским ороговевающим эпителием. В эпидермисе отмечается паракератоз, неравномерный акантоз, гипергранулез. В сосочковом слое эпидермиса отмечается густой лихеноидный инфильтрат состоящий преимущественно из гистиоцитов, лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов с примесью крупных гистиоцитов полигональной формы с тенденцией к проникновению в эпидермис (экзоцитоз). Сосуды дермы резко расширены и пролиферированы.

Биоптат № 2483/2 кожи волосистой части головы (рис. 5б)

В гистологическом препарате представлены клетки дермы и крупные гистиоциты полигональной формы с бледной пенистой цитоплазмой и пузырьковидными, бобовидными ядрами.

Патоморфологический диагноз: морфологически с учетом клинических данных нельзя исключить гистиоцитоз X. Для более точной верификации процесса рекомендовано иммуногистохимическое типирование.

Иммуногистохимическое исследование № 2483 от 22.09.2016

Оценка иммуногистохимических реакций:

CD3⁺, диффузно-очаговая цитоплазматическая реакция Т-лимфоцитов;

CD20⁺, очаговая мембранная реакция В-лимфоцитов;

CD68⁺, диффузная цитоплазматическая реакция атипичных гистиоцитов;

CD5⁺, очаговая цитоплазматическая реакция В-лимфоцитов.

CD1a⁺, диффузная цитоплазматическая реакция атипичных гистиоцитов;

CD 207 (Лангерин)+ в базальных слоях эпидермиса.

Заключение: морфоиммунофенотип соответствует лангерганс-клеточному гистиоцитозу.

Иммуногистохимическое исследование № 2046-2068 от 29.09.2016

CD68 — положительное зернистое в немногочисленных клетках;

S100 — положительное в значительном числе клеток;

CD1a — положительное в большинстве клеток;

Langerin — положительное в значительной части клеток;

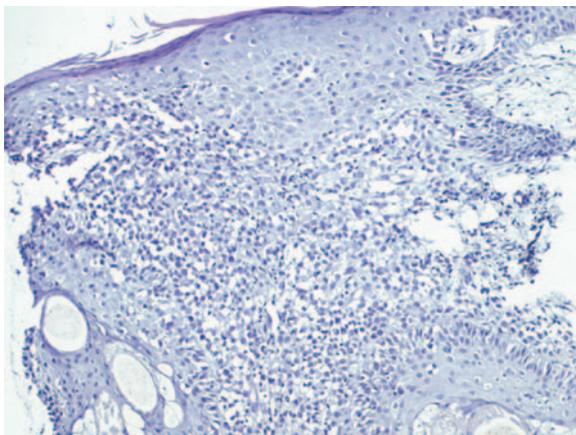
CD20 — положительное в скоплениях немногочисленных В-клеток;

CD3 — положительное в немногочисленных Т-клетках;

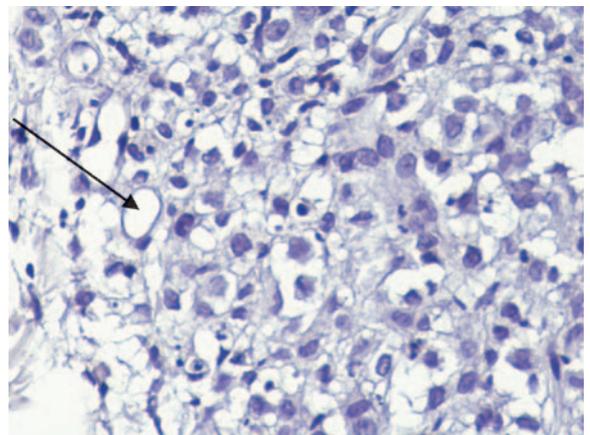
Ki67 — отрицательно в двух повторах;

TDT — отрицательно.

Заключение: гистиоцитоз из клеток Лангерганса.



А



Б

Рис. 5. Морфологические проявления гистиоцитоза X. Больной Н. Окраска гематоксилин-эозином. А — неравномерный акантоз эпидермиса. Под эпидермисом лихеноидный густой инфильтрат с выраженным эпидермотропизмом, состоящий из крупных атипичных гистиоцитов с примесью лимфоцитов и эозинофилов. Ув. ×100
Б — в дерме густой инфильтрат, состоящий из крупных атипичных гистиоцитов полигональной формы с бледной пенистой цитоплазмой и пузырьковидными, бобовидными ядрами (обозначено стрелкой). Ув. ×400

Fig. 5. Morphological manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Patient N. Staining with haematoxylin-eosin. A — uneven acanthosis of the epidermis. Under the epidermis, dense lichenoid infiltrate with a pronounced epidermotropism consisting of large atypical histiocytes, lymphocytes and eosinophils is observed; magn. ×100

Б — dense infiltrate in the dermis, consisting of large polygonally-shaped histiocytes with a pale foamy cytoplasm and bubbly, bean-shaped nuclei (indicated by an arrow); magn. ×400

Итак, окончательный диагноз установлен в сентябре 2016 года, спустя семь лет после появления жалоб. Пациент был госпитализирован в отделение онкогематологии РостГМУ.

Таким образом, гистиоцитоз X — редкий, тяжелый дерматоз, вызывающий трудности в дифференциальной диагностике у клиницистов. Неадекватная оценка дерматологической картины, несоответствие кожных измене-

ний тяжести состояния пациента, узкое видение клинической картины смежными специалистами, пренебрежение морфологическими и иммуногистохимическими методами исследования приводит к несвоевременной постановке диагноза, потере времени для адекватной терапии, ухудшению состояния больного, более неблагоприятному прогнозу заболевания. ■

Литература/References

1. Скрипкин Ю. К., Бутов Ю. С. Клиническая дерматология. В 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009;II:552–561. [Skripkin Yu. K., Butov Yu. S. Clinical dermatology: in 2 tons. Moscow: GEOTAR-Media; 2009;II:552–561.]
2. Клаус Вольф, Луэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др. Дерматология Фикпатрика в клинической практике. В 3 т. Москва: BINOM; 2012;II:1544–1565. [Klaus Wolf, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, etc. Dermatology Fitzpatrick in Clinical Practice: in 3 v. Moscow: BINOM; 2012. V. II. 1544–1565.]
3. Хегер Питер Г. Детская дерматология. Под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львовой. Москва: БИНОМ; 2013. [Heger Peter G. Children's dermatology. Ed. A.A. Kubanova, A.N. Lvova. Moscow: BINOM; 2013.]
4. Windebank K., Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child. 2009;94:904–8.
5. Grois N., Janka-Schaub G. Histiocytose-Syndrome. Kinder-und Jugendmedizin 2003;3:206–15.
6. Гавришчук В. К., Страфан О. В., Шадрина О. В., Лещенко С. И. Гистиоцитоз X: клинические наблюдения. Украинский пульмонологический журнал. 2011;3:59–63. [Gavrishchuk VK, Strafan OV, Shadrina OV, Leschenko SI Histiocytosis X: clinical observations. Ukrainian pulmonological journal. 2011;3:59–63.]
7. Battistella M., Fraitag S., Teillac D.H., et al. Neonatal and early infantile cutaneous langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-selfregressive forms. Arch Dermatol. 2010;146:149–56.
8. Пономарева Е. Ю., Ребров А. П., Архангельский Е. Е., Рощина А. А. Гистиоцитоз X: клинические наблюдения. Клиницист. 2012;1:77–80. [Ponomareva E. Zh., Rebrov A. P., Arkhangel'skaya E. E., Roshkhina A. A. Histiocytosis X: clinical observations. Clinician. 2012;1:77–80.]
9. Адаскевич В. П., Мядон О. Д. Эозинофильные и нейтрофильные дерматозы. Н. Новгород: НГМА, 2001;119–124. [Adaskevich V. P., Myadon O. D. Dermatoses are eosinophilic and neutrophilic. N. Novgorod: NGMA; 2001;119–124.]
10. Satter E. K., High W. A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Societi. Pediatr Dermatol. 2008;25:291–5.
11. Emile J. F. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody on routinely paraffin-embedded samples. Am. J. Surg.Pathol. 1995;19:636–41.
12. Уайт Г. Атлас по дерматологии. Под ред. О. Л. Иванова, Н. Г. Кочергина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [G. White. Atlas of dermatology. Ed. O. L. Ivanova, N. G. Kochergina. M.: GEOTAR-Media; 2009.]
13. Radzikowska E., Wiatr E., Jarzemska A., Bestry L., et al. Pulmonary Respiratory Journal. 2006;27(6):1272–85.
14. Горланов И. А., Заславский Д. В., Минеева О. К., Леина Л. М., Мильявская И. Р., Передереев С. С., Большакова Е. С. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение. Вестник дерматологии и венерологии. 2013;1:51–55. [Langerhans cell histiocytosis (*histiocytosis X*): a case study. Gorlanov I. A., Zaslavsky D. V., Mineyeva O. K., Leina L. M., Milyavskaya I. R., Peredereyev S. S., Bolshakova Ye. S. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;1:51–55.]

