

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 94
№ 3
2018



ЗОЛИНЗА™ первый в России ингибитор гистон-деацетилаз (HDAC) с доказанной эффективностью и длительным ответом у пациентов с поздними стадиями кожной Т-клеточной лимфомы^{1, 2, 3}



Препарат **ЗОЛИНЗА™** включен в Клинические рекомендации ESMO⁴, Руководство NCCN⁵ и Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний⁶

Ссылки: 1. Инструкция по применению препарата Золинза. 2. Olsen EA, J Clin Oncol. 2007;25:3109-3115. 3. Duvic M et al. Clinical Lymphoma & Myeloma 2009; 9(6): 412-416. 4. R. Willemze et al. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi149-vi1154. 5. NCCN Guidelines Non-Hodgkin's lymphomas Version 2.2013, 09/06/13 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2013, All rights reserved. http://www.nccn.org/prf/Professional8/physician_jlgf/t_guidelines.asp#site. 6. Поддубная И. В. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, 2016, стр. 94-113.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Золинза® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП 001458-101114. Торговое название: Золинза®; МНН: вориностат (vorinostat).
Лекарственная форма: капсулы 100 мг. **Показания к применению:** лечение кожной Т-клеточной лимфомы, которая прогрессирует, персистирует или рецидивирует, несмотря на проведенную системную терапию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая степень печеночной недостаточности; детский возраст до 18 лет; беременность и кормление грудью. **С осторожностью:** умеренная степень печеночной недостаточности; тромбоз/боли в анамнезе; исходные тошнота, рвота и диарея (должны быть устранены до начала лечения); диабет и риск развития диабета. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом ЗОЛИНЗА®. Грудное вскармливание во время лечения препаратом ЗОЛИНЗА® не рекомендуется. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата ЗОЛИНЗА® составляет 400 мг один раз в сутки во время еды. В случае возникновения непереносимости дозу можно снизить до 300 мг один раз в сутки – в течение 5 последовательных дней в неделю. **Побочное действие:** симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, анорексия, снижение массы тела, рвота, запор, снижение аппетита), общие симптомы (чувство усталости, озноб), гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия) и расстройство вкусовых ощущений (дисгевзия, сухость во рту). Очень частые со стороны: крови и лимфатической системы (тромбоцитопения, анемия); обмена веществ и питания (анорексия, снижение аппетита); желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, сухость во рту, рвота, запор); кожи и подкожных тканей (алопеция); скелетно-мышечной и соединительной ткани (мышечные спазмы); нервной системы (дисгевзия); общие расстройства и нарушения в месте введения (чувство усталости, озноб). **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение веса, увеличение плазменной концентрации креатинина. Из перечисленных выше очень часто встречающихся побочных эффектов степени тяжести 3–5 отмечали в отношении: тромбоцитопении (5,8%), анемии (2,3%), анорексии (2,3%), снижения аппетита (1,2%), тошноты (3,5%), мышечных спазмов (2,3%), чувства усталости (2,3%), ознобов (1,2%) и снижения веса (1,2%). Ни один из побочных эффектов не имел 5 степени тяжести. Частота выраженных тромбоцитопении, анемии и чувства усталости была повышенной при лечении дозами препарата ЗОЛИНЗА® свыше 400 мг в режиме один раз в сутки. К частым серьезным побочным эффектам относятся: тромбоцитопения, анемия, дегидратация, эмболия ветвей легочной артерии. **Прекращение лечения.** Из подгруппы пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, принимавших препарат ЗОЛИНЗА® в режиме 400 мг один раз в сутки, 10,5% прекратили лечение в связи со связанными с лечением побочными эффектами, в частности, анемией, ангионевротическим отеком, астенией, болью в груди, тромбозом глубоких вен, ишемическим инсультом, летаргией, эмболией ветвей легочной артерии, кожными повреждениями и летальным исходом. **Лабораторные показатели:** Увеличение плазменной концентрации глюкозы при этом выраженные сдвиги (3 степени) были отмечены у 5,8 % пациентов. Транзиторное, невыраженное увеличение плазменной концентрации креатинина наблюдалось у 47,1 % пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами Антикоагулянты - производные кумарина:** при одновременном приеме препарата ЗОЛИНЗА® и кумариновых антикоагулянтов в редких случаях у пациентов наблюдали удлинение протромбинового времени и увеличение МНО (международного нормализованного отношения). При необходимости одновременного лечения препаратом ЗОЛИНЗА® и производными кумарина рекомендуется проводить тщательный мониторинг параметров свертываемости крови. Особые указания: Капсулы не вскрывать, проглатывать целиком. Следует избегать контакта содержимого капсулы с кожей и слизистыми оболочками. При контакте тщательно смыть порошок водой. **Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта:** при развитии во время терапии нарушений со стороны органов ЖКТ, включая тошноту, рвоту и диарею, может потребоваться назначение противорвотных и противодиарейных средств. Для профилактики обезвоживания и поддержания электролитного баланса рекомендуется проводить регидратацию и восполнение электролитов. При наличии у пациента исходных тошноты, рвоты и диареи их необходимо устранить до начала лечения препаратом ЗОЛИНЗА®. Изменения гематологических параметров Терапия препаратом ЗОЛИНЗА® может сопровождаться развитием дозозависимых тромбоцитопении и анемии. Если во время лечения препаратом ЗОЛИНЗА® происходит существенно снижение числа тромбоцитов и/или уровня гемоглобина, следует уменьшить дозу препарата или временно прекратить лечение. **Сосудистые нарушения:** по имеющимся данным во время лечения возможно развитие таких осложнений как эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Печеночные нарушения Исследования применения препарата ЗОЛИНЗА® у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. На основании этих исследований не рекомендуется прием препарата у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности. **Гипергликемия:** следует проводить мониторинг плазменного уровня глюкозы, в особенности у пациентов с уже имеющимся диабетом или риском развития диабета. Может потребоваться назначение диеты и/или гипогликемической терапии. **Изменения лабораторных параметров:** следует проводить тщательный мониторинг параметров клинического и биохимического анализа крови, включая концентрации электролитов плазмы, глюкозы и креатинина не реже 1 раза в 2 недели в первые 2 месяца лечения, впоследствии – ежемесячно. **Регистрационное удостоверение выдано** на Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

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



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru
ONCO-1211854-0001 07 2017

Золинза™
(вориностат, MSD)

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 94, № 3, 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. 3, 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)

Jana Hercogova (Czech)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Torello Lotti (Italy)

Adaskevich V. P. (Belarus)

Arifov S. S. (Uzbekistan)

Baltabaev M. K. (Kyrgyzstan)

Batpenova G. R. (Kazakhstan)

Eshimov U. I. (Kazakhstan)

Znamenskaya L. F. (Russia)

Ivanov O. L. (Russia)

Kerimov S. G. (Azerbaijan)

Lukiyanov A. M. (Belarus)

Mavrov G. I. (Ukraine)

Molochkov V. A. (Russia)

Rubins A.Ya. (Latvia)

Sabirov U.Ju. (Uzbekistan)

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

The online version of VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII is published on the website www.vestnikdv.ru 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.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

О. А. КАРПОВА

Анализ распространенности и заболеваемости дерматозами у работников алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. В. ПАТРУШЕВ, А. В. САМЦОВ, В. Ю. НИКИТИН, А. М. ИВАНОВ, О. П. ГУМИЛЕВСКАЯ, А. В. СУХАРЕВ, И. А. СУХИНА

Роль CLA⁺T-клеток в развитии кожных заболеваний

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. В. ПАТРУШЕВ, А. В. САМЦОВ, А. М. ИВАНОВ, А. В. СУХАРЕВ, Д. Д. АСФЕНДИАРОВ

Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

М. В. ЖУЧКОВ, Е. Е. БОЛЬШАКОВА, Д. Б. СОНИН, С. А. РОДИОНОВА

Дерматоскопическая диагностика невусов сальных желез Ядассона

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

А. Л. ЕВСЕЕВА, С. В. КОШКИН, В. В. РЯБОВА, И. И. БАЖИНА, О. С. КОВРОВА

Благоприятный исход беременности у больной вторичным сифилисом

Э. Я. ФИСТАЛЬ, Н. Т. ВАТУТИН, Г. Г. ТАРАДИН, М. С. ГОНЧАРУК, И. С. ГРИЩЕНКО, И. В. ВАСИЛЕНКО

Язвы Марторелла

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Д. В. ЗАСЛАВСКИЙ, Е. С. ТУЛЕНКОВА, К. Н. МОНАХОВ, Н. А. ХОЛОДИЛОВА, Ю. С. КОНДРАТЬЕВА, О. Б. ТАМРАЗОВА, О. Б. НЕМЧАНИНОВА, М. О. ГУЛИЕВ, И. Л. ШЛИВКО, И. Е. ТОРШИНА

Экзема: тактика выбора наружной терапии

А. Л. БАКУЛЕВ, Т. В. ФИТИЛЕВА, Е. А. НОВОДЕРЕЖКИНА, И. ГИЛЛОТЮ, Х. ТИАН, Т. ХОВЭ, Г. ПЕТРИ

Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии

Л. Г. ГОРЕНКОВА, С. К. КРАВЧЕНКО, А. М. КОВРИГИНА, О. А. КОЛОМЕЙЦЕВ

Успешная последовательная иммуноэпигенетическая терапия эритродермической формы грибовидного микоза

ORGANIZATION OF HEALTH CARE

OL'GA A. KARPOVA

Analysis of the prevalence and incidence of the dermatosis in workers of the Altay region, of the West-Siberian Railways

LITERATURE REVIEW

ALEKSANDR V. PATRUSHEV, ALEKSEY V. SAMTSOV, VLADIMIR YU. NIKITIN, ANDREY M. IVANOV, OKSANA P. GUMILEVSKAYA, ALEKSEY V. SUKHAREV, IRINA A. SUKHINA

Origin, function and role in the development of skin diseases CLA⁺T-lymphocytes

SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEKSANDR V. PATRUSHEV, ALEKSEY V. SAMTSOV, ANDREY M. IVANOV, ALEKSEY V. SUKHAREV, DENIS D. ASFENDIAROV

Prevalence of chronic infection foci in patients with dermatoses

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

MIKHAIL V. ZHUCHKOV, ELENA E. BOLSHAKOVA, DMITRY B. SONIN, SLAVYANA A. RODIONOVA

Dermatoscopic diagnostics of nevus sebaceous of Jadassohn

CLINICAL CASES

ANNA L. EVSEEVA, SERGEY V. KOSHKIN, VERA V. RYABOVA, IRINA I. BAZHINA, OL'GA S. KOVROVA

A favorable pregnancy outcome in women with secondary syphilis

EMIL' YA. FISTAL', NIKOLAY T. VATUTIN, GENNADY G. TARADIN, MAKSIM S. GONCHARUK, IRINA S. GRISCHENKO, INNA V. VASILENKO

Martorell's ulcers

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

DENIS V. ZASLAVSKY, ELENA S. TULENKOVA, KONSTANTIN N. MONAKHOV, NATAL'YA A. KHOLODILOVA, YULIYA S. KONDRATIEVA, OL'GA B. TAMRAZOVA, OL'GA B. NEMCHANINOVA, MAGOMED O. GULIEV, IRENA L. SHLIVKO, IRINA E. TORSHINA

Eczema: tactics of choice external therapy

ANDREY L. BAKULEV, TAT'YANA V. FITILEVA, EVGENIYA A. NOVODEZERKINA, ISABEL GILLOTEAU, HAIJUN TIAN, TANYA HOWE, GUILHEM PIETRI

Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues

LILIA G. GORENKOVA, SERGEY K. KRAVCHENKO, ALLA M. KOVRIGINA, OLEG A. KOLOMEITSEV

Successful sequential immune epigenetic therapy of erythrodermic mycosis fungoides

13

20

30

39

45

51

56

67

77



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, контактно-аллергический импетиго); Инфицированные ожоги и отморожения I и II степени.