Информация об авторах

Вячеслав Владимирович Старостенко — ассистент кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Людмила Александровна Анисимова — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ольга Анатольевна Сидоренко — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Евгения Павловна Опруженкова* — ассистент кафедры кожных и венерических болезней Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eva_derm@mail.ru

Information about the authors

Vyacheslav V. Starostenko — assistant of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Lyudmila A. Anisimova — Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Olga A. Sidorenko — Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Evgeniya P. Opruzhenkova* — assistant of Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: eva_derm@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-69-77>

Диссеминированный туберкулез кожи

Заславский Д. В.^{1*}, Егорова Ю. С.^{1,2}, Чупров И. Н.³, Оловянишников И. О.², Гурковская Я. Ю.², Сыдииков А. А.^{1,2}, Чужов А. Л.⁴, Овчинникова Ю. Э.⁴, Довгалюк И. Ф.⁴, Старшинова А. А.^{4,5}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи

190103, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Рижский пр., д. 43

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Туберкулез кожи — гетерогенная в клиническом и морфологическом отношении группа кожных заболеваний, прямо или опосредованно вызываемая микобактериями туберкулезного комплекса, занимающая пятое место среди всех локализаций внелегочного туберкулеза. Проявления туберкулеза кожи весьма разнообразны и зависят от состояния иммунитета и пути проникновения микобактерий в кожу. Вовлечение кожи может происходить в результате экзогенной инокуляции, смежного распространения из соседнего очага инфекции или гематогенного распространения из прочих очагов. Описаны семейные случаи диссеминированного туберкулеза кожи. У ребенка 5 лет с отягощенной наследственностью по туберкулезу отмечается сочетание нескольких клинических форм туберкулеза кожи: скрофулодермы, лихеноидного туберкулеза (лишая золотушных) и туберкулезной волчанки. Также обсуждены вопросы патогенеза и современных методов диагностики туберкулеза кожи.

Ключевые слова: **генерализованный туберкулез, туберкулез кожи, диссеминированный, лихеноидный туберкулез кожи**

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

Для цитирования: Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Чупров И. Н., Оловянишников И. О., Гурковская Я. Ю., Сыдииков А. А., Чужов А. Л., Овчинникова Ю. Э., Довгалюк И. Ф., Старшинова А. А. Диссеминированный туберкулез кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):69–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-69-77>

Disseminated cutaneous tuberculosis

Denis V. Zaslavskij^{1*}, Yulia S. Egorova^{1,2}, Igor N. Chuprov³, Ivan O. Olovyanishnikov², Yanina Yu. Gurkovskaya², Akmal A. Sydikov^{1,2}, Aleksandr L. Chuzhov⁴, Yulia E. Ovchinnikova⁴, Irina F. Dovgalyuk⁴, Anna A. Starshinova^{4,5}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Litovskaya str., 2, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care
Rijskiy prosp., 43, Saint Petersburg, 190020, Russian Federation

³ North-Western State Medical University by the name I. I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopolmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Ligovsky pr., 2-4, Saint Petersburg, 191036, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State University
Universitetskaya naberezhnaya, 7-9, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Cutaneous tuberculosis is a clinically and morphologically heterogeneous group of skin diseases directly or indirectly caused by mycobacteria of the tuberculosis complex, occupying the 5th place among all localizations of extra-pulmonary tuberculosis. Manifestations of cutaneous tuberculosis are extremely diverse and depend on the immune status and ways of penetration of mycobacteria into the skin. Skin involvement can occur as a result of exogenous inoculation, contiguous spread from an adjacent focus, or hematogenous spread from other foci. Family cases of disseminated cutaneous tuberculosis are described. A combination of several clinical forms of cutaneous tuberculosis — scrofuloderma, tuberculosis cutis lichenoides (*moniliformis scrophulosorum*) and lupus — are observed in a 5 year old child with a family history of tuberculosis. The issues of pathogenesis and advanced methods of diagnosis of cutaneous tuberculosis are also discussed.

Keywords: **generalized tuberculosis, cutaneous tuberculosis, disseminated, tuberculosis cutis lichenoides**

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

For citation: Zaslavskij D. V., Egorova Yu. S., Chuprov I. N., Olovyanishnikov I. O., Gurkovskaya Ya. Yu., Sydikov A. A., Chuzhov A. L., Ovchinnikova Yu. E., Dovgalyuk I. F., Starshinova A. A. Disseminated cutaneous tuberculosis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(2):69–77. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-69-77>

Введение

Туберкулез кожи — гетерогенная в клиническом и морфологическом отношении группа кожных заболеваний, прямо или опосредованно вызываемых микобактериями туберкулезного комплекса. Каждое из них является местным проявлением туберкулеза как общего заболевания целостного организма [1].

В настоящее время общепринятой классификации ТК не существует. Согласно Национальному руководству по фтизиатрии 2015 г. [1], ТК разделяют:

- на истинный туберкулез кожи (локализованный, гранулематозный или бактериальный);
- на поражение кожи в результате аллергического иммунного (параспецифического) воспаления, преимущественно в виде аллергического васкулита, называемое диссеминированным, гиперергическим кожным туберкулезом и классифицированное Ж. Дарье как «туберкулиды».

В основании этих представлений лежат фундаментальные экспериментальные работы Э. Н. Беллендира по моделированию различных форм туберкулеза кожи, выполненные им в конце 1970-х — начале 1980-х годов в тесном сотрудничестве с клиницистами [2]. В России также сохраняет свою актуальность классификация С. Т. Павлова, предложенная им в 1969 г. и подразделяющая все клинические формы ТК на локализованные и диссеминированные.

В 2007 г. J. Lai-Cheong и соавт. была предложена классификация ТБ согласно пути инфицирования (экзогенный, эндогенный, гематогенный) [3]. В настоящее время распространенным принципом классификации ТК в англоязычной литературе является подразделение по бактериальной обсемененности: олигобациллярные (туберкулезная волчанка, бородавчатый туберкулез кожи, туберкулиды) и мультибациллярные (скрофулодерма, туберкулезный шанкр, острый милиарный туберкулез) формы [4].

Диагностика туберкулеза кожи (ТК) встречает значительные трудности. Есть основания полагать, что регистрируется не более трети существующих *de facto* больных. Проблема недостаточной регистрации туберкулеза кожи в конечном счете сводится к недооценке значимости туберкулезной этиологии при разнообразных кожных поражениях, ошибочно принимаемых за неспецифические. К факторам объективного порядка следует отнести проблему выявления микобактерии туберкулеза в кожных очагах (удаётся лишь примерно у одной пятой больных). Важнейшим субъективным фактором является утрата осторожности со стороны специалистов общей лечебной сети. Нередко постановка диагноза туберкулеза кожи занимает годы. Так, диагноз туберкулезной волчанки в течение первого года заболевания устанавливается только у 5 % больных, при индуративной эритеме Базена — у 14 % больных, для остальных 86 % этот показатель составил $9,1 \pm 4,2$ года [5]. Это обусловлено сходством этих поражений на начальном этапе их развития с розовыми угрями, саркоидозом, красной волчанкой, панникулитом, васкулитом, хромомикозом, липоидным некробиозом, а также нередко наблюдаемым малосимптомным и атипичным течением заболевания, параспецифическими реакциями кожи на туберкулезный процесс [6].

В последние годы (2008–2016 гг.) в Санкт-Петербурге средняя выявленная заболеваемость составила $0,048 \pm 0,027$ (медиана — 0,04), а средняя распространенность — $0,21 \pm 0,1$ (медиана — 0,2) на 100 000 населения. Удельный вес в структуре заболеваемости — 4 %,

распространенности — 5 %. Эти эпидемиологические показатели сравнимы с таковыми при гинекологическом туберкулезе [7].

Появление современных иммунологических и молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза, которые обладают высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, позволяют повысить уровень диагностики туберкулеза различных локализаций, в том числе туберкулеза кожи. К ним относится новое поколение иммунологических тестов (проба с Диаскинтестом, QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT), специфичность которых, по данным отечественных и международных исследований, достигает 87–98 % [8–14], и молекулярно-генетические методы со специфичностью до 95–98 % [15–17].

Применение всех возможных диагностических методов, адекватный сбор анамнеза и правильная оценка клинической симптоматики сокращает срок постановки диагноза и позволяет обоснованно назначить противотуберкулезную терапию.

Клинический случай № 1

Больная К., 5 лет, в сопровождении матери Н., 36 лет, была направлена на консультацию в поликлиническое отделение ГБУЗ «Ленинградский областной центр специализированных видов медицинской помощи» из ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России с клиническим диагнозом «туберкулез кожи». Больная проживает вместе с матерью в Санкт-Петербурге.

Со слов матери, при поступлении больная предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, шеи, волосистой части головы.