Тридерм®



СПОСОБСТВУЕТ УМЕНЬШЕНИЮ ГИПЕРЕМИИ, ЗУДА И ОТЕКА ПРИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕРМАТИТАХ. ОТМЕЧЕНО С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ*



РЕКЛАМА

**ВОЗДЕЙСТВУЕТ
на источник воспаления**



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

* К 3-му дню лечения препаратом Тридерм отмечались исчезновение отека, угасание эритемы, инфильтрации, прекращение экссудации, значительное уменьшение зуда, по данным Анисимова Л. А., Сидоренко О. А. Топические стероидные препараты элоком и Тридерм в терапии atopического дерматита у детей // РМЖ. – 2000. – Том 8, № 6. – С. 570–571. Данилов С. И., Пирятинская В. А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов // РМЖ. – 2006. – Том 8, № 13–14. – С. 257–260.

Тридерм®. Мазь/крем для наружного применения. МНН, или группировочное название: бетаметазон + гентамицин + клотримазол. Показания к применению: дерматозы, осложненные инфекциями, или при подозрении на такие инфекции, в том числе простой и аллергический дерматит, atopический дерматит (в том числе диффузный нейродермит), ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи; простой хронический лишай. Способ применения и дозы: наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань два раза в день. Продолжительность терапии зависит от размера и локализации поражения, а также реакции пациента. Если клиническое улучшение не наступает после трех-четырех недель лечения, необходимо уточнение диагноза. Противопоказания: детский возраст до двух лет, повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, мазь – также для открытых ран. Побочное действие: очень редко – чувство жжения, эритема, экссудация, нарушение пигментации и зуд; побочные эффекты, встречающиеся при применении местных ГКС, клотримазола и гентамицина. Применение во время беременности и лактации: с осторожностью (особенно в первом триместре), только в случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При назначении в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного кормления. Особые указания: детям назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем. Наблюдались перекрестные аллергические реакции с аминогликозидными антибиотиками. Любые побочные эффекты, встречающиеся при применении системных ГКС, могут отмечаться и при местном применении ГКС, в особенности у детей. Использование окклюзионных повязок и нанесение на поврежденные кожные покровы способствует усилению абсорбции активных действующих веществ и повышает риск развития системных побочных эффектов. При длительном использовании отмену препарата рекомендуется проводить постепенно. Рег. номер – мазь: П N013503/01, инструкция по применению от 30.05.2016; крем: П N013502/01, инструкция по применению от 19.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

L.RU.MKT.CC.08.2017.1919

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

✓ **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 не просто лечение псориаза. Это моя полноценная жизнь![§]



Это Козэнтикс

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС⁷

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

Примечание для врача
Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению

- Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.
- Лечение актиного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Способ применения и дозы
Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-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 активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-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 ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1. Thaçi, 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 Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 28(3): 347-355. DOI: 10.1002/acr.23113. 3. Abstracts of Poster Presentations. *MayoClin* 2017. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 May; 10(5):pp. S7-S31. 4. Reich K, Sullivan T, Jarringer P, et al. FRODO Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results From The Tandberg Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 603-604. 5. Cettilli A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 70-80. 6. Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp 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 100 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 100%.
** PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.
† 79% пациентов достигают PASI 90† и 44,3% пациентов достигают PASI 100† к 16-й неделе терапии†. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR. n = 334, p < 0.0001, NRI.
‡ 87% пациентов с псориатическим артритом отметили прогрессивные структурные изменения† суставов в течение минимум 2 лет терапии†. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное, многоцентровое исследование FUTURE 1. n = 605, full analysis set.
§ 63,7% пациентов достигли улучшения по NAPS† на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей†. NAPS† – индекс тяжести псориатического артрита. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TONASPS/ORE. n = 66, p < 0.0001.
¶ У 68,5% пациентов наблюдается улучшение по dpPASI при ладонно-подошвенном псориазе через 80 недель терапии†. dpPASI – индекс площади поражения и степени тяжести ладонно-подошвенного псориаза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование GESTURE. n = 69, p < 0.0001, NRI.
§§ У 52,9% пациентов наблюдается достижение индекса тяжести псориаза волосистой части головы ниже 12† к 12-й неделе терапии†. PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы. PSSI 90 – индекс тяжести псориаза головы. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. n = 51, p < 0.001, NRI.
|| DLQI – индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием.

дится 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 у 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.
Контагиозные инфекционные заболевания (например, активный туберкулез).
Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности
• **Инфекция:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.
• **Больше крови:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.
• **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций

применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.
• Поскольку съёмный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы / предварительно заполненного шприца в автоматизированном устройстве содержит производные натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.
• **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию новыми 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, герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница; **частота неизвестна:** кандидозная инфекция ногтей и слизистых оболочек; **редко (от 0,1 до 1%):** кандидозная инфекция полости рта, грибовое поражение ногтей стоп, кожный зуд, нейтропения, нейтропения.
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 мидодолом (субстратом изоферрома CYP3A4).
NOVARTIS PHARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ.



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

Неотанин

современный подход к терапии зудящих воспалительных дерматозов

- ✓ Оказывает двойное противозудное действие!
- ✓ Не содержит гормонов!
- ✓ Разрешен с 0+
- ✓ Может применяться самостоятельно и в сочетании с любым средством.

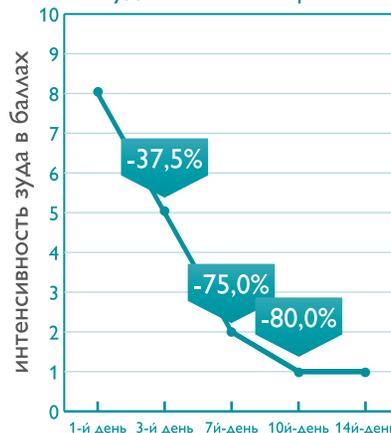
- Устраняет зуд в течение 5 минут после применения!
- Длительность противозудного эффекта – 4 часа!
- Достоверно уменьшает проявление воспалительной экссудации, уже через 3 дня мокнутие отсутствовало у 88% пациентов.
- Применение НЕОТАНИНА способствует восстановлению целостности кожных покровов на 3-й день регресс эксфолиаций наблюдался у 85% пациентов.



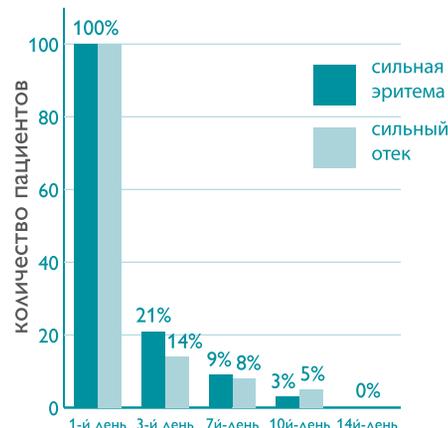
Не имеет аналогов на рынке РФ!

Результаты клинического исследования* ($p < 0,05$)

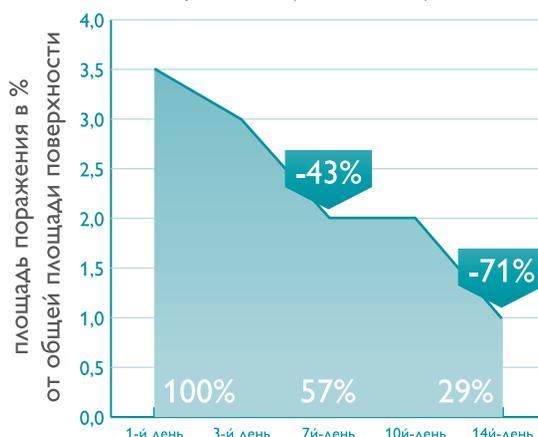
динамика регресса интенсивности зуда кожных покровов



динамика регресса эритемы и отечности кожных покровов (% пациентов, сутки)



динамика уменьшения площади поражения (воспаления) кожи



* Заславский Д.В., Туленкова Е.С., Монахов К.Н., Холодилова Н.А., Кондратьева Ю.С., Тамразова О.Б., Немчанинова О.Б., Гулиев М.О., Шлишко И.Л., Торшина И.Е. "Оценка эффективности спрея/лосьона (суспензии)/крема НЕОТАНИН у пациентов с экзематозными дерматозами", 2017-2018 гг.

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-13-19>

Анализ распространенности и заболеваемости дерматозами у работников алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги

Карпова О. А.

Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «Российские железные дороги»
656038, Российская Федерация, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20

В статье представлены результаты сравнительного анализа распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки у работников железнодорожного транспорта алтайского региона, Западно-Сибирской железной дороги, ОАО «РЖД» и территориального населения Сибирского федерального округа и Российской Федерации.

Ключевые слова: **болезни кожи и подкожной клетчатки, работники железнодорожного транспорта**

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Карпова О. А. Анализ распространенности и заболеваемости дерматозами у работников алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):13–19. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-13-19>



Analysis of the prevalence and incidence of the dermatosis in workers of the Altay region, of the West-Siberian Railways

Ol'ga A. Karpova

Departmental Hospital at the Station of Barnaul JSC "Russian Railways"
Molodedjnaja str., 20, Barnaul, 656038, Russian Federation

In article presents the results a comparative analysis of the prevalence and incidence of the skin and subcutaneous tissue diseases in the railway transport workers of the Altay region, of the West-Siberian Railways, of JSC Russian Railways and the local population of the Siberian Federal district, and the Russian Federation.

Keywords: **skin and subcutaneous tissue diseases, railway transport workers**

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

For citation: Karpova O. A. Analysis of the prevalence and incidence of the dermatosis in workers of the Altay region, of the West-Siberian Railways. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(3):13–19. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-13-19>

Цель исследования — провести сравнительный анализ общей и первичной заболеваемости по классу болезни кожи и подкожной клетчатки у прикрепленного к НУЗ ОКБ на станции Барнаул населения, работников Алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги ОАО «РЖД» и территориального населения СФО и РФ.

Материалы и методы. Для ретроспективного, сравнительного статистического анализа были использованы данные базы Росстата URL: www.gks.ru, ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр» ФМБА России <http://www.somc-nsk.ru>, статистических отчетов Центральной дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД», статистические отчетные формы № 12 Западно-Сибирской дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД», НУЗ ОКБ на станции Барнаул [2–4].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков в выборочных совокупностях определялась при помощи *W*-теста Шапиро — Уилка. Описательная статистика приводилась в тексте в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения групп с распределением признака, отличного от нормального, применяли непараметрический метод: *U*-тест Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Пути Алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги филиала ОАО «РЖД» (ЗСЖД) проходят по территории Алтайского края и части Новосибирской области. В состав отделения входят четыре узла: Барнаульский, Алтайский, Рубцовский и Кулундинский. Большая часть работников отделения прикреплена на медицинское обслуживание к негосударственному учреждению здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД» (НУЗ ОКБ ст. Барнаул). Больница оказывает медицинскую помощь только взрослому населению.

Общая численность населения, обслуживаемого НУЗ ОКБ на ст. Барнаул в 2016 г., 21 727 человек. Из них работники ОАО «РЖД» составили 7298 человек — 34,9 % (2015 г. — 33,3 %; 2014 г. — 33,9 %), пенсионеры железнодорожного транспорта — 26 % (2015, 2014 гг. — 23 %), территориальное население — 39 %. В структуре

прикрепленного контингента удельный вес работников компании по сети дорог занимает 29,2 %, по Западно-Сибирской железной дороге — 28,6 %.

Количество лиц, обеспечивающих безопасность движения поездов в 2016 г., по ОКБ ст. Барнаул, составило 4298 человек (2015 г. — 4226 человек; 2014 г. — 4383 человека).

В 2016 г. 8648 (95,3 %) работников Алтайского региона ЗСЖД работали во вредных и опасных условиях труда (2015 г. — 96,2 %; 2014 г. — 96,3 %).

Лица, работающие на железнодорожном транспорте, подвергаются влиянию различных вредных и опасных производственных факторов. В среднем на каждого работника их воздействует около восьми. По последним гигиеническим критериям большинство железнодорожных профессий относится к классам 3.1–3.4 (с высоким риском развития профзаболеваний).

Из предприятий наиболее неблагоприятные условия труда имеют локомотивные депо и дистанции пути.

Такие вредные для здоровья условия труда сказались на повышенной заболеваемости дерматозами работников Алтайского региона (табл. 1).

В 2016 г. среди работников Алтайского отделения ЗСЖД всего было диагностировано 572 заболевания кожи и подкожной клетчатки, что соответствует интенсивному показателю 46,9 на 1000 работающих; в 2015 г. — 591 случай, в 2014 г. — 608 случаев. Общая заболеваемость по классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки» по алтайскому региону с 2011 по 2016 г. снизилась на 31,6 %. Наибольшее значение показателя 69,7 на 1000 работающих зарегистрировано в 2012 г., а наименьшее — 47,7 на 1000 работающих — к концу периода. В среднем общая дерматологическая заболеваемость на Алтайском отделении за шестилетний период составила $55,4 \pm 9,2$ на 1000 работающих. Prevalence заболеваниями кожи и подкожной клетчатки у работников основной деятельности в 1,3 раза выше, чем у всего прикрепленного к НУЗ ОКБ ст. Барнаул населения ($43,4 \pm 14,1$ на 1000 взрослого населения). Достоверных различий общей заболеваемости работников железнодорожного транспорта алтайского региона с дорожными ($p = 0,179654$) и сетевыми ($p = 0,393939$) показателями выявлено не было. Это можно расценить как влияние условий труда на организм работников железнодорожного транспорта и распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки у работников

Таблица 1. Общая заболеваемость по классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки», 2011–2016 гг. (на 1000 взрослых)
Table 1. General incidence of skin and subcutaneous tissue diseases in 2011–2016 (per 1,000 adults)

Население / год		2011	2012	2013	2014	2015	2016	M ± SD
Алтайский регион	¹ (на 1000 раб.)	59,8	69,7	60,0	48,1	48,1	46,9	55,4 ± 9,2
	² (на 1000 взр.)	56,5	57,2	47,7	46,7	25,9	26,3	43,4 ± 14,1
ЗСЖД	³ (на 1000 раб.)	55,0	51,6	49,3	45,1	39,9	40,3	46,9 ± 6,2
	⁴ (на 1000 взр.)	41,2	40,1	32,1	31,1	30,7	31,6	35,0 ± 5,2
ОАО «РЖД»	⁵ (на 1000 раб.)	64,1	61,5	59,1	61,3	57,3	54,2	59,6 ± 2,5
	⁶ (на 1000 взр.)	42,1	42,4	45,0	41,9	40,3	39,3	41,8 ± 2,0
⁷ СФО (на 1000 взр.)		47,2	48,4	48,5	50,6	45,6	45,1	48,1 ± 1,8
⁸ РФ (на 1000 взр.)		50,7	51,1	50,9	51,0	49,7	49,0	50,7 ± 0,6

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,093074$; $p_{1-3} = 0,179654$; $p_{1-4} = 0,002165$; $p_{1-5} = 0,393939$; $p_{1-6} = 0,002165$; $p_{1-7} = 0,240260$; $p_{1-8} = 1,000000$; $p_{2-4} = 0,393939$; $p_{2-6} = 0,393939$; $p_{2-7} = 0,937229$; $p_{2-8} = 0,393939$

отрасли. О том, что условия труда влияют на накопленную заболеваемость дерматозами, свидетельствует и достоверно более высокая ($p = 0,002165$) по сравнению с распространенностью патологии кожи у работников отделения, чем у общего взрослого населения, прикрепленного к НУЗ ЗСЖД ($35,0 \pm 5,2$ на 1000 взрослого населения) и ОАО «РЖД» ($41,8 \pm 2,0$ на 1000 взрослого населения). Общая дерматологическая заболеваемость у работников алтайского региона выше дорожных — $46,9 \pm 6,2$ на 1000 работающих, но ниже сетевых показателей — $59,6 \pm 2,5$ на 1000 работающих. В ходе исследования было доказано, что распространенность болезней кожи у работников основной деятельности Алтайского отделения выше, чем у территориального населения СФО ($p = 0,24026$) и РФ ($p = 1,0$), но при этом достоверности различия признаков получено не было [1].

В структуре prevalence взрослого населения Алтайского региона ЗСЖД в 2016 г. болезни кожи и подкожной клетчатки составили 2,2 %, по дороге — 3,2 %. Внутри самого класса преобладают аллегодерматозы — 39,9 % за счет контактного дерматита — 36,2 %. Второе место по распространенности занимает псориаз — 18,5 %, третье — атопический дерматит — 3,7 %.

Общая заболеваемость атопическим дерматитом у работников Алтайского региона в среднем с 2005 по 2016 гг. составила $1,1 \pm 0,1$ на 1000 взрослого населения (табл. 2). Это достоверно ниже распространенности атопического дерматита, чем у работников ЗСЖД ($p = 0,015606$) и территориального населения СФО ($p = 0,000001$) и РФ ($p = 0,000003$).

В 2016 г. по Алтайскому региону ЗСЖД всего было выявлено 207 контактных дерматитов (табл. 3). Это

наименьший за 12 лет показатель. С 2005 г. регресс контактного дерматита составил 36,7 % относительно наивысшего уровня (21,5 на 1000 работающих — 2010 г.). Но, несмотря на это, уровень распространенности контактного дерматита по отделению достоверно выше, чем на дороге в целом ($p = 0,000401$) и у территориального населения ($p = 0,000401$).

Достоверно самые высокие показатели распространенности псориаза среди анализируемых групп — $5,6 \pm 0,9$ на 1000 работающих — зарегистрированы на Алтайском отделении дороги по сравнению со среднедорожными $3,9 \pm 0,6$ на 1000 работающих ($p = 0,001243$) и территориальными показателями СФО $2,3 \pm 0,2$ на 1000 соответствующего населения ($p = 0,000666$) и РФ $3,0 \pm 0,9$ на 1000 взрослого населения ($p = 0,000311$) (табл. 4).

С 2009 по 2016 г. произошел регресс распространенности псориаза по алтайскому региону на 31,4 %.

Первичная заболеваемость дерматозами по алтайскому региону ЗСЖД в 2016 г. в структуре общей составила 71,2 %. Доминирующими заболеваниями в структуре incidence по классу болезни кожи и подкожной клетчатки у населения Алтайского отделения ЗСЖД в 2016 г. являлись контактный дерматит — 47,4 % и псориаз — 2,2 % (табл. 5).

В 2016 г. у работников Алтайского отделения ЗСЖД было выявлено 407 новых заболеваний кожи и подкожной клетчатки; в 2015 г. — 417 случаев, в 2014 г. — 425 случаев (табл. 5). Показатель 2016 г. соответствует заболеваемости 39,9 на 1000 работающих. Первичная дерматологическая заболеваемость у работников отделения составляет 8,3 % в общей структуре. За период

Таблица 2. Распространенность атопического дерматита, 2005–2016 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 2. Prevalence of atopic dermatitis in 2005–2016 (per 1,000 adult population)

Регион/год		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	$M \pm SD$
¹ Алтай	абс.	19	22	21	19	19	17	19	20	19	28	26	21	
	%	1,3	0,97	0,97	0,96	1,07	1,05	1,3	1,3	1,3	1,2	1,1	0,97	$1,1 \pm 0,1$
² ЗСЖД	абс.	761	206	700	721	390	555	521	557	404	261	262		
	%	2,2	0,62	2,2	2,6	1,2	2,2	2,0	2,2	1,6	1,1	1,1		$1,7 \pm 0,6$
³ СФО, %		1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,8	1,7	1,7	1,6	1,6	2,5		$1,9 \pm 0,3$
⁴ РФ, %		1,9	2,0	2,2	2,5	2,5	2,1	2,1	1,9	2,0	2,1			$2,1 \pm 0,2$

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,015606$; $p_{1-3} = 0,000001$; $p_{1-4} = 0,000003$; $p_{2-3} = 0,000001$; $p_{2-4} = 0,002761$

Таблица 3. Распространенность контактного дерматита, 2005–2016 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 3. Prevalence of contact dermatitis in 2005–2016 (per 1,000 adult population)

Регион / год		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
¹ Алтай	абс.	220	359	460	477	364	350	269	259	220	213	215	207
	%	15,0	15,8	21,2	24,0	20,5	21,5	17,7	17,8	15,0	9,4	9,4	9,5
² ЗСЖД	абс.	3363	3374	3753	3761	2443	2295	2048	2123	1735	1547	2017	
	%	9,6	10,2	12,1	13,5	9,1	8,7	7,6	8,2	7,1	6,2	8,6	
³ СФО, %		8,4	8,7	9,3	9,1	9,2	9,8	9,3	10,2	10,2	10,5	8,6	
⁴ РФ, %		9,1	9,5	9,7	9,7	10,0	10,4	10,1	10,6	10,5	10,8		

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,000401$; $p_{1-3} = 0,000401$; $p_{1-4} = 0,024916$; $p_{2-3} = 0,331649$; $p_{2-4} = 0,061001$

Таблица 4. Распространенность псориаза, 2009–2016 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 4. Prevalence of psoriasis in 2009–2016 (per 1,000 adult population)

Регион / год		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
¹ Алтай	абс.	98	90	82	94	98	110	105	103
	‰	6,7	5,5	5,4	6,3	6,7	4,8	4,6	4,7
² ЗСЖД	абс.	834	1027	948	969	942	1193	1009	
	‰	3,1	3,9	3,5	3,8	3,9	4,8	4,4	
³ СФО, ‰		2,0	2,2	2,3	2,4	2,6	2,5		
⁴ РФ, ‰		2,3	2,4	2,4	2,5	4,1	4,4	2,7	

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,001243$; $p_{1-3} = 0,000666$; $p_{1-4} = 0,000311$; $p_{2-3} = 0,001166$; $p_{2-4} = 0,072844$

Таблица 5. Первичная заболеваемость по классу «Болезни кожи и подкожной клетчатки», 2011–2016 гг. (на 1000 взрослых)
Table 5. Newly-diagnosed cases of skin and subcutaneous tissue diseases in 2011–2016 (per 1,000 adult population)