Anamnesis morbi. Ребенок болеет около года, когда впервые на коже задней поверхности шеи появился очаг воспаления. Начало заболевания мама пациентки ни с чем не связывает. Мать обратилась к фтизиатрам, так как сама перенесла туберкулез кожи в детском возрасте. Проба Манту с 2 ТЕ за последние годы имеет нормергический характер с нарастанием (р 15 мм). Отсутствие активности туберкулезной инфекции, клинических и рентгенологических данных за заболевание туберкулезом, отрицательные результаты пробы с Диаскинтестом и ELISPOT от мая 2016 г. потребовали консультации онколога и биопсии кожи с целью гистологической верификации диагноза (операция 04.10.16). Патоморфологи высказали мнение о наличии гранулематозного воспаления. В месте проведения операции появился грубый келоидный рубец, а на коже головы появилось пятно, которое увеличивалось в размере. В последующем кожный процесс начал распространяться: на коже туловища и конечностей, а также на волосистой части головы появились высыпания. Мать самостоятельно начала проводить на голове примочки с рифампицином. Повторно обратилась за медицинской помощью в ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, где получены данные о заинтересованности внутригрудных лимфатических узлов и ELISPOT показал положительный результат. Ребенок был госпитализирован в клинику, где было проведено углубленное обследование.

Anamnesis vitae. Наследственность отягощена, мать пациентки с раннего детства болеет туберкулезом кожи. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет. Перенесенные заболевания: ОРЗ. Венерические заболевания, гепатиты, ВИЧ отрицает. Гемотрансфузии и операции не проводились. Беременность и роды матери проходили без отклонений.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, не вздут, не асимметричен. Край печени не выступает из-под края реберной дуги, плотно-эластичной консистенции, безболезненный, ровный. Селезенка не пальпируется. Пальпация в области почек безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Лимфатические узлы не увеличены. Стул и мочеиспускание в норме.

Status localis. Процесс поражения носит хронический воспалительный характер. Высыпания множественные, преимущественно располагаются на скальпе, задней поверхности шеи, боковых поверхностях туловища, верхних и нижних конечностях. На коже скальпа отмечается воспалительный очаг, 6 × 4 см, с элементами атрофии, пустулезными элементами сыпи, округлой формы, яркого красно-коричневого цвета (рис. 1). На коже верхних и нижних конечностей, туловища отмечаются множественные плотные бугорки конической формы, золотисто-коричневого цвета, поверхность которых покрыта легко снимаемыми корочками (рис. 2). На коже задней поверхности шеи отмечаются единичные узлы багрового цвета, плотные, слегка болезненные, диаметром до 1,5–2 см, послеоперационные рубцы (рис. 3). При пальпации узлы слабобезболезненные, при витропрессии отмечается резко положительный симптом «яблочного желе». Периферические группы лимфатических узлов не увеличены, не спаяны с кожей, подвижны, безболезненны. Ногтевые пластинки кистей, стоп не изменены. Субъективных ощущений нет.

По данным молекулярно-генетического исследования биоптата выделена ДНК *M. tuberculosis complex*, что позволило верифицировать диагноз туберкулеза кожи.

Согласно описанию морфологического материала, выявляются фрагменты ткани, покрытые многослойным плоским неороговевающим эпителием с диффузным круглоклеточным инфильтратом в субэпителиальной строме. В инфильтрате определяются резко выраженный казеозный некроз с эпителиоидно-клеточными гранулемами и единичными гигантскими многоядерными клетками Лангханса, в основном без четко сформированной зоны отграничения (рис. 4). Единичные гранулемы окружены тонким ободком коллагеновых волокон. Многослойный плоский неороговевающий эпителий — с диффузной инфильтрацией сегментоядерными нейтрофилами и мононуклеарами.



Рис. 1. Клинический случай № 1. Больная Ф., 5 лет. Диагноз — скрофулодерма. Очаг рубцевания в области затылка после хирургического удаления гранулемы
Fig. 1. Clinical case number 1. Patient F., 5 years old. Diagnosis — scrofuloderma. Locus of cicatrisation in the nape following surgical removal of granuloma



Рис. 2. Клинический случай № 1. Больная Ф., 5 лет. Диагноз — лихеноидный туберкулез. Множественные бугорки, папулы желтого цвета на боковой поверхности туловища, местами имеющие тенденцию к слиянию
Fig. 2. Clinical case number 1. Patient F., 5 years old. Diagnosis — lichenoid tuberculosis. Multiple tubercles, papules of yellow colour on the lateral surface of the torso, merging in some places



Рис. 3. Клинический случай № 1. Больная Ф., 5 лет. Диагноз — туберкулезная волчанка. Очаг поражения кожи локализуется на волосистой части головы и представлен рубцовой алопецией, инфильтрированной бляшкой с единичными пустулами
Fig. 3. Clinical case number 1. Patient F., 5 years old. Diagnosis — lupus. Skin lesion is localized on the scalp and represented by cicatricial alopecia, an infiltrated plaque with individual pustules

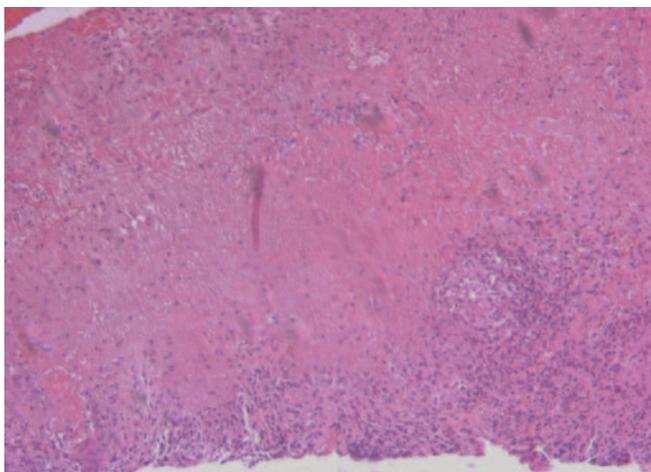


Рис. 4. Клинический случай № 1. Больная Ф., 5 лет. Диагноз — туберкулезная волчанка. В центре препарата отмечается казеозный некроз, окруженный гранулематозным инфильтратом и состоящий преимущественно из гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 10$
 Fig. 4. Clinical case number 1. Patient F., 5 years old. Diagnosis — lupus. Centre of the specimen features caseous necrosis surrounded by granulomatous infiltrate predominantly consisting of histiocytes. Staining with haematoxylin and eosin staining technique, magn. $\times 10$

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов ELISPOT, положительного результата ПЦР-диагностики и морфологической картины изменений кожи верифицирован диагноз «туберкулез кожи (скрофулодерма, лихеноидный туберкулез, туберкулезная волчанка)».

Клинический случай № 2

Больная Н., 36 лет, мать пациентки К., перенесла туберкулез кожи в детстве, который был установлен в возрасте 7 лет после патогистологического исследования биоптата кожи («туберкулезная волчанка боковой поверхности живота справа»). При постановке туберкулиновой пробы наблюдалась грубая гиперергическая реакция с развитием некроза кожи (в настоящее время на этом месте имеется грубый линейный рубец длиной 3 см). Неоднократно лечилась в противотуберкулезном диспансере. Находится на учете у врача-фтизиатра. На момент осмотра предъявляет жалобы на высыпания на коже туловища, конечностей и слизистой полости рта.

Anamnesis morbi. Образование в ротовой полости появилось год назад, постепенно увеличиваясь в размерах в течение года. Чувство боли при глотании нарастает. Были проведены диагностические биопсии, по результатам которых был выставлен предварительный диагноз: неспецифическое гранулематозное (саркоидоподобное) воспаление правой небной миндалины.

Anamnesis vitae. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет. Перенесенные заболевания ангины и ОРЗ. Венерические заболевания, гепатиты, ВИЧ отрицает. Гемотрансфузии и операции не проводились. Беременность и роды проходили физиологически.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание бронхиальное, в области верхушек легкого выслушиваются влажные хрипы (особенно на вдохе). При пальпации грудной клетки отмечается безболезненность и напряжение мышц грудной клетки и плечевого пояса. Пальпаторно — в верхних отделах грудной клетки выявляется укорочение звука. Живот при пальпации мягкий,

безболезненный, не вздут, без асимметрий. Край печени плотно-эластичной консистенции, безболезненный, ровный, не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пальпация в области почек безболезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Лимфатические узлы: подчелюстные справа умеренно увеличены, безболезненные, малоподвижные, не спаянные с окружающими тканями. Стул и мочеиспускание в норме.