Население / год		2011	2012	2013	2014	2015	2016	$M \pm SD$
Алтайский регион	¹ (на 1000 раб.)	58,3	48,1	42,6	32,9	32,4	39,9	42,9 ± 10,9
	² (на 1000 взр.)	41,2	41,1	40,2	30,1	18,3	18,7	31,6 ± 11,0
ЗСЖД	³ (на 1000 раб.)	33,8	31,3	25,6	21,7	19,7	19,3	25,2 ± 6,1
	⁴ (на 1000 взр.)	31,9	28,3	20,6	19,5	17,1	16,2	22,3 ± 6,4
ОАО «РЖД»	⁵ (на 1000 раб.)		37,8	37,8	36,3	32,7	28,2	34,6 ± 4,1
	⁶ (на 1000 взр.)		29,0	28,0	26,6	25,6	23,6	25,6 ± 2,1
⁷ СФО (на 1000 взр.)		35,9	35,8	36,7	37,0	32,0	31,0	35,6 ± 1,7
⁸ РФ (на 1000 взр.)		38,2	38,5	37,9	37,4	35,0	35,2	37,4 ± 1,4

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,179654$; $p_{1-3} = 0,008658$; $p_{1-4} = 0,002165$; $p_{1-5} = 0,177489$; $p_{1-6} = 0,004329$; $p_{1-7} = 0,132035$; $p_{1-8} = 0,393939$; $p_{2-4} = 0,179654$; $p_{2-6} = 0,428571$; $p_{2-7} = 1,0$; $p_{2-8} = 1,0$; $p_{3-4} = 0,393939$; $p_{3-6} = 0,015873$

Таблица 6. Заболеваемость атопическим дерматитом, 2005–2016 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 6. Incidence of atopic dermatitis in 2005–2016 (per 1,000 adult population)

Регион/год		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
¹ Алтай	абс.	1	1	—	2	2	—	2	1	—	9	5	—
	‰	0,04	0,04	0	0,1	0,11	0	0,13	0,07	0	0,4	0,2	0
² ЗСЖД	абс.	357	30	418	353	340	684	382	308	282	138	80	
	‰	1,0	0,1	1,3	1,3	1,3	1,0	1,0	1,2	1,2	0,6	0,3	
³ СФО, ‰		1,1	1,1	1,14	1,5	1,43	1,01	1,04	1,01	0,97	0,96		
⁴ РФ, ‰		0,96	0,97	0,95	0,96	0,2	0,88	0,78	0,76	0,69	0,66		

Примечание / Note: $p_{1-3} = 0,000006$; $p_{1-4} = 0,000011$; $p_{2-3} = 0,863267$; $p_{2-4} = 0,061001$

с 2011 по 2016 г. заболеваемость дерматозами работников основной деятельности снизилась на 31,6 %. Наибольший уровень впервые в жизни выявленных болезней кожи и подкожной клетчатки у работников отделения — 58,3 на 1000 работающих — был достигнут в 2011 г., а наименьший — 32,4 на 1000 работающих — в 2015 г. В среднем incidence за анализируемый период составила $42,9 \pm 10,9$ на 1000 работающих. Это самый высокий уровень среди анализируемых групп.

По результатам анализа заболеваемости атопическим дерматитом среди работников ЗСЖД и СФО выявлено, что самые высокие показатели наблюдались среди жителей СФО ($1,1 \pm 0,2$) и ЗСЖД ($0,9 \pm 0,4$) на 1000 соответствующего населения (табл. 6). Самый

высокий уровень заболеваемости — 0,4 на 1000 работников Алтайского отделения, достигнутый в 2014 г., достоверно ниже цифр СФО и РФ ($p = 0,000006$ и $p = 0,000011$) соответственно. В 2007, 2010, 2013 2016 гг. новых случаев атопического дерматита у работников Алтайского отделения зарегистрировано не было.

В 2016 г. на Алтайском отделении дороги было выявлено 193 новых случая контактного дерматита (табл. 7). Это соответствует интенсивному показателю 8,9 на 1000 соответствующего населения. Средний показатель за одиннадцатилетний период составил $13,0 \pm 3,4$ на 1000 работающих. Заболеваемость контактным дерматитом среди работников алтайского региона выше дорожных цифр ($p = 0,000099$) — $7,3 \pm 1,8$ на 1000 работающих —

Таблица 7. Заболеваемость контактным дерматитом, 2005–2016 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 7. Incidence of contact dermatitis in 2005–2016 (per 1,000 adult population)

Регион/год		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
¹Алтай	абс.	184	230	289	326	302	295	229	223	184	192	195	193
	‰	12,6	10,1	13,3	16,4	17,0	18,1	15,2	14,96	12,6	8,4	8,6	8,9
²ЗСЖД	абс.	2876	2730	3227	2822	2020	1794	1614	1552	1373	1213	1297	
	%	8,2	8,3	10,4	10,2	7,6	6,8	6,0	6,2	5,7	5,3	5,6	
³СФО, ‰		7,0	8,5	9,0	8,9	7,5	8,6	9,6	10,4	8,4	8,5		
⁴РФ, ‰		7,8	9,3	9,6	9,63	8,5	9,0	10,3	10,9	9,1			

Примечание / Note: $p_{1-2} = 0,000099$; $p_{1-3} = 0,002648$; $p_{1-4} = 0,033865$; $p_{2-3} = 0,029480$; $p_{2-4} = 0,000006$

Таблица 8. Заболеваемость псориазом, 2004–2015 гг. (на 1000 взрослого населения)
Table 8. Incidence of psoriasis in 2004–2015 (per 1,000 adult population)

Регион/ год		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
¹Алтай	абс.	7	6	7	5	12	21	19	9
	‰	0,4	0,37	0,47	0,34	0,82	0,92	0,84	0,4
²ЗСЖД	абс.	151	172	142	174	154	327	103	
	‰	0,58	0,67	0,54	0,68	0,6	1,3	0,5	
³СФО, ‰		0,65	0,68	0,77	0,77	0,86	0,82		
⁴РФ, ‰		0,76	0,75	0,75	0,74	0,72	0,71		

Примечание / Note: $p_{1-3} = 0,282384$; $p_{1-4} = 0,490842$; $p_{2-3} = 0,073427$; $p_{2-4} = 0,034965$

и территориальных СФО — $8,6 \pm 0,96$ ($p = 0,002648$) и РФ — $9,5 \pm 0,9$ ($p = 0,033865$) на 1000 взрослого населения соответственно. За период с 2005 по 2016 г. заболеваемость контактным дерматитом у работников алтайского региона регрессировала на 29,4 % с 12,6 на 1000 работающих до 8,9 на 1000 работающих.

Заболеваемость псориазом по Алтайскому отделению дороги за период с 2009 по 2016 г. самая низкая из анализируемых групп — $0,57 \pm 0,3$ на 1000 работающих (табл. 8). Вариабельность признака была высокой — 0,4 от 0,34 в 2012 г. до 0,92 в 2014 г. на 1000 соответствующего населения. Достоверных различий в заболеваемости работников региона и взрослого территориального населения СФО — $0,76 \pm 0,08$ на 1000 взрослых ($p = 0,282384$) и РФ — $0,74 \pm 0,02$ на 1000 взрослого населения ($p = 0,490842$) — выявлено не было. Среднедорожный показатель зарегистрированных больных с впервые в жизни установленным псориазом — $0,7 \pm 0,3$ на 1000 работающих выше отделенческого, но достоверно ниже, чем по федеральному округу и в среднем по РФ ($p = 0,034965$).

Согласно трудовому договору и социальной политике, проводимой в ОАО «РЖД», ведется большая работа по сохранению здоровья работников. Профилактика дерматозов складывается из гигиенически ориентированных технологических мероприятий, коллективных и индивидуальных мер защиты рабочих, лечебно-профилактических мероприятий.

Все работники алтайского региона в полном объеме обеспечены спецодеждой, средствами индивидуальной и коллективной защиты. На работах, связанных с трудно смываемыми загрязнениями, работникам выдаются очищающие, защитные, регенерирующие и восстанавливающие средства.

В целях оздоровления условий труда, снижения заболеваемости работников железных дорог организованы и работают инженерно-врачебные бригады.

Для раннего выявления дерматозов и проведения мер по их профилактике среди работников железнодорожного транспорта на базе поликлиник НУЗ ОКБ на ст. Барнаул проводятся предварительные и периодические осмотры по приказу МЗ и СР № 302-н, МЗ № 796.

Диспансерным наблюдением охвачены 100 % нуждающихся, что составило 27,5 на 1000 работающих ОАО «РЖД». Эффективность диспансеризации среди работников ОАО «РЖД» составила 97,1 %. Хорошие показатели диспансеризации свидетельствуют об активной работе врачей по своевременному выявлению, взятию на «Д» учет и ведению диспансерных больных.

В НУЗ ОКБ на ст. Барнаул ведут постоянную работу школы здоровья: школа больных псориазом, школа «Атопика».

Всем работникам компании доступно санаторно-курортное лечение в санаториях и профилакториях ОАО «РЖД». В реабилитационных центрах работников локомотивных бригад успешно проводится коррекция вегетативных, психоэмоциональных реакций, физиолечение дерматозов.

Заключение

Условия труда работников железнодорожного транспорта влияют на заболеваемость и распространность дерматозов. Prevalence заболеваниями кожи и подкожной клетчатки у работников основной деятельности алтайского региона и ЗСЖД, как и по сети дорог, выше, чем у всего взрослого населения, прикрепленного к НУЗ ОКБ ст. Барнаул, жителей СФО и РФ.

В структуре заболеваемости по классу болезни кожи и подкожной клетчатки у работников компании доминируют аллегодерматозы за счет контактного дерматита. Выявляемость данного дерматоза по алтайскому региону выше, чем по дороге и территории.

Так как тяжелые, часто обостряющиеся, хронические заболевания кожи являются противопоказанием для профессий, обеспечивающих движение поездов, то заболеваемость атопическим дерматитом и псориазом у работников алтайского региона ниже, чем у работников и территориального населения СФО и РФ. Негативное воздействие производственных факторов отразилось на накопленной заболеваемости псориазом у работников алтайского региона. Этот показатель выше распространенности псориаза по сравнению со среднedorожными и территориальными показателями СФО и РФ.

В заключение можно сделать вывод, что в некоторых случаях заболеваемость дерматозами бывает связана с профессиональной деятельностью пациентов. Но планомерно проводимая профилактическая работа, применение современных методов лечения, высокая доступность дерматовенерологической помощи привела к снижению распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки у работников алтайского региона Западно-Сибирской железной дороги.

Данный положительный опыт «РЖД Медицины» может быть использован в других отраслях промышленности и сельского хозяйства для продления жизненного и профессионального долголетия, улучшения качества жизни населения, работающего в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной среды. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е. Результаты деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, достигнутые в 2016 г. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(4):12–27. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E., Bogdanova E. V. Results of work of dermatovenerologic healthcare organizations in 2016. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2017;(4):12–27. (In Russ.).]

2. Деятельность негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» в 2016 году. Показатели состояния здоровья работников ОАО «РЖД», членов их семей, пенсионеров железнодорожного транспорта. Сборник статистических материалов. М.: Департамент здравоохранения ОАО «РЖД», 2016. 263 с. [Activity of the JSC Russian Railways non-governmental healthcare institutions in 2016. Indicators of the health status of JSC “Russian Railways” employees, members of their families and pensioners. Collection of statistical materials. Moscow: Health Department of JSC “Russian Railways”, 2016. 263 p. (In Russ.).]

3. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2016 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 16. Под редакцией О.В. Стрельченко. Новосибирск: ООО «Сибирское университетское издательство», 2017. 258 с. <http://www.somc-nsk.ru> [Main indicators of public health and healthcare in the Siberian Federal District in 2016. Collection of statistical and analytical materials. Issue 16. Edited by O. V. Strelchenko. Novosibirsk: LLC “Siberian University Press”, Russia, 2017. 258 p. <http://www.somc-nsk.ru> (In Russ.).]