Status localis. Кожный процесс носит распространенный характер. На коже верхних и нижних конечностей, туловища отмечаются множественные бугорки, 1–3 мм в диаметре, золотисто-коричневого цвета (рис. 5). В ротовой полости, на правой небной миндалине отмечаются крупные узлы, 1,5–2 см в диаметре, округлой формы, красного цвета, частично покрытые белым налетом (рис. 6). На коже туловища справа отмечается симптом



Рис. 5. Клинический случай № 2. Больная Ф., 35 лет (мать больной Ф., 5 лет). Диагноз — лихеноидный туберкулез. Множественные папулы желтого цвета на поясничной области с участком поражения кожи, напоминающим папиросную бумагу
 Fig. 5. Clinical case number 2. Patient F., 35 years old (mother of patient F., 5 years old). Diagnosis — lichenoid tuberculosis. Multiple papules of yellow colour in the lumbar area with a skin lesion site resembling "tissue paper"



Рис. 6. Клинический случай № 2. Больная Ф., 35 лет (мать больной Ф., 5 лет). Диагноз — туберкулез небных миндалин (клинически). Очаги поражения в области миндалин
 Fig. 6. Clinical case number 2. Patient F., 35 years old (mother of patient F., 5 years old). Diagnosis — tuberculosis of the palatine tonsils (clinically). Lesions in the area of the tonsils

«папиросной бумаги» на месте бывшего ранее очага туберкулезной волчанки. Субъективно: без ощущений.

Больной были проведены следующие методы диагностики:

1. Гистологическое исследование биоптата кожи: в представленном материале фрагменты ткани миндалин, покрытые метаплазированным многослойным плоским неороговевающим эпителием. В подэпителиальной основе среди лимфоидной ткани рассеянные нессливающиеся сакроидоподобные эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза (рис. 7), с единичными гигантскими многоядерными клетками (рис. 8). Данные морфологические изменения наиболее соответствуют неспецифиче-

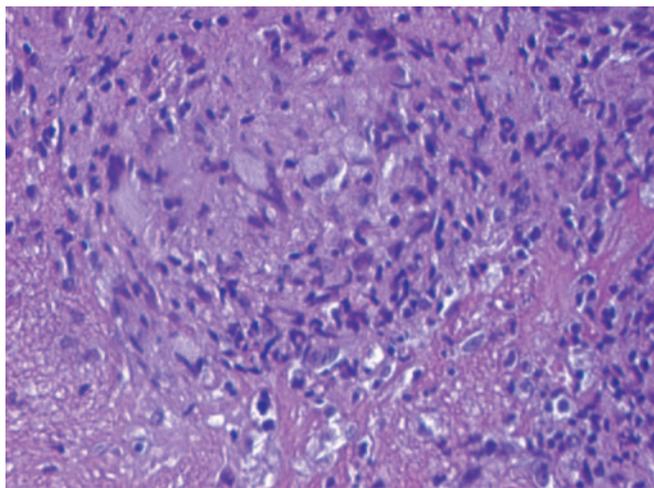


Рис. 7. Клинический случай № 2. Больная Ф., 35 лет (мать больной Ф., 5 лет). Диагноз — туберкулез небных миндалин (клинически). Сакроидоподобные эпителиоидно-клеточные гранулемы в средней части дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$

Fig. 7. Clinical case number 2. Patient F., 35 years old (mother of patient F., 5 years old). Diagnosis — tuberculosis of the palatine tonsils (clinically). Sarcoidosis epithelioid cell granulomas in the middle part of the dermis. Staining with haematoxylin and eosin, magn. $\times 40$

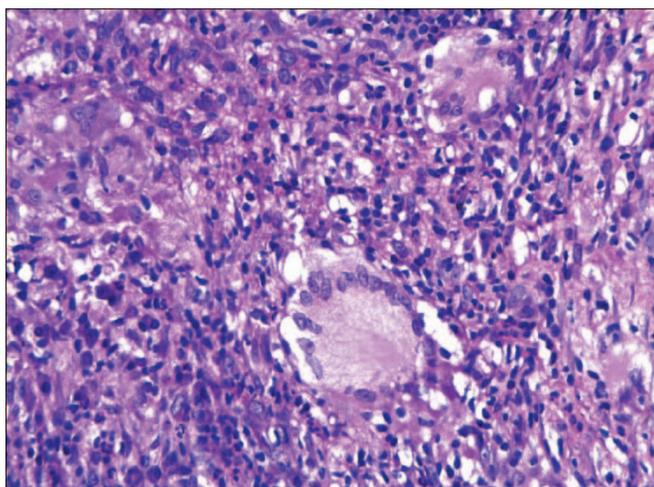


Рис. 8. Клинический случай № 2. Больная Ф., 35 лет (мать больной Ф., 5 лет). Диагноз — туберкулез небных миндалин (клинически). На фоне выраженного гранулематозного инфильтрата отмечаются единичные гигантские многоядерные клетки Ланганса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$

Fig. 8. Clinical case number 2. Patient F., 35 years old (mother of patient F., 5 years old). Diagnosis — tuberculosis of the palatine tonsils (clinically). Single multinuclear Langhans giant cells are seen against the background of a pronounced granulomatous infiltrate. Staining with haematoxylin and eosin, magn. $\times 40$

скому гранулематозному воспалению и могут наблюдаться при туберкулезе миндалин.

2. Консультация онколога ОГШ федерального государственного бюджетного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр»: Susp лимфоSA с поражением лимфоузлов шеи и небных миндалин.

3. УЗИ лимфоузлов шеи: справа в околоушной области, в верхней, средней, нижней трети шеи определяются более 15 лимфоузлов размерами от 9×7 мм до 24×21 мм, в надключичной области определяются два лимфоузла — 6 и 4 мм, все лимфоузлы без дифференцировки ткани, без измененного кровотока, по структуре реактивноизмененные. В надключичной области не определяются.

Заключение: эхографическая картина измененных лимфоузлов шеи (лимфома?).

4. Проба с Диаскинтестом — р 20 мм с ареолой.

5. Рентгенограмма легких — на рентгеновском снимке отмечаются единичный очаг затемнения диаметром до 2 мм, имеющие четкие контуры, располагающийся в верхних отделах левого легкого. Заключение: описанные рентгеновские признаки могут наблюдаться при инфильтративной форме туберкулеза легких.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов исследования был установлен диагноз: инфильтративный туберкулез легкого. Лихеноидный туберкулез кожи. Туберкулоидные гранулемы в области миндалин. Пациентка была направлена с дочерью на дообследование и определение дальнейшей тактики терапии в ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Обсуждение

Редкий случай семейного диссеминированного ТК интересен как для врачей-дерматологов, так и для врачей-фтизиатров, так как он еще раз подтверждает тот факт, что проявления ТК весьма разнообразны, дифференциальная диагностика является затруднительной, и зачастую для установления окончательного диагноза требуется рациональный подход и неоднократные обследования.

В первом случае произошла эндогенная реактивация туберкулезной инфекции в условиях благоприятной эпидемиологической ситуации, в результате чего в течение года заболевание развивалось из единичных гранул в скрофулодерму (колликвативный туберкулез), затем — в лихеноидный туберкулез (лишай золотушных) и туберкулезную волчанку. Выдающийся дерматолог конца XIX века В. И. Зарубин для обозначения подобной ситуации, особенно в случае ее семейного характера, предложил термин «дермопат». В соответствии с современными представлениями под этим термином следует понимать особый фенотип, характеризующий склонностью кожи больного к множественным разнохарактерным поражениям.

Туберкулезное поражение кожи развивается, как правило, вторично — у лиц, ранее переболевших или болеющих туберкулезом других органов. Первичное поражение кожи вследствие экзогенного инфицирования встречается крайне редко из-за свойственной коже барьерной функции. Экзогенное заражение возможно лишь при массивном инфицировании через поврежденную кожу, когда при нарушении сопротивляемости кожного покрова *Mycobacterium tuberculosis* вызывает специфическое воспаление.

M. tuberculosis попадает в кожу гематогенным или лимфогематогенным путем из легких, лимфатических узлов и других пораженных органов, при диссеминации туберкулезной инфекции и прогрессировании процесса. Локализацию первичных изменений и особенности прогрессирования при этом определяют три момента: 1) наличие туберкулезной бактериемии; 2) состояние общей специфической и неспецифической сенсibilизации; 3) вмешательство местного разрешающего фактора, который воздействует на кожу, попадая в нее из кровотока [7].

Анализ данного случая позволяет сделать вывод о том, что некомпетентная и несвоевременная диагностика туберкулеза кожи может приводить к необратимым как соматическим, так и эстетическим изменениям.

На сегодняшний день методы диагностики туберкулеза кожи включают:

- гистологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки (окраска гематоксилином и эозином) — обнаружение туберкулезных бугорков, состоящих главным образом из эпителиоидных клеток с включением гигантских многоядерных клеток типа Лангханса, содержащих казеозный некроз в центре и окруженных валом моноцитов и лимфоцитов;
- иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител к *M. tuberculosis complex* для исследования биопсийного материала;
- молекулярно-генетические методы — полимеразная цепная реакция (ПЦР) для исследования биопсийного материала и отделяемого из язв;
- обнаружение кислотоупорных микобактерий в очаге поражения (окраска по Цилю — Нильсену, аурамин-родаминовый тест с люминесцентной микроскопией);
- культуральную диагностику, прежде всего с использованием жидких питательных сред с автоматической регистрацией роста культуры (ВАСТЕС);
- в редких случаях (при научных исследованиях) — прививку исследуемого материала морской свинке (быстрое развитие генерализованного туберкулеза, гибель животного);
- иммунологическую диагностику: туберкулиновые пробы, Диаскинтест, T-SPOT.TB;
- ультразвуковое исследование мягких тканей при наличии узлов и инфильтратов в подкожной жировой клетчатке;
- эпилюминесцентную дерматоскопию [5].