4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. III часть. Заболеваемость взрослого населения России в 2015 году. Сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2016. С. 117–121. <http://old.rosminzdrav.ru> [Resources and activity of healthcare organizations. Part III. Morbidity in the adult population in Russia in 2015. Collection of the RF Ministry of Healthcare. Moscow, 2016. Pp. 117–121. <http://old.rosminzdrav.ru> (In Russ.).]

Информация об авторе

Ольга Анатольевна Карпова — к.м.н., врач-дерматовенеролог Отделенческой клинической больницы на станции Барнаул ОАО «Российские железные дороги»; старший научный сотрудник института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по дерматовенерологии Западно-Сибирской дирекции здравоохранения ОАО «Российские железные дороги»; e-mail: o.a.karpova2409@yandex.ru

Information about the author

Ol'ga A. Karpova — Cand. Sci. (Medicine), Dermatologist, Departmental Hospital at the Station of Barnaul JSC “Russian Railways”; Senior Researcher, Institute of Occupational Medicine and Industrial Ecology, Altai State Medical University; Chief Part-time Specialist in Dermatology and Venereology, West Siberian Health Directorate of JSC “Russian Railways”; e-mail: oakarpova2409@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

Роль CLA⁺T-клеток в развитии кожных заболеваний

Патрушев А. В. *, Самцов А. В., Никитин В. Ю., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухарев А. В., Сухина И. А.

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

Дано представление о CLA⁺T-лимфоцитах, являющихся особой субпопуляцией клеток с тропностью к коже. Рассмотрены вопросы созревания, миграции и функциональных особенностей CLA⁺T-клеток. Особое внимание уделено различным фенотипам T-клеток памяти. Обобщены современные данные, касающиеся роли CLA⁺T-клеток в патогенезе аутоиммунных и аллергических дерматозов, а также злокачественных опухолей кожи. Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения CLA⁺T-лимфоцитов для детального понимания механизмов развития и поиска вариантов таргетной терапии при псориазе, атопическом дерматите, лимфомах кожи и других кожных заболеваниях.

Ключевые слова: **CLA, кожный лимфоцитарный антиген, T-клетки памяти, T-клеточноопосредованные заболевания, псориаз, атопический дерматит, лимфомы кожи**

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

Для цитирования: Патрушев А. В., Самцов А. В., Никитин В. Ю., Иванов А. М., Гумилевская О. П., Сухарев А. В., Сухина И. А. Роль CLA⁺T-клеток в развитии кожных заболеваний. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):20–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

Origin, function and role in the development of skin diseases CLA⁺T-lymphocytes

Aleksandr V. Patrushev*, Aleksey V. Samtsov, Vladimir Yu. Nikitin, Andrey M. Ivanov, Oksana P. Gumilevskaya, Aleksey V. Sukharev, Irina A. Sukhina

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The idea of CLA⁺T-lymphocytes, which are a special subpopulation of cells with a tropic to the skin, is given. The issues of maturation, migration and functional features of CLA⁺T-cells are considered. Special attention is paid to the different phenotype of memory T-cells. Modern data concerning the role of CLA⁺T-cells in the pathogenesis of autoimmune and allergic dermatoses, as well as malignant skin tumors are also presented. The conclusion about the necessity of further study of CLA⁺T-lymphocytes for detailed understanding of pathogenesis and search of variants of targeted therapy in psoriasis, atopic dermatitis, skin lymphomas and other skin diseases is made.

Keywords: CLA, cutaneous lymphocyte antigen, T-memory cells, T-cell-mediated diseases, psoriasis, atopic dermatitis, skin lymphomas

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

For citation: Patrushev A. V., Samtsov A. V., Nikitin V. Yu., Ivanov A. M., Gumilevskaya O. P., Sukharev A. V., Sukhina I. A. Origin, function and role in the development of skin diseases CLA⁺T-lymphocytes. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(3):20–29. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>

■ В настоящее время сложилось представление об особой субпопуляции Т-лимфоцитов, реализующих свою функцию в коже. На клеточной мембране таких клеток экспрессирована молекула кожного лимфоцитарного антигена (CLA, cutaneous lymphocyte antigen). CLA представляет собой дисульфид-связанный гомодимер белка массой 140 кДа, распознаваемый уникальным моноклональным антителом HECA-452. Данный маркер имеется на Т-клетках кожи, субпопуляциях Т-клеток периферической крови, NK-клетках, В-клетках памяти, дендритных клетках, а также на моноцитах, гранулоцитах и активированных эндотелиальных клетках [1, 2].

Доказательством существования субпопуляции «кожных» лимфоцитов стали результаты исследований Picker L.J. и соавт., которые показали, что при воспалительных поражениях кожи большинство Т-лимфоцитов (80–90 %) имеют на плазмалемме молекулу CLA. Тогда как в пуле циркулирующих Т-клеток в крови, напротив, CLA⁺Т-клетки составляют только 10–15 % и никогда не превышают 5 % лимфоцитов в других местах хронического воспаления (гастрит, дуоденит, колит, гепатит, миокардит, пневмонит, артрит) и лимфоидных тканях (селезенка, лимфатические узлы, аппендикс, небные миндалины) [3].

Еще несколько свидетельств существования автономной иммунной системы кожи содержатся в представленных ниже исследованиях. Rossiter H. и соавт. *in vitro* изучали клоны Т-хелперов 2-го типа (Th2), специфичные для антигенов *Dermatophagoides pteronyssinus*, входящих в состав домашней пыли. Th2-лимфоциты были получены из очага аллергического воспаления кожи пациента, положительно реагирующего на внутрикожное введение этого агента. Выяснено, что данные клетки показали очень высокую гомогенную экспрессию CLA (почти в 500 раз выше, чем клоны Т-клеток, полученные из периферической крови) и специфически связывались с рекомбинантным Е-селектином. Авторы сделали следующий вывод: у сенсibilизированных индивидуумов антигенспецифические Т-клетки экспрессируют высокие уровни CLA и мигрируют в кожу сразу после внутрикожного введения аллергена [4].

В другой работе также *in vitro* исследовали специфический ответ CLA⁺ и CLA⁻ CD45R0⁺Т-клеток памяти на связанные с кожей аллергены при atopическом дерматите (АтД) и контактном дерматите (КД), которые представляют собой два хорошо изученных Т-клеточно-опосредованных дерматоза. В то время как у пациентов с АтД CLA⁺Т-клетки преимущественно реагировали на антигены клещей домашней пыли, а у больных КД — на никель, CLA⁻Т-клетки практически не активировались в обоих случаях. При этом такой системно действующий антиген, как столбнячный анатоксин, индуцировал пролиферативный ответ как у CLA⁺, так и у CLA⁻клеток. Интересно, что ответ на антигены клещей домашней пыли у больных бронхиальной астмой был получен преимущественно в CLA⁻популяции. Это указывает на участие других хоуминг рецепторов для тканей слизистой оболочки [5].

Pitzalis C. и соавт. изучали миграцию Т-клеток в разные участки воспаления (кожа и синовиальная оболочка) у одного и того же человека. В исследование включались больные псориазом с поражением кожи. Применялись иммуногистохимические

и иммунофлуоресцентные методы для определения экспрессии CLA и его лиганда Е-селектина. Выяснено, что молекула CLA определяет тканеспецифический хоуминг клеток, так как CLA⁺Т-лимфоциты преимущественно накапливались в коже, а не в суставе [6].

Уровень CLA на поверхности клеток регулируется ферментом α(1,3)-фукозилтрансферазой VII, которая осуществляет посттрансляционную модификацию Р-селектинового гликопротеинового лиганда 1 (PSGL-1), экспрессируемого большинством лейкоцитов периферической крови. PSGL-1 — это гликопротеин клеточной поверхности, существующий в виде различных изоформ, которые отличаются определенным положением сайтов сиалилирования, фукозилирования и сульфатирования на их N-концах. Изоформы PSGL-1 показывают различную аффинность по отношению к Р, L и Е-селектину. В частности, Т-клетки, у которых обнаруживается CLA-позитивная изоформа, могут связывать и взаимодействовать с Е-, и с Р-селектином, тогда как Т-клетки, экспрессирующие PSGL-1 без углеводного CLA-эпитопа, связывают только Р-селектин [2, 7–10].

CLA — это больше, чем просто маркер, который идентифицирует специфичные для кожи Т-клетки. Это молекула адгезии, которая участвует в начальном этапе рекрутирования лимфоцитов посредством быстрых взаимодействий с Е- и Р-селектинами на поверхности активированных эндотелиальных клеток в кожных посткапиллярных венах. В результате движение лимфоцитов замедляется, они переходят в режим «качения», или роллинга (перекатывания лимфоцита вдоль сосудистой стенки). Тем самым создаются предпосылки для активации интегринов (LFA-1 — лимфоцитарный функциональный антиген 1 и VLA-4 — очень поздний антиген 4) соответствующими хемокинами, а также их высокоаффинного связывания с молекулами адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1 и VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии 1). На завершающем этапе происходит миграция лимфоцитов между эндотелиальными клетками в ткани [2, 11–14].

CLA⁺Т-клетки образуются из наивных Т-лимфоцитов (НТЛ) во вторичных лимфоидных органах, после контакта с антиген-презентирующими клетками (АПК), несущими на клеточной мембране подходящий антиген и соответствующие костимулирующие молекулы. После взаимодействия с антигеном НТЛ активируются и пролиферируют с образованием клона лимфоцитов, настроенных на конкретный антиген и соответственно обладающих одинаковым Т-клеточным рецептором. По всей видимости, существует определенная специализация вторичных лимфоидных органов, поэтому только в лимфатических узлах, дренирующих кожу, в основном образуются CLA⁺Т-клетки [15–20].

Популяция премированных (распознавших антиген) CLA⁺Т-клеток дифференцируется в короткоживущие Т-клетки-эффекторы (CD4⁺ и CD8⁺), мигрирующие в кожу и взаимодействующие с антигеном (фенотип CD45RA⁺CD45R0^{-/-}CCR7⁻CD62L^{+/+}CD69⁺), а также длительно живущие Т-клетки памяти (ТКП), среди которых выделяют клетки центральной памяти (фенотип CD45RA⁻CD45R0⁺CCR7⁺CD62L⁺), эффекторной памяти (фенотип CD45RA⁻CD45R0⁺CCR7⁻CD62L⁻) и, недавно выделенные, рециркулирующие ТКП (фенотип CD4⁺CD44^{high}CCR7^{int/+}CD62L^{int}CD69⁻CD103^{+/+}CCR4^{+/+}).

Большинство эффекторных Т-клеток впоследствии погибают путем апоптоза, а гетерогенный пул Т-клеток памяти обеспечивает местную и системную защиту в случае повторного заражения чужеродными микроорганизмами. Центральные ТКП обращаются через вторичные лимфоидные органы, эффекторные (периферические) между кожей и системным кровотоком, а рециркулирующие ТКП мигрируют из кожи в дренирующие лимфоузлы, откуда затем попадают в циркуляцию, другие периферические лимфатические узлы и участки неспецифического воспаления в коже [20–23].

Не менее важным является перепрограммирование поверхностных хоуминг-рецепторов, которые позволяют ТКП/эффекторам мигрировать в периферические ткани, где может быть обнаружен соответствующий антиген. Проникновения Т-лимфоцитов в кожу также связано с системой CCL 27/CCR 10. CCL 27 или STACK (cutaneous T-cell-attracting chemokine), молекулы которого в небольшом количестве постоянно продуцируются в коже эпидермальными кератиноцитами и, находясь на поверхности дермальных эндотелиальных клеток, селективно связывают CCR10⁺CLA⁺Т-клетки памяти крови. В случае развития иммунного воспаления продукция CCL 27 возрастает [24–26]. Другим значимым взаимодействием является связывание хемокина CCL 17 (TARC, thymus and activation regulated chemokine) с соответствующим рецептором CCR4 на CLA⁺Т-клетках [27].

В последнее время стали выделять также отдельную популяцию резидентных Т-клеток памяти (РТКП), не осуществляющих рециркуляцию в системе кожа→лимфоузлы→кровь→кожа. Эти клетки имеют фенотип CD45R0⁺CCR7⁻CD69⁺CD103⁺ и могут сохраняться в течение длительного времени в тканях, не выходя в кровотоки [28–31]. После повторного попадания антигена РТКП способствуют быстрой защите путем секреции цитокинов, которые стимулируют местный врожденный иммунитет и помогают рекрутировать Т-клетки из крови [32, 33].

Однако не во всех случаях необходимо привлечение лимфоцитов из кровотока для борьбы с инфекционным агентом или образования воспалительного инфильтрата. Например, было показано, что в клинически не измененной коже больных псориазом при ее пересадке иммунодефицитным мышам развивались псориазные поражения или спонтанно (в ответ на травму, вызванную трансплантацией), или при стимуляции фактором некроза опухоли-α. [34]. Khairutdinov V. R. и соавт. в своей работе доказали возможность интрадермальной пролиферации Т-клеток в коже больных псориазом при двойном иммуногистохимическом окрашивании образцов на маркеры CD3ε и Ki67. Оказалось, что около 30 % всех пролиферирующих клеток в дерме в прогрессирующей период заболевания оказались именно Т-клетками. Также авторами был установлен факт сохранения большого количества CD45R0⁺Т-клеток в разрешившихся псориазных бляшках [35]. Возможно, как раз эти РТКП могут активироваться в период очередного обострения заболевания и вызывать развитие псориазического поражения.

CLA⁺Т-клетки нормальной кожи в основном представляют собой клетки памяти CD45R0⁺, одновременно экспрессирующие адресные молекулы CCR6 и CCR4, а также имеющие удивительно разнообразный репер-

туар Т-клеточных рецепторов. Большинство (90 %) клеток сосредоточено в дерме вокруг посткапиллярных венул поверхностного сплетения, меньшее количество, в основном CD8⁺Т-клетки, в эпидермисе. При подсчете Т-клеток оказалось, что их количество в нормальной коже очень велико и составляет около 20 миллиардов (~ 1×10⁶ штук на 1 см² поверхности), это почти в два раза больше, чем количество Т-клеток в крови. При этом 98 % CLA⁺Т-клеток находится в неизменной коже в состоянии покоя. Таким образом, в нормальной коже имеется большой пул ТКП, которые могут инициировать и поддерживать иммунные реакции в отсутствие рекрутирования Т-клеток из крови [17, 36–38].

Функционально популяция CLA⁺Т-клеток неоднородна и включает в себя, в частности, Th1⁻, Th2⁻, цитотоксические и регуляторные клетки. В той или иной степени все они участвуют в развитии многих воспалительных заболеваний кожи (псориаз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, алопеция, витилиго, токсикодермия, плоский лишай и др.), болезни трансплантата против хозяина, а также злокачественных новообразований [3, 39–41].

Псориаз. Псориазом страдает более 2 % населения Земли. Морфологическим субстратом дерматоза является гиперпролиферация эпидермиса и воспалительный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов. Первым серьезным доказательством иммунного патогенеза псориаза стал положительный эффект от лечения циклоспорином А, который блокирует активированные CD4⁺-лимфоциты [42]. Также роль Т-клеток при этом заболевании была продемонстрирована после достижения ремиссии при тяжелом псориазе на фоне терапии препаратом, сочетающим в своей структуре два белка — человеческого интерлейкин-2 и фрагменты дифтерийного токсина. Это лекарство также избирательно блокирует пролиферацию активированных лимфоцитов [43].

Практически все Т-клетки, обнаруживаемые в кожном инфильтрате больных псориазом, имеют фенотип CLA⁺ [6, 44]. Имеются данные, что доля CD4⁺Т-клеток в сравнении с CD8⁺Т-клетками значительно больше (74 против 24 %), при этом обе популяции характеризуются повышенной продукцией γ-интерферона [45]. Считается, что CD4⁺Т-лимфоциты инициируют воспалительный процесс, а CD8⁺Т-клетки его поддерживают, могут сохраняться в коже и активироваться при встрече с антигеном, так как имеют выраженную моноклональность (олигоклональность) Т-клеточного рецептора [46]. Это объясняет, почему псориаз у пациентов с ВИЧ может быстро прогрессировать даже при сильно сниженном количестве CD4⁺Т-лимфоцитов [47].

В одной из работ было показано, что накопление CLA-положительных клеток в коже происходило до очевидной гиперпролиферации эпидермиса (до развития клинически определяемых высыпаний), что говорит о важной роли этой популяции клеток в патогенезе болезни [48].

Одним из основных триггеров псориаза является инфекция *Streptococcus pyogenes*. Ангина или обострения хронического тонзиллита могут приводить к началу заболевания или провоцировать рецидивы. Предполагается, что CLA⁺Т-клетки в данном случае генерируются в миндалинах под действием суперантигена стрептококка и мигрируют в кожу, вызывая развитие псориазических

высыпаний. Так, есть доказательства того, что некоторые CLA⁺T-клетки в коже и небных миндалинах у одних и тех же пациентов имеют одинаковые варианты β-цепи T-клеточного рецептора, а значит, одно происхождение. Также показано, что циркулирующие CLA⁺CD8⁺T-клетки у больных псориазом, развившимся после обострений тонзиллита, могут взаимодействовать как с пептидами кератина в коже, так и с гомологичными последовательностями стрептококкового белка M6. При этом их процентное содержание в периферической крови коррелирует с тяжестью заболевания [49–53].

Эффективность некоторых терапевтических мероприятий также была связана с изменением количества определенных популяций CLA⁺T-клеток. Singh T. P. и соавт. на мышинной модели псориаза продемонстрировали увеличение поступления регуляторных (CLA⁺CD4⁺CD25⁺) клеток в дренирующие пораженную кожу лимфатические узлы после проведения ПУВА-терапии [54]. В другом исследовании отмечалась корреляция между снижением CLA⁺T-клеток в процессе лечения и долгосрочной клинической эффективностью у больных псориазом после курса бальнеофототерапии [55]. Jokai H. и соавт. предложили использовать динамику CLA⁺T-клеток в качестве прогностического маркера долгосрочной терапии ингибиторами ФНО-α, так как отметили значительное увеличение экспрессии CLA на CD4⁺- и CD8⁺-клетках крови в начальный период лечения (к 6-й неделе) именно в группе больных, сохранивших PASI > 90 к 24-й неделе исследования [56]. Все представленные результаты подчеркивают потенциальную прогностическую значимость CLA-молекулы при различных методах лечения псориаза.

Атопический дерматит. Данное заболевание можно рассматривать как избыточную кожную иммунную реакцию на экологические антигены. У больных АТД активировано гуморальное звено иммунитета посредством повышенной продукции Th2-лимфоцитов и IgE-антител [57].

Доказательством важной роли T-клеток в развитии АТД является тот факт, что на сегодняшний день препараты, действующие на иммуноопосредованные механизмы — кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, — являются наиболее эффективными средствами лечения данного дерматоза. При этом циркулирующие CLA⁺T-клетки (преимущественно Th2-фенотипа) принимают непосредственное участие в патогенезе, так как распознают причинно значимые аллергены или бактериальные молекулы [58, 59].

Стафилококковые и стрептококковые суперантигены при их инкубации с мононуклеарными клетками периферической крови стимулируют выработку ими IL-12, который индуцирует пролиферацию CLA⁺T-клеток. Также IL-12 способен усиливать экспрессию CLA на лимфоцитах после предварительного действия на них митогена фитогемагглютинаина. Интересен тот факт, что клетки, несущие на своей поверхности интегрин αEβ7, контролирующей миграцию лимфоцитов в слизистые оболочки, в аналогичных условиях не подвергаются бласт-трансформации [60]. Данное обстоятельство может объяснять ухудшение течения как АТД, так и других суперантигензависимых заболеваний при наличии очагов хронической инфекции в организме.

Швейцарские ученые показали, что CLA⁺CD45R0⁺T-клетки периферической крови больных АТД активиру-

ются *in vivo* и играют ключевую роль в аллергическом воспалении путем продуцирования IL-13 и индукции синтеза IgE аутологичными B-клетками. Напротив, CLA⁺T-клетки памяти могут оказывать иммунозащитные свойства по отношению к аллергену благодаря высокой секреции IFN-гамма и индукции образования IgG4 [61].

Циркулирующие CLA⁺T-клетки проникают в соответствующие участки кожи под действием определенных хемокинов, рецепторы к которым имеются на поверхности клеток. Содержание в сыворотке таких хемокинов, как CCL17, CCL22 и CCL27, положительно коррелирует с клинической тяжестью АТД [62]. Кроме того, было показано, что циркулирующие CLA⁺T-клетки при АТД могут спонтанно продуцировать цитокины Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) без необходимой активации TCR [63, 64], а значит, они были ранее активированы, постоянно рециркулируя между кожей и кровью. Данный факт подтверждается исследованием Harpers E. G. и соавт., в котором блокада LFA-1 (интегрин, необходимый для трансмиграции CLA⁺-лимфоцитов через эндотелий посткапиллярных венул) биологическим препаратом efalizumab приводила к накоплению этих клеток в кровообращении [65].

Как известно, стресс является важным триггером в развитии АТД, реализующим свое действие, в частности, через выработку нейропептидов, уровень которых повышается как в крови, так и в коже. Было показано, что у больных АТД пептид, связанный с геном кальцитонина, непосредственно активирует CLA⁺T-клетки, в результате чего усиливается продукция ими IL-13 [66]. В другом исследовании выявлена взаимосвязь между состоянием психического напряжения у пациентов и увеличением количества CLA⁺T-клеток в крови [67].

В последнее время расширились представления о механизмах возникновения зуда при АТД. Они связаны с IL-31, который продуцируют преимущественно CLA⁺Th2-клетки, в том числе и под действием различных суперантигенов. Кератиноциты человека, активированные IL-31, начинают продуцировать различные типы хемокинов (CCL17, CCL22) и соответственно привлекать в кожу CLA⁺T-клетки. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что антитела против IL-31 являются новым потенциальным терапевтическим подходом для лечения зуда при АТД [68, 69].

Таким образом, циркулирующие CLA⁺T-клетки с потенциалом распознавания различных аллергенов постоянно присутствуют в периферической крови больных АТД. Эти тропные к коже T-лимфоциты привлекаются в очаг воспаления посредством хемокинов и молекул адгезии, находящихся на поверхности эндотелиальных клеток. При этом существующая положительная корреляционная связь между клинической тяжестью течения заболевания и концентрацией в сыворотке хемокинов предполагает постоянное поступление CLA⁺T-клеток в кожу во время обострения дерматоза.