В некоторых случаях гистопатология показывает неспецифическое воспаление без классического формирования гранулемы [2]. Одним из современных и высокоинформативных методов определения специфической иммунной реакции на МБТ, особенно при отсутствии или минимальных клинико-инструментальных признаках инфекции и сомнительных результатах общепринятых методов лабораторной диагностики туберкулеза, является тест T-SPOT.TB. Тест основан на количественной оценке сенсibilизированных Т-лимфоцитов, продуцирующих

ИФН- γ в ответ на стимуляцию пептидными антигенами ESAT-6 (early-secreted antigenic target) и CFP-10 (culture filtrate protein) *M. tuberculosis*, которые отсутствуют в геноме *M. bovis* BCG, а также в нетуберкулезных микобактериях (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) [10].

Показано, что T-SPOT.TB является более специфичным, чем кожные туберкулиновые тесты, при диагностике внелегочных локализаций туберкулеза или генерализованных форм заболевания. По данным T. Meier et al., чувствительность данного теста составляет 97,2 % [11, 12]. Возможность применения иммунологических тестов нового поколения и молекулярно-генетических методов позволяет не только заподозрить туберкулез, но и его верифицировать.

Заключение

Таким образом, приведенные клинические примеры указывают на существование предрасположенности к развитию туберкулеза кожи (хотя и различных его клинических форм) у генетических родственников. При этом развитие неидентичной клинической картины поражения можно объяснить индивидуальными особенностями реакции организма на туберкулезную инфекцию, возрастными особенностями кожи, ранее полученным противотуберкулезным лечением и наличием сопутствующей патологии. Все эти факторы должны быть учтены на этапе сбора информации и постановки диагноза. Выполнение регламентированного клинического минимума по выявлению кожных форм туберкулеза, включая иммунологическую диагностику, у всех членов семьи позволит исключить диагностические ошибки, провести необходимые лечебные и профилактические мероприятия. Наиболее доступным в настоящее время методом исследования биопсийного материала является сочетание молекулярно-генетических методов с классическим патоморфологическим исследованием (окраска гематоксилином и эозином), дополненным окраской по Цилю — Нильсену. В тех случаях, когда патоморфологическая картина поражения не имеет всех признаков туберкулезного процесса, должна быть учтена гетерогенность туберкулезных поражений кожи в патогенетическом отношении. Определенную помощь может оказать иммуногистохимическое исследование, нацеленное на выявление в пораженной ткани различных форм возбудителя (кокковидные микобактерии, L-формы). Тогда диагноз устанавливается на основании так называемого «стечения туберкулезных признаков», включающих данные иммунологического исследования, прежде всего Диаскинтеста и T-SPOT.TB.

Данным пациентам необходимо комплексное, длительное лечение по поводу данного заболевания, динамическое наблюдение как у врачей-фтизиатров, так и у врачей-дерматологов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Фтизиатрия; под ред. М. И. Перельмана. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007:512. [Perelman M. I. Phthisiology. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:512.]
2. Чужов А. Л., Ариэль Б. М. Туберкулез кожи: взгляд сквозь призму учения К. Э. Ранке (к 100-летию выхода работы "Primäraffekt, sekundäre u terziäre Stadien der Lungentuberkulose, auf Grund von histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen der Lungenpforte"). Медицинский альманс. 2017;1:36–42. [Chuzhov A. L., Ariel' B. M. Cutaneous tuberculosis: through the prism of the K. E. Ranke doctrine (to the 100th anniversary of the K. E. Ranke's publication "Primäraffekt, sekundäre u terziäre Stadien der Lungentuberkulose, auf Grund von histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen der Lungenpforte". Meditsinskii al'yans. 2017;1:36–42.]
3. Lai-Cheong J., Perez A., Tang V., Martinez A., Hill V., Menagré H. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007;32(4):461–66.
4. Hill M., Sanders C. Cutaneous tuberculosis. *Microbiol. Spectrum.* 2017;5(1):TNM17-0010-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.TNM17-0010-2016
5. Чужов А. Л. Клинико-морфологические особенности и диагностика различных форм туберкулеза кожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. [Chuzhov A. L. Kliniko-morfologicheskie osobennosti i diagnostika razlichnyh form tuberkuleza kozhi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg, 2009.]
6. Чужов А. Л., Беллендир Э. Н. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции кожи (патогенез, диагностика, лечение). Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007:128. [Chuzhov A. L., Bellendir E. N. Tuberkulez i drugie mikobakterial'nye infekcii kozhi (patogenez, diagnostika, lechenie). St. Petersburg: ELBI-SPb, 2007:128.]
7. Чужов А. Л., Прусакова Н. В. Эпидемиология туберкулеза кожи в Ленинграде/Санкт-Петербурге за 46 лет наблюдения // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием, 23–25 октября 2017 г., Санкт-Петербург: тезисы докладов. Санкт-Петербург 2017:249–251. [Chuzhov A. L., Prusakova N. V. Epidemiologiya tuberkuleza kozhi v Leningrade/Sankt-Peterburge za 46 let nablyudeniya // VI Kongress Nacional'noj associacii ftiziatrov s mezhdunarodnym uchastiem, 23–25 oktyabrya 2017 g., Sankt-Peterburg: tezisyy dokladov. St. Petersburg, 2017:249–251.]
8. Старшинова А. А., Довгальук И. Ф., Корнева Н. В., Ананьев С. М., Гаврилов П. В., Якунова О. А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких. 2014;11:23–29. [Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Korneva N. V., Ananyev S. M., Gavrillov P. V., Yakunova O. A. Modern opportunities in diagnosis of tuberculosis of intra chest lymph nodes at children. *Tuberculosis and pulmonary diseases.* 2014;11:23–29.]
9. Белокуров М. А., Старшинова А. А., Журавлев В. Ю., Кирюхина Л. Д., Павлова М. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Цинзерлинг В. А., Яблонский П. К. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. *Журнал Инфектологии.* 2015;7(2):98–104. [Belokurov M. A., Starshinova A. A., Zhuravlev V. Yu., Kiryukhina L. D., Pavlov M. V., Chernokhayeva I. V., Archakova L. I., Tsinzerling V. A. Yablonsky P. K. Possibilities of immunological methods in differential diagnostics of a sarkoidoz and tuberculosis of respiratory organs. *Journal Infectology.* 2015;7(2):98–104.]
10. Манина В. В., Старшинова А. А., Пантелеев А. М., Журавлев В. Ю., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Беляева Е. Н., Павлова М. В. Иммунологические методы у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммуносупрессии. Туберкулез и болезни легких. 2015;7:87–88. [Manina V. V., Starshinova A. A., Panteleev A. M., Zhuravlev V. Yu., Sapozhnikova N. V., Chernokhayeva I. V., Belyaeva E. N., Pavlova M. V. Immunological methods at patients with tuberculosis and HIV infection at various level of immunosuppression. *Tuberculosis and pulmonary diseases.* 2015;7:87–88.]
11. Meier T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005;24:529–36.
12. Stagg H. R. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 161 (6):419–28.
13. Bae W., Park K., Song E., Kim S., Lee Y., Park J. et al. Comparison of the sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB according to patient age. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0156917. DOI: 10.1371/journal.pone.0156917
14. Meier T., Eulenbruch H., Wrighton-Smith P., Enders G., Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T-SPOT.TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005;24(8):529–36.
15. Журавлев В. Ю. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения. Медицинский академический журнал. 2009;4:68–75. [Zhuravlev V. Yu. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tubercular defeat. *Medical academic magazine.* 2009;4:68–75.]
16. Chopra D., Chopra V., Sharma A., Chopra S., Aggarwal S., Goyal D. Unusual Sites of Cutaneous Tuberculosis: A Report of Two Cases. *Case reports in dermatological medicine.* 2017;2017:4. <https://doi.org/10.1155/2017/7285169>
17. Gibson A. et al. Application of sensitive and specific molecular methods to uncover global dissemination of the major rDrio sublineage of the latin American-Mediterranean Mycobacterium tuberculosis spoligotype family. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(4):1259–67.

Информация об авторах

Денис Владимирович Заславский* — д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: venerology@gmail.com

Юлия Сергеевна Егорова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Ленинградского областного центра специализированных видов медицинской помощи

Игорь Николаевич Чупров — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Иван Олегович Оловянишников — врач-дерматовенеролог Ленинградского областного центра специализированных видов медицинской помощи

Янина Юрьевна Гурковская — зав. дерматологическим отделением Ленинградского областного центра специализированных видов медицинской помощи

Акмаль Абдикахарович Сыдилов — к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог Ленинградского областного центра специализированных видов медицинской помощи

Александр Львович Чужов — к.м.н., фтизиатр, дерматовенеролог, консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юлия Эдуардовна Овчинникова — к.м.н., заведующая отделением детской фтизиатрии, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ирина Федоровна Довгальук — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопедиатрия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Анна Андреевна Старшинова — д.м.н., ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; Санкт-Петербургский государственный университет

Information about the authors

Denis V. Zaslavskij* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Dermatovenerology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: venerology@gmail.com

Yulia S. Egorova — Cand. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Department of Dermatovenerology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Chief Doctor, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care

Igor N. Chuprov — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University by the name I. I. Mechnikov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ivan O. Olovyanishnikov — Clinician, Dermatovenerologist, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care

Yanina Yu. Gurkovskaya — Departmental Head, Department of Dermatology, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care

Akmal A. Sydikov — Cand. Sci. (Medicine), Assistant Researcher, Department of Pathological Anatomy with the course of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Oncologist, Leningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care

Aleksandr L. Chuzhov — Cand. Sci. (Medicine), Tuberculosis Specialist, Dermatovenerologist, Consultant, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Yulia E. Ovchinnikova — Cand. Sci. (Medicine), Departmental Head, Department of Pediatric Phthiology, Senior Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Irina F. Dovgalyuk — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Leading Researcher, Head of the Phthiopaediatrics department, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Anna A. Starshinova — Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint Petersburg State University

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов

Самцов А. В.*, Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э.

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

При хронических дерматозах значительно увеличивается обсемененность кожи различными бактериями и грибами, которые могут оказывать негативное влияние на течение воспалительного процесса. Крем «Кандидерм» является современным комбинированным топическим препаратом, оказывающим противовоспалительное, антибактериальное и противогрибковое действие.

Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости крема «Кандидерм» в терапии больных экземой и атопическим дерматитом.

Материал и методы. Обследовано 37 пациентов с АД и 28 больных экземой. Применяли крем «Кандидерм» 2 раза в сутки, который наносили на пораженные участки кожи. До начала и на 14-е сутки терапии проводилось бактериологическое исследование микрофлоры кожи в области высыпаний.

Результаты: на 14-е сутки у больных экземой ремиссия была достигнута у 17 (61 %) пациентов, значительное улучшение — 6 (21 %), улучшение — 4 (14 %), отсутствие эффекта — 1 (4 %); у больных АД ремиссия наблюдалась у 23 (62 %) пациентов, значительное улучшение — 7 (19 %), улучшение — 5 (14 %), отсутствие эффекта — 2 (5 %).

Выводы: высокая клиническая эффективность крема «Кандидерм» позволяет рекомендовать его для топической терапии больных нейроаллергодерматозами.

Ключевые слова: крем «Кандидерм», атопический дерматит, экзема, микрофлора кожи

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

Для цитирования: Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(2):78–83. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses

Alexey V. Samtsov*, Vladislav R. Khairutdinov, Irena E. Belousova

Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

In chronic dermatoses significantly increases the colonization of skin by bacteria and fungi, which can have a negative impact on the course of inflammatory process. Cream Candiderm is a modern combined topical drug that has anti-inflammatory, antibacterial and antifungal activity.

The aim of the study was to assess the efficacy, safety and tolerability of the cream Candiderm in the treatment of patients with eczema and atopic dermatitis.

Material and methods. 37 patients with AD and 28 patients with eczema. Applied cream Candiderm 2 times a day, which was applied to the affected area of the skin. Before and on the 14 day of therapy was conducted bacteriological examination of the microflora of the skin rashes.

Results: at 14 days in patients with eczema remission was achieved in 17 (61 %) patients, significant improvement 6 (21 %), improvement in 4 (14 %), lack of effect in 1 (4 %); in patients with AD remission was observed in 23 (62 %) patients, significant improvement in 7 (19 %), and improvement in 5 (14 %), lack of effect in 2 (5 %).

Conclusions: high clinical efficacy of the cream of Candiderm allows recommending it for topical therapy of patients with eczema and atopic dermatitis.

Keywords: **cream "Candiderm", atopic dermatitis, eczema, skin microflora**

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

For citation: Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Belousova I. E. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(2):78–83. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83>

■ До недавнего времени считалось, что колонизация грамотрицательными бактериями кожи здорового человека встречается редко и является результатом ее контаминации содержимым желудочно-кишечного тракта. Современные исследования показали, что у здоровых людей эти микроорганизмы в изобилии встречаются на участках кожи с относительным дефицитом влаги — в области предплечий, бедер и голеней [1].

Учитывая то, что на 1 кв. см кожного покрова располагается 1 млн бактерий с сотнями различных штаммов, можно предположить, что такая масса микроорганизмов не может не влиять на различные патологические процессы, происходящие в коже [2]. Об этом, в частности, свидетельствуют данные Jagielski и соавт., которые показали, что ряд представителей микробиома кожи (*S. aureus*, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*) утяжеляет течение основного заболевания посредством стимуляции выброса тимического стромального лимфопоэтина кератиноцитами. При этом патогенная микрофлора негативно влияет на течение хронического иммунозависимого воспалительного дерматоза, что диктует необходимость контроля над обсемененностью кожи ключевыми микробными агентами — *S. aureus*, грибами родов *Malassezia* и *Candida* [3, 4].

При хронических дерматозах значительно увеличивается обсемененность кожи различными бактериями и микромицетами, что приводит к высокому риску осложнения вторичной инфекцией. Колонизация кожи больных атопическим дерматитом (АД), экземой, псориазом грибами *Candida albicans* по сравнению со здоровыми людьми, повышена в 6 раз, а золотистым стафилококком — в 2 раза [5]. По данным Nguyen V. и соавт., *S. aureus* высевается у 44 % пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи и 48 % больных псориазом, в то время как у здоровых лиц этот микроорганизм обнаруживается только в 28 % случаев [6]. Носительство золотистого стафилококка на непораженной коже и слизистой оболочке носа обнаружено более чем у 50 % пациентов с экземой кистей. В области высыпаний *S. aureus* выявлен у 80–100 % больных. При этом обнаружена корреляция между степенью колонизации золотистым стафилококком и тяжестью течения экземы. Таким образом, носительство *S. aureus* является значимым кофактором в патогенезе экземы кистей [7].

Следует также отметить, что в развитии воспаления при АД доказана патогенетическая роль *S. aureus*. Золотистый стафилококк часто изолируется в большом количестве (до $10^8/\text{см}^2$) с поверхности кожи при АД. Колонизация *S. aureus* в полости носа и под ногтями выше в 5 и 10 раз, соответственно, чем у здоровых людей. Степень обсемененности кожного покрова *S. aureus* коррелирует с тяжестью АД [8–10]. Доля стафилококков в микробиоме кожи при обострении АД повышается с 35 до 90 %, при

этом в большей степени увеличивается численность *S. aureus*, а *S. epidermidis* — снижается [11]. Iwase T. и соавт. доказали, что *S. epidermidis* секретирует внеклеточную сериновую протеазу, селективно ингибирующую рост *S. aureus*. Таким образом, *S. epidermidis* является антагонистом *S. aureus* и снижение его численности сопровождается увеличением популяции золотистого стафилококка [12].

В исследовании Iwatoto K. и соавт. было доказано, что антигены *S. aureus* активно стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, поддерживающих воспаление кожи при АД. Методом метагеномного анализа был идентифицирован штамм *S. aureus* (TF3378), обладающий наиболее мощным пролиферативным потенциалом. Этот штамм активировал клетки Лангерганса в эпидермисе посредством взаимодействия с Toll-подобными рецепторами, что сопровождалось последующей пролиферацией эффекторных Т-клеток с явным преобладанием Т-хелперов 2 типа (Th2), продуцирующих интерлейкин-2 (IL-2) [13].

Таким образом, в патогенезе дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, важную роль играют патогенные бактерии и грибы, более того, часто встречаются их ассоциации [22]. Вследствие этого при выборе терапии необходима комбинация сильного и безопасного ГКС и противогрибкового и антибактериального компонентов. Крем «Кандидерм» является современным комбинированным топическим препаратом, который обладает способностью купировать воспалительный процесс, элиминировать патогенную бактериальную и грибковую флору при оптимальных соотношениях эффективности — безопасность. Содержание в «Кандидерме» взаимно усиливающих друг друга по активности и дополняющих по спектру действия компонентов (беклометазона, гентамицина и клотримазола) позволяет рекомендовать его на начальном этапе лечения, в том числе до идентификации возбудителя, при дерматозах, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной инфекцией. [21]. Крем «Кандидерм» — таргетный препарат. Мишенью 0,25%-го беклометазона являются рецепторы глюкокортикоидов, 1%-го клотримазола — фермент 14 α -деметилаза, 0,1%-го гентамицина — 30S субъединица бактериальных рибосом.