Аллергический дерматит. В основе патогенеза аллергического контактного дерматита лежит опосредуемый T-клетками кожный иммунный ответ на низкомолекулярные химические вещества, называемые гаптенами. При контакте гаптены проникают в кожу и затем могут быть ковалентно присоединены к аминокислотным остаткам на белках или к самой молекуле главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Клетки

Лангерганса или дермальные дендритные клетки перерабатывают образованный полный антиген, мигрируют в региональные лимфатические узлы и представляют его наивным Т-клеткам. Затем следует гаптен-специфическая селективная пролиферация CD4⁺T- и CD8⁺T-клеток (фаза сенсибилизации). Повторное попадание соответствующего гаптена в кожу вызывает развитие эффекторной фазы контактной гиперчувствительности (КГЧ), которая клинически проявляется развитием экзематозного воспаления [70].

Имеются данные о том, что специализированные субпопуляции Т-лимфоцитов с регуляторной функцией (Treg) модулируют иммунные ответы на гаптены, предотвращая появление реакций КГЧ. Кроме того, величина воспалительной реакции у лиц, подверженных КГЧ, также жестко регулируется не только истощением/апоптозом эффекторного пула Т-клеток в местах попадания аллергена, но и действием Т-регуляторных клеток. Примерно 30 % циркулирующих CD25⁺Treg экспрессируют молекулу CLA, а значит, отвечают за «кожный» сектор иммунных реакций. В подтверждение этому у здоровых лиц CD25⁺CLA⁺Treg в сравнении с CD25⁺CLA⁻Treg были более эффективными в подавлении ответа на никель CD25⁻T-клеток. Кроме того, 60 % CD25⁺Treg в периферической крови экспрессируют на поверхности хемокиновый рецептор CCR7 и ингибируют наивную активацию Т-клеток в ответ на никель. Таким образом, CD25⁺T-клетки активно регулируют специфические для никеля ответы Т-клеток у здоровых людей и могут играть критическую роль в поддержании состояния «молчащего воспаления» для разнообразных веществ, проникающих в кожу [71, 72].

Было показано, что подавляющее большинство инфильтрирующих кожу клеток как в эпидермисе, так и в дерме при КД представлены CLA⁺CD3⁺-клетками. При этом две трети принадлежит к CD4⁺-популяции и одна треть — к CD8⁺. CD8⁺T-клетки взаимодействуют с антигеном, а CD4⁺T-клетки поддерживают воспаление посредством продукции таких цитокинов, как IL-17, IL-22 и IFN-γ. Т-клетки в очагах поражения КД в основном экспрессируют αβ-рецептор Т-клеток, небольшое количество (11,9 на 1 мм² дермы) — γδ-рецептор. Двойное окрашивание с маркером пролиферации Ki-67 и CD3⁺ дало отрицательные результаты, что свидетельствует о том, что увеличение Т-клеток в очагах поражения при КД связано с их притоком из периферической крови, а не с локальной пролиферацией резидентных Т-клеток [73, 74].

Другие воспалительные заболевания кожи. Болезнь «трансплантата против хозяина» является распространенным и тяжелым осложнением аллогенной трансплантации костного мозга. Патогенез реакции заключается в повреждении Т-клетками донора тканей реципиента [75, 76]. Наиболее часто поражаются два органа: кожа и желудочно-кишечный тракт. При этом развитие поражений связано с различными подгруппами Т-клеток памяти: в случае кожной формы реакции «трансплантат против хозяина» (КФТПХ) Т-клетки являются позитивными по CLA, тогда как в случае вовлечения желудочно-кишечного тракта — отрицательными по CLA, но экспрессируют α4β7-интегрин [77]. Важную роль играют также регуляторные CLA⁺T-клетки, которые предотвращают развитие острой КФТПХ, и поэтому их количество можно использовать для прогнозирования

возникновения данного осложнения перед трансплантацией, а также подбора рациональной профилактической фармакотерапии после операции с целью повышения выживаемости пациентов [78, 79].

В настоящее время считают, что в механизме патогенеза системной склеродермии, особенно на ранней воспалительной стадии, участвуют CLA⁺CD8⁺T-клетки, продуцирующие ИЛ-13, которые мигрируют в кожу и стимулируют фибробласты к синтезу белков внеклеточного матрикса [80].

Развитие многих токсикодермий, в частности на бета-лактамы, антиконвульсанты, диуретики и др., связано именно с CLA⁺T-клетками памяти. Молекула CLA служит для этих активированных клеток проводником в кожу, где возникает иммунное воспаление [81, 82].

Опухоли кожи. Молекула CLA участвует в локальном иммунном ответе организма в кожных новообразованиях. Установлено, что все лимфоциты, окружающие и инфильтрирующие как первично возникающие в коже, так и метастатические опухоли, имели фенотип CD43⁺/CD20⁻ и большинство экспрессировали маркер памяти/эффектора CD45R0. Экспрессия CLA обнаруживается у 10–80 % (в среднем 50 %) Т-клеток, связанных с первичными кожными новообразованиями (включая меланомы и плоскоклеточные карциномы), но отсутствует при метастазах. В целом результаты показывают, что Т-клетки памяти CLA⁺ являются основным компонентом иммунного ответа организма к кожным новообразованиям и, скорее всего, попадают в кожу по специфическим для органа механизмам, а не зависят от конкретного вида опухоли. Отсутствие ответа CLA⁺T-клеток на кожные метастазы предполагает, что для привлечения этой субпопуляции может потребоваться вовлечение эпидермиса [83].

Другой причиной является отсутствие экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия сосудов внутри границ опухоли (Е-селектина, Р-селектина и молекулы межклеточной адгезии-1), необходимых для захвата лимфоцитов [84]. Агонист толл-подобных рецепторов 7-го типа имиквимод показал способность к индукции Е-селектина в сосудах опухоли и рекрутированию CLA⁺CD8⁺T-клеток [85]. В связи с этим препараты типа имиквимод, действие которых ассоциировано с повышением миграционной способности противоопухолевых CLA⁺T-клеток, могут быть использованы в лечении некоторых злокачественных новообразований кожи.

Характерным примером важности точного фенотипического определения популяции опухолевых клеток является разграничение таких вариантов Т-клеточной лимфомы кожи, как грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС). Синдром Сезари рассматривался как лейкоемическая форма ГМ, при котором происходит накопление злокачественных лимфоцитов в крови (более 1000 в 1 мм³). Известно, что в обоих случаях пролиферирующим субстратом в основном являются Т-хелперы памяти (CD4⁺CD45R0⁺), экспрессирующие CLA, а значит, тропные к коже [86, 87].

Однако заболевания существенно различаются по клиническому течению (ГМ имеет длительное стадийное развитие, СС проявляется быстрым возникновением эритродермии с лимфаденопатией) и прогнозу (относительно благоприятный при ГМ и плохой с быстрым летальным исходом при СС). К тому же недавно были описаны случаи СС без обязательного клинического

проявления в виде эритродермии, а проявляющиеся только сильным общим кожным зудом. Оказалось, что описанные особенности связаны с различным происхождением опухолевых клеток. В случае ГМ aberrантные Т-лимфоциты относятся к популяции резидентных клеток эффекторной памяти ($CLA^{high}CCR4^{high}CCR7^{-}CD62L^{-}CD27^{-}$), а при СС — к фенотипу центральной памяти ($CCR7^{+}L\text{-селектин}^{+}CD27^{+}$). Таким образом, в случае ГМ пролиферирующие клетки не имеют «хоуминг»-рецепторов для осуществления миграции в лимфатические узлы, но при этом сильно экспрессируют CCR4 и CLA, что позволяет им длительное время находиться в эпидермисе и дерме. В противовес этому при СС происходит преимущественное накопление измененных лимфоцитов в системном кровотоке и лимфатических узлах [88].

Необходимо отметить, что дальнейшие исследования этого вопроса показали чрезвычайную пластичность фенотипа клеток Сезари, который может быть представлен не только Т-клетками центральной памяти, но также наивными Т-клетками и даже Т-клетками эффекторной памяти. При этом функционально клетки Сезари могут дифференцироваться в Th2, Treg или Th17, что, по всей видимости, обуславливает разнообразную клиническую картину и наличие переходных вариантов между ГМ и СС [89].

Заключение. Отличительной особенностью приобретенного иммунитета является высокая специфичность и развитие иммунологической памяти. Это значит, что на каждую крупную чужеродную молекулу белка, липида или полисахарида возможна выработка уникальных гуморальных (антитела) и клеточных (Т-лимфоциты) факторов. При этом после ликвидации патогена в организме сохраняется пул Т- и В-клеток памяти, предотвращающих повторное заражение или способствующих быстрой элиминации данного конкретного возбудителя.

Инфекционные агенты чаще всего проникают в организм через кожу, а также слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного трактов. Стало известно, что место проникновения антигена влияет на локализацию вырабатывающихся Т-лимфоцитов, а значит, иммунную систему можно разделить на несколько автономных подсистем — «кожную», «пищеварительную», «дыхательную». Попадание лимфоцитов в кожу регулируется экспрессией гликопротеина CLA на их поверхности, а также появлением молекулы E-селектина на эндотелии посткапиллярных венул поверхностного сосудистого сплетения. В сочетании с определенным набором хемокинов в очаге поражения данный механизм позволяет инфильтрировать кожу определенным Т-клеткам.

Исправно работающая в случае бактерий, вирусов и других патогенов система приобретенного иммунитета может давать сбой при развитии аутоиммунных

и аллергических заболеваний. С одной стороны, в процессе созревания иммунных клеток возможен срыв аутоотолерантности и развитие ответа против собственных антигенов. С другой — развитие реакций гиперчувствительности на поступающие в организм низкомолекулярные вещества (гаптены). Однако принцип попадания лимфоцитов в кожу остается неизменным, только клетки, несущие CLA, способны вызывать повреждение клеток эпидермиса и (или) дермы. Клинические проявления и течение заболевания в данном случае будут определяться несколькими факторами: фенотипом $CLA^{+}T$ -клеток и их цитокиновым профилем, типом антигена и генетической составляющей.

Циркулирующие $CLA^{+}T$ -клетки представляют собой обособленную популяцию, проявляющую специфичность по отношению к кожным патогенам/аллергенам/аутоантигенам, а иммунофенотип определяет их функцию и определенную локализацию при патологическом процессе. Обзор научной литературы показал, что детальный анализ периферических $CLA^{+}T$ -клеток необходим для лучшего понимания целого ряда Т-клеточноопосредованных кожных заболеваний. Важным является определение путей миграции и условий активации $CLA^{+}T$ -клеток для подбора необходимого варианта терапии. При этом возможен вариант повышения экспрессии CLA на Т-лимфоцитах, например с целью более эффективного разрушения злокачественных опухолей кожи, а также вариант блокирования CLA и других молекул адгезии, для уменьшения инфильтрации кожи при воспалительных дерматозах.

$CLA^{+}T$ -клетки могут служить прогностическим биомаркером для эффективности назначаемой биологической терапии. Определение $CLA^{+}T$ -клеток в разные периоды патологического процесса может коррелировать со стадией заболевания. Также необходимо изучение количества $CLA^{+}T$ -клеток с целью дифференцирования патогенетических механизмов при конкретном обострении дерматоза, так как активация и пролиферации клеток может происходить только в коже или носить системный характер с вовлечением вторичных лимфоидных органов.

Выводы

1. Предварительные результаты исследований показали значимость циркулирующих $CLA^{+}T$ -клеток при различных Т-клеточноопосредованных заболеваниях кожи. Их количество и фенотип могут быть источником информации о тяжести, клинической форме и стадии заболевания, а также служить маркером эффективности проводимой терапии.