Беклометазона дипропионат — глюкокортикостероид, который относится по активности к 3-му классу (сильные ГКС) Европейской классификации топических стероидов наряду с таким широко используемым средством, как бетаметазона валерат. Однако в отличие от последнего беклометазон не содержит фтор, что определяет его высокую безопасность и допустимость применения на любых участках кожи. Кроме того, доказательством высокой безопасности служит, в частности, многолетнее использование беклометазона для лечения бронхиальной астмы. Исследования показали, что

системная адсорбция беклометазона почти в два раза меньше таковой, чем у бетаметазона, поэтому воздействие стероида ограничено очагом воспаления [14]. Уровень кортизола на фоне топической терапии беклометазоном сохраняется в пределах нормы [23]. Беклометазон дипропионат представляет собой пролекарство, которое быстро активируется путем гидролиза в активный моноэфир, содержащий 17-беклометазона монопропионат, который имеет сродство к глюкокортикоидному рецептору, в 30 раз превышающему исходное соединение [19], тем самым обеспечивая быстрое и полноценное наступление противовоспалительного действия.

Клотримазол относится к азолам. Его антимикотическое действие определяется воздействием на эргостерол, снижение содержания которого приводит к размягчению мембраны и микелизису. Клотримазол характеризуется широким спектром противогрибкового действия, штаммы грибов, имеющих естественную резистентность к клотримазолу, встречаются редко [15].

Гентамицин — бактерицидный антибиотик-аминогликозид, высокоактивный в отношении аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий за счет двойного механизма действия (подавление биосинтеза белков и повреждение цитоплазматической мембраны). При выборе средства терапии следует иметь в виду, что некоторые антибиотики часто вызывают контактный аллергический дерматит, а препараты, содержащие гентамицин, лишены этого недостатка [20].

«Кандидерм» максимально отвечает потребностям проводимой терапии пациентов с дерматозами, осложненными вторичной инфекцией, обеспечивая полное устранение симптомов заболевания, тем самым снижая риск возникновения рецидива [15].

Целью нашего исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости крема «Кандидерм» в терапии больных экземой и атопическим дерматитом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 37 пациентов с АД (средний возраст $27,6 \pm 9,2$ года, 26 (62 %) мужчин и 11 (38 %) женщин) и 28 боль-

ных экземой (средний возраст $29,4 \pm 10,3$ года, 19 (68 %) мужчин и 9 (32 %) женщин).

Все пациенты в виде монотерапии применяли крем «Кандидерм» два раза в сутки, который наносили на пораженные участки кожи. Оценка клинической эффективности препарата проводили на 7-е и 14-е сутки лечения. Безопасность применения крема «Кандидерм» оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физического обследования, мониторинга лабораторных показателей (с интервалом семь дней): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Для оценки эффективности терапии использовались дерматологические индексы. Тяжесть больных АД оценивали с помощью индекса SCORAD по методике, рекомендованной Европейской группой по изучению атопического дерматита [16]. Для оценки тяжести экземы использовали индекс EASI [17]. Интенсивность зуда больные определяли по визуально-аналоговой 10-балльной шкале (VAS) [18]. Клиническую оценку эффективности терапии осуществляли на основе анализа динамики показателей дерматологических индексов SCORAD/EASI: ремиссия — снижение показателя более чем на 75 % от исходного состояния; значительное улучшение — снижение на 50–75 %; улучшение — снижение на 25–50 %; отсутствие эффекта — снижение менее чем на 25 %.

Результаты

Анализ терапевтической эффективности крема «Кандидерм» показал, что на 7-е сутки в группе больных экземой ремиссия была достигнута у 9 (32 %) пациентов, значительное улучшение — 11 (39 %), улучшение — у 5 (18 %), отсутствие эффекта — у 3 (11 %); в группе больных АД ремиссия наблюдалась у 11 (30 %) пациентов, значительное улучшение — у 18 (49 %), улучшение — у 6 (16 %), отсутствие эффекта — у 2 (5 %) (табл. 1). К 14-м суткам в группе больных экземой ремиссия была достигнута у 17 (61 %) пациентов, значительное улучшение — 6 (21 %), улучшение — у 4 (14 %), отсутствие эффекта — у 1 (4 %); в группе больных АД ремиссия наблюдалась у 23 (62 %) пациентов,

Таблица 1. Динамика величин дерматологических индексов у больных экземой и АД в процессе терапии
Table 1. Dynamics of dermatological indices in patients with eczema and their BP during therapy

Дерматоз	Экзема		Атопический дерматит	
	EASI, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	VAS, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	SCORAD, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$	VAS, $X (x_{0,25}-x_{0,75})$
0-й день	18,3 (12,0–24,1)	7,8 (5,2–9,3)	21,2 (14,4–28,5)	8,4 (6,7–9,5)
7-й день	6,2* (4,3–9,1)	4,0* (2,3–5,9)	8,2* (5,5–11,2)	4,1* (2,9–5,9)
14-й день	3,9* (2,4–5,8)	2,9* (1,7–3,8)	4,2* (2,9–6,3)	2,2* (1,6–3,0)

Примечание: X — медиана; $x_{0,25}$ — нижний квартиль; $x_{0,75}$ — верхний квартиль; * — статистически значимые различия при сравнении с нулевым днем лечения, $p < 0,05$.
Comment: X — median, $x_{0,25}$ — lower quartile, $x_{0,75}$ — upper quartile, * — statistically significant differences when compared with the 0 treatment day, $p < 0,05$.

значительное улучшение — у 7 (19 %), улучшение — у 5 (14 %), отсутствие эффекта — у 2 (5 %). Средние сроки лечения больных экземой составили $15,7 \pm 2,9$ суток, АД — $14,8 \pm 2,5$ суток.

Анализ динамики интенсивности зуда на 7-е сутки выявил почти двукратное снижение показателей, оцениваемых по визуально-аналоговой 10-балльной шкале: с 7,8 до 4,0 балла в группе пациентов с экземой и с 8,4 до 4,1 балла у больных АД. К 14-м суткам интенсивность зуда снизилась в группе пациентов с экземой и АД до 2,9 и 2,2 балла, соответственно.

Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было. Все пациенты отметили хорошую переносимость крема «Кандидерм».

Кроме того, пациентами было отмечено положительное восприятие косметических свойств крема «Кандидерм», а именно его приятная текстура, быстрая впитываемость в кожу, отсутствие запаха, цвета и следов на одежде после применения.

Выводы

Применение комбинированного препарата «Кандидерм», обладающего противовоспалительным, антибактериальным и антимикотическим действием, позволяет проводить эффективную терапию широкого спектра дерматозов, ассоциированных с инфекцией кожи.

Назначение одного такого препарата, заменяющего несколько средств, позволяет повысить уровень комплаенса, снизить риск развития неже-

лательных реакций и взаимодействий между действующими веществами, сделать фармакотерапию более доступной.

Одновременное воздействие компонентов на этиологические факторы и основные патогенетические механизмы развития патологического процесса способствует более эффективному лечению на разных стадиях воспалительного процесса.

Крем «Кандидерм» — это оригинальная комбинация трех активных компонентов для эффективного и безопасного устранения симптомов дерматоза, осложненного вторичной инфекцией при любой локализации.

Применение наружной комбинированной терапии с использованием крема «Кандидерм» у больных экземой и атопическим дерматитом показало выраженный клинический эффект. Отмечается хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности исследуемого препарата.

Крем «Кандидерм» выпускается в двух формах: упаковка 15 г будет удобна пациентам с небольшими по площади поражениями или для короткого курса терапии, экономичная упаковка 30 г оптимальна для пациентов с обширными поражениями или при необходимости длительного использования.

Доказанная высокая терапевтическая эффективность крема «Кандидерм» позволяет рекомендовать его для топической терапии дерматозов, в патогенезе которых имеют значение воспаление, бактериальная и грибковая флора. ■

Литература/References

- Chen Y. E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):143–55.
- Grice E. A., Kong H. H., Renaud G., et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18(7):1043–50.
- Jagielski T., Rup E., Ziolkowska A., et al. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatol.* 2014;14:3.
- Brodzka P., Panzner P., Pizinger K., Schmid-Grendelmeier P. IgE-mediated sensitization to malassezia in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis.* 2014;25(3):120–6.
- Агафонова Е. Е., Дворянкова Н. В., Добриян З. Ф., Корсунская И. М. Терапия хронических дерматозов, осложненных Candida инфекцией. *Terra medica.* 2006;(1):34–35. [Agaphonova E. E., Dvoryankova N. V., Dobriyan Z. F., Korsunskaya I. M. Therapy of chronic dermatoses, complicated by Candida infection. *Terra medica.* 2006;(1):34–35.]
- Nguyen V., Huggins R. H., Lertsburapa T., et al. Cutaneous T-cell lymphoma and Staphylococcus aureus colonization. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):949–52.
- Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J. O., et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):772–7.
- Hanifin J. M., Rogge J. L. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977;113(10):1383–6.
- Williams R. E., Gibson A. G., Aitchison T. C., et al. Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990;123(4):493–501.
- Leyden J. J., Marples R. R., Kligman A. M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–30.
- Kong H. H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–9.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H., et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;20:346–9.
- Iwamoto K., Moriwaki M., Niitsu Y., et al. Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. *J Dermatol Sci.* 2017 Aug 5;S0923-1811(17)30502-9.