2. Дальнейшие клинические и фундаментальные исследования необходимы для подтверждения выдвинутой гипотезы о роли $CLA^{+}T$ -клеток в развитии аутоиммунных и аллергических заболеваний, а также злокачественных опухолей кожи. ■

Литература/References

1. Hunger R. E., Yawalkar N., Braathen L. R., et al. The HECA-452 epitope is highly expressed on lymph cells derived from human skin. *Br J Dermatol.* 1999;141(3):565–569.
2. Fuhlbrigge R. C., Kieffer J. D., Armerding D., et al. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature.* 1997;389(6654):978–981.
3. Picker L. J., Michie S. A., Rott L. S., et al. A Unique Phenotype of Skin-associated Lymphocytes in Humans. *Am J Pathol.* 1990;136(5):1053–1068.
4. Rossiter H., van Reijnsen F., Mudde G. C., et al. Skin disease-related T cells bind to endothelial selectins: expression of cutaneous lymphocyte antigen (CLA) predicts E-selectin but not P-selectin binding. *Eur J Immunol.* 1994;24(1):205–210.
5. Santamaria Babi L. F., Perez Soler M. T., Hauser C., et al. Skin-homing T cells in human cutaneous allergic inflammation. *Immunol Res.* 1995;14(4):317–324.
6. Pitzalis C., Cauli A., Pipitone N., et al. Cutaneous lymphocyte antigen-positive T lymphocytes preferentially migrate to the skin but not to the joint in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):137–145.
7. Модлин Р. Л., Ким Д., Маурер Д. и др. Врожденный и адаптивный иммунитет кожи. В: *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012;I:99–120.* [Modlin R. L., Kim J., Maurer D., et al. Innate and Adaptive Immunity in the Skin. In: *Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: 3 v. Trans. with English; Ed. Acad. A. A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012;I:99–120.* (In Russ.)]
8. McEver R. P., Cummings R. D. Role of PSGL-1 Binding to Selectins in Leukocyte Recruitment. *J Clin Invest.* 1997;100(3):485–492.
9. Borges E., Pendl G., Eytner R., et al. The binding of T cell-expressed P-selectin glycoprotein ligand-1 to E- and P-selectin is differentially regulated. *J Biol Chem.* 1997;272(45):28786–28792.
10. Lo C. Y., Antonopoulos A., Gupta R. et al. Competition between core-2 GlcNAc-transferase and ST6GalNAc-transferase regulates the synthesis of the leukocyte selectin ligand on human P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Biol Chem.* 2013;288(20):13974–13987.
11. Robert C., Fuhlbrigge, Sandra L. King, Robert Sackstein, et al. CD43 is a ligand for E-selectin on CLA+ human T cells. *Blood.* 2006;107(4):1421–1426.
12. Santamaria Babi L. F., Moser R., Perez Soler M. T., et al. Migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4), and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol.* 1995;154(4):1543–1550.
13. Picker L. J., Kishimoto T. K., Smith C. W., et al. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature.* 1991;349:796–799.
14. Sackstein R. The lymphocyte homing receptors: gatekeepers of the multistep paradigm. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(6):444–450.
15. Picker L. J., Treer J. R., Ferguson-Darnell B., et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J. Immunol.* 1993;150:1122–1136.
16. Picker L. J., Martin R. J., Trumble A., et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol.* 1994;24(6):1269–1277.
17. Schaerli P., Moser B. Chemokines: control of primary and memory T-cell traffic. *Immunol Res.* 2005;31(1):57–74.
18. Butcher E.C., Picker L.J. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science.* 1996;272(5258):60–66.
19. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *The New England Journal of Medicine.* 1999;341(24):1817–1828.
20. Mora J. R., von Andrian U. H. T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol.* 2006;3:235–243.
21. Hudak S., Hagen M., Liu Y., et al. Immune Surveillance and Effector Functions of CCR10+ Skin Homing T Cells. *J Immunol* August. 2002;169 (3):1189–1196.
22. Bromley S. K., Yan S., Tomura M., et al. Recirculating memory T cells are a unique subset of CD4+ T cells with a distinct phenotype and migratory pattern. *J Immunol.* 2013;190(3):970–976.
23. Sallusto F., Lenig D., Förster R., et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999;401(6754):708–712.
24. Janine Morales, Bernhard Homey, Alain P. Vicari, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(25):14470–14475.
25. Homey B., Alenius, H., Muller A., et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med.* 2002;8:157–165.
26. Kagami S., Sugaya M., Minatani Y., et al. Elevated serum CTACK/CCL27 levels in CTCL. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1189–1191.
27. Петельбауэр П., Пенг Л., Робер Д. С. Эндотелий при воспалении и ангиогенез. В: *Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012;II:1729–1743.* [Petzelbauer P., Peng S. L., Pober J. S. Endothelium in Inflammation and Angiogenesis. In: *Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: 3 v. Trans. with English; Ed. Acad. A. A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znaniy, 2012;II:1729–1743.* (In Russ.)]
28. Gaide O. Skin memory: the clinical implications. *Rev Med Suisse.* 2016;12(512):631–634.
29. Mueller S. N., Mackay L. K. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:79–89.
30. Zaid A., Hor J. L., Christo S. N., et al. Chemokine Receptor-Dependent Control of Skin Tissue-Resident Memory T Cell Formation. *J Immunol.* 2017, published online. <http://www.jimmunol.org/content/suppl/2017/08/30/jimmunol.170057> (accessed February 28, 2018).
31. Griffith J. W., Sokol C. L., Luster A. D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2014;32:659–702.
32. Schenkel J. M., Fraser K. A., Veys V., et al. Sensing and alarm function of resident memory CD8+ T cells. *Nat Immunol.* 2013;14:509–513.
33. Ariotti S., Hogenbirk M. A., Dijkgraaf F. E., et al. T cell memory. Skin-resident memory CD8+ T cells trigger a state of tissue-wide pathogen alert. *Science.* 2014;346:101–105.
34. Boyman O., Hefti H. P., Conrad C., et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med.* 2004;199:731–736.
35. Khairutdinov V. R., Mikhailichenko A. F., Belousova I. E., et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):41–44.
36. Matos T. R., Rie M. A. Discovery of skin lymphocytes was a game changer in experimental dermatology. *Exp Dermatol.* 2017;26(8):683–684.
37. Kunstfeld R., Lechleitner S., Gröger M., et al. HECA-452+ T cells migrate through superficial vascular plexus but not through deep vascular-plexus endothelium. *J Invest Dermatol.* 1997;108(3):343–348.
38. Bos J. D., Kapsenberg M. L. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol Today.* 1993;2:75–78.
39. Teraki Y., Picker L. J. Independent regulation of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression and cytokine synthesis phenotype during human CD4+ memory T cell differentiation. *J. Immunol.* 1997;159:6018–6029.
40. Lellem A., Colantonio L., D'Ambrosio D. Skin-versus gut-skewed homing receptor expression and intrinsic CCR4 expression on

- human peripheral blood CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells. *Eur J Immunol.* 2003;33:1488–1496.
41. Davis R. E., Smoller B. R. T lymphocytes expressing HECA-452 epitope are present in cutaneous acute graft-versus-host disease and erythema multiforme, but not in acute graft-versus-host disease in gut organs. *Am J Pathol.* 1992;141:691–698.
42. Ellis C. N., Fradin M. S., Messana J. M., et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991;324:277–84.
43. Gottlieb S. L., Gilleaudeau P., Johnson R., et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med.* 1995;1:442–447.
44. Bowcock A. M., Krueger J. G. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):699–711.
45. Schlaak J. F., Buslau M., Jochum W., et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102:145–149.
46. Chang J. C., Smith L. R., Froning K. J. et al. CD8⁺ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:9282–9286.
47. Myskowski P. L., Ahkami R. Dermatologic complications of HIV infection. *Med Clin North Am.* 1996;80:1415–1435.
48. Davison S. C., Ballsdon A., Allen M. H., et al. Early migration of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) positive T cells into evolving psoriatic plaques. *Exp Dermatol.* 2001;10:280–285.
49. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
50. Valdimarsson H., Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S.L., et al. Psoriasis — as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009;30:494–501.
51. Weitz M., Kiessling C., Friedrich M., et al. *Exp Dermatol.* 2011;20:561–567.
52. Diluvio L., Vollmer S., Besgen P. et al. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 2006;176:7104–7111.
53. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B., et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012;188:5160–5165.
54. Singh T. P., Schon M. P., Wallbrecht K., et al. 8-Methoxypsoralen plus UVA treatment increases the proportion of CLA⁺ CD25⁺CD4⁺ T cells in lymph nodes of K5.hTGFβ1 transgenic mice. *Exp Dermatol.* 2012;21:228–230.
55. Hollo P., Marschalko M., Temesvari E., et al. Follow-up analysis of circulating mononuclear cell CLA expression in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2005;39:131–133.
56. Jokai H., Szakonyi J., Kontar O., et al. Cutaneous lymphocyte-associated antigen as a novel predictive marker of TNF-alpha inhibitor biological therapy in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2013;22:221–223.
57. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1817–1828.
58. Santamaria-Babi L. F. Skin-Homing T Cells in Cutaneous Allergic Inflammation. *Chem Immunol Allergy.* 2006;91:87–97.
59. Ferran M., Santamaria-Babi L. F. Pathological Mechanisms of Skin Homing T Cells in Atopic Dermatitis. *World Allergy Organ J.* 2010;3:44–47.
60. Leung D. Y., Gately M., Trumble A. et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med.* 1995;3:747–753.
61. Akdis M., Akdis C. A., Weigl L., et al. Skin-homing, CLA⁺ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA-memory T cells. *J Immunol.* 1997;159(9):4611–5619.
62. Ferran M., Romeu E. R., Rincón C., et al. Circulating CLA⁺ T lymphocytes as peripheral cell biomarkers in T-cell-mediated skin diseases. *Exp Dermatol.* 2013;22(7):439–442.
63. Santamaria Babi L. F., Picker L. J., Perez Soler M. T., et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med.* 1995;3:1935–1940.
64. Reefer A. J., Satinover S. M., Solga M. D., et al. Analysis of CD25hiCD4⁺ “regulatory” T-cell subtypes in atopic dermatitis reveals a novel T(H)2-like population. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;3:415–422.
65. Harpers E. G., Simpson E. L., Takiguchi R. H., et al. Efalizumab therapy for atopic dermatitis causes marked increases in circulating effector memory CD4⁺ T cells that express cutaneous lymphocyte antigen. *J Invest Dermatol.* 2008;3:1173–1181.
66. Antunez C., Torres M. J., Lopez S., et al. Calcitonin gene-related peptide modulates interleukin-13 in circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive T cells in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:547–553.
67. Schmid-Ott G., Jaeger B., Meyer S., et al. Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;3:455–462.
68. Dillon S., Sprecher C., Hammond A., et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol.* 2004;3:752–760.
69. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A. I., et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;3:411–417.
70. Gober M. D., Gaspari A. A. Allergic contact dermatitis. *Curr Dir Autoimmun.* 2008;10:1–26.
71. Cavani A. Immune regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis and contact sensitization. *Chem Immunol Allergy.* 2008;94:93–100.
72. Cavani A., Nasorri F., Ottaviani C., et al. Human CD25⁺ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol.* 2003;171(11):5760–5768.
73. Bangert C., Friedl J., Stary G., et al. Immunopathologic Features of Allergic Contact Dermatitis in Humans: Participation of Plasmacytoid Dendritic Cells in the Pathogenesis of the Disease? *J Invest Dermatol.* 2003;121(6):1409–1418.
74. Dyring-Andersen B., Skov L., Lovendorf M. B., et al. CD4⁺