14. Tauber V. U., Amin M., Fuchs P., et al. Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betamethasone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and flucocinolone acetonide. *Arzneimittelforschung*. 1976;26(7b):1492–5.

15. Матушевская Е. В., Масюкова С. А. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении atopического дерматита. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009;(2):14–19. [Matushevskaya E. V., Masyukova S. A. Topical combined corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology. 2009;(2):14–19.]

16. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis, the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23–31.

17. Hanifin J., Thurston M., Omoto M., et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental Dermatology* 2001;10(1):11–8.

18. Gift A. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehabilitation Nursing*. 1989;14:313–35.

19. Roberts J.K., Moore C.D., Ward R.M., Yost G.S., Reilly C.A. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 May;345(2):308–16.

20. Хабиф Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕД пресс-информ, 2008. [Habif T. P. Skin diseases: diagnosis and treatment. Moscow: MED Press Information, 2008.]

21. Соколова Т. В., Гладько В. В., Флакс Г. А., Малярчук А. П., Сафонова Л. А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. Учебное пособие для врачей. М.: Ваш формат, 2017:60. [Sokolova T. V., Gladko V. V., Flaks G. A., Malyarchuk A. P., Safonova L. A. Microbial eczema as an infectious-dependent dermatosis in the practice of a dermatovenereologist. Textbook for doctors. Moscow: YOUR FORMAT, 2017:60.]

22. Агафонова Е. Е., Дворянкова Н. В., Добрян З. Ф., Корсунская И. М. Терапия хронических дерматозов, осложненных *Candida* инфекцией. М.: TerraMedica, 2006. [Agafonova E. E., Dvoryankova N. V., Dobriyan Z. F., Korsunskaya I. Therapy of chronic dermatoses complicated by *Candida* infection. Moscow: TerraMedica, 2006.]

23. Patel R. S. et al. Предварительные результаты пилотного исследования по изучению возможности измерения кортизола в слюне для выявления скрытого подавления надпочечниково, вторичного по отношению к применению назальных стероидов. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Jun;26(3):231–4. [Patel R. S. et al. Preliminary results of a pilot study aimed at investigating the possibility of measuring cortisol in saliva to detect latent suppression of the adrenal glands, secondary to the use of nasal steroids. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001 Jun; 26 (3): 231–4.]

Информация об авторах

Алексей Викторович Самцов* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: haric03@list.ru

Ирена Эдуардовна Белоусова — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Information about the authors

Alexey V. Samstov* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: haric03@list.ru

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Prof. of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Military medical academy after S. M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: irena.belousova@mail.ru

КАНДИДЕРМ



ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

КАНДИДЕРМ® БЕЛАЯ ПОЛОСА **В ЖИЗНИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ**

Оригинальная комбинация 3-х активных компонентов
для эффективного и безопасного устранения симптомов дерматоза,
осложнённого вторичной инфекцией, при любой локализации**1-3

Гентамицин

бактерицидный
антибиотик
широкого
спектра
активности¹⁻³

Беклометазон

уникальный²
современный¹
нефторированный
стероид

Клотримазол

широкий спектр
противогрибковой
активности^{1,3}

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм крем для наружного применения. ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

МНН: Гентамицин + Беклометазон + Клотримазол. **Состав:** активные компоненты (в 1 г) клотримазол 10 мг, беклометазона дипропионат 0,25 мг, гентамицин (в виде сульфата) 1 мг. **Показания к применению:** дерматозы, осложненные вторичной инфекцией; эпидермофития стоп; дерматомикозы (в т. ч. с локализацией в паховой области), вызванные чувствительными к препарату возбудителями. **Противопоказания:** туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные реакции после вакцинации, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 7 лет, беременность, период лактации, открытые раны. **Побочные действия:** чувство жжения, гиперемия, эритема, шелушение, отек, сухость, мацерация и атрофия кожи: стрии, гипертрихоз, фолликулит, потница, крапивница, стероидные угри, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, телеангиоэктазии, гипопигментация, пиодермия, фурункулез. При длительном применении возможно системные побочные эффекты в т. ч. угнетение функции коры надпочечников. **Способ применения и дозы:** наружно, крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером). Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет, как правило, 2-4 недели (не более). Детям (7-16 лет) препарат назначают только строго по назначению и под контролем врача. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача. Перед назначением препарата Кандидерм, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препарата.

* дерматоз, осложненный вторичной инфекцией

** у всех пациентов, принявших участие в исследовании

1. Матушевская Е.В., Масюкова «Комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита».

Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, №2-2009, с. 14-19

2. ГРЛС от 24.08.2017 г., на территории РФ (в составе трёхкомпонентных, комбинированных ГКС)

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм

ООО «Гленмарк Импэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3,
БЦ «Вивальди Плаза» Тел./Факс 7 499 9510000,
www.glenmarkpharma.com / www.glenmark-pharma.ru

08-17-RUS-008-CDM


glenmark

ПРЕПАРАТ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

БЕРЕЖНО ВОЗВРАЩАЕТ РАДОСТЬ ЖИЗНИ



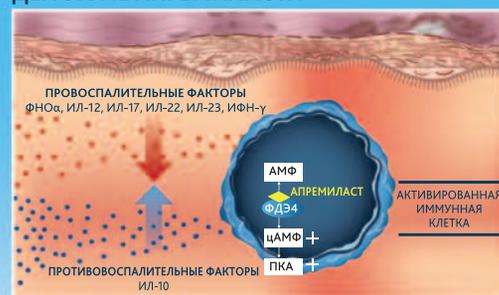
ОТЕСЛА®

(апремиласт) 30 мг
таблетки

- ◆ Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴⁻⁵
- ◆ Таблетированная форма выпуска



ДЕЙСТВИЕ АПРЕМИЛАСТА



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

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА® (OTEZLA®)

Регистрационный номер: ЛП-003829. **Торговое название:** ОТЕСЛА®. **Международное непатентованное название:** апремиласт. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания:** псориатический артрит. Лечение активного псориатического артрита (ПА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости 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; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинического опыта); редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу). **С осторожностью:** у пациентов, имеющих нарушения психики или указания на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения (см. раздел «Особые указания»). 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 эффект заключается в эмбриональных потерях, снижении веса плода и задержке ossification у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если экспозиция у животных

составляла 1,3 от значения клинической экспозиции, то негативное действие не развивалось (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Период грудного вскармливания.** Апремиласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремиласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремиласт не следует применять в период грудного вскармливания. **Фертильность.** Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В экспериментах на мышах не обнаружено нежелательного влияния на фертильность самок при экспозиции апремиласта в 3 раза выше клинической, а у самок – при экспозиции, сравнимой с клинической. Данные по неклиническому изучению фертильности представлены в разделе «Фармакологические свойства». **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориатического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, жевательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. **Дозы.** Рекомендуемая доза апремиласта – 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. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в ходе клинических исследований III фазы были нарушения со стороны ЖКТ – диарея (15,7 %) и тошнота (13,9 %). В основном эти нарушения были легкой или средней степени тяжести и только 0,3 % от каждой из этих НЛР были расценены как тяжелые. Эти НЛР возникали преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешились в течение 4 недель. Другими частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), головная боль (7,9 %) и головная боль напряжения (7,2 %). В целом, большинство НЛР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности редко регистрировались в ходе клинических исследований апремиласта. НЛР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремиласта при псориатическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** бронхит, инфекции верх-

Таблица 1: Схема титрования дозы

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

них дыхательных путей, назофарингит. **Нарушения со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** снижение аппетита. **Нарушения психики:** бессонница, депрессия. **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, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** кожная сыпь. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** боль в спине. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** боль в спине. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела. **Передозировка.** Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозозамещающей токсичности. При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение. **Особые указания.** Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат. **Нарушение психики:** применение апремиласта ассоциируется с повышенным риском развития нарушений психики, таких как бессонница и депрессия. Случаи появления суицидальных мыслей и поведения, включая суицид, были отмечены у пациентов как с указанием на депрессию в анамнезе, так и без него (см. раздел «Побочное действие»). Риски и польза начала и продолжения терапии апремиластом должны быть тщательно оценены у тех пациентов, которые сообщают об имеющихся у них нарушениях психики или наличии таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические наруше-

ния. Пациент и лица, заботящиеся о пациенте, должны сообщать врачу, назначившему препарат, о любых изменениях поведения или настроения пациента, а также о появлении у него суицидальных мыслей. **Тяжелая почечная недостаточность:** 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»). **Пациенты с недостаточной массой тела:** 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 пациента и рассмотреть вопрос о прекращении лечения. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** апремиласт не влияет или влияет в незначительной степени на способность управлять транспортными средствами или на работу с механизмами.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять после даты истечения срока годности.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Организация, принимающая претензии: Представительство корпорации «Селджен Интернашнл Холдингз Корпорэйшн», США Россия, 125047, г. Москва, ул. 1-ая Тверская - Ямская, д.21
Телефон: 8 (495) 777 65 55

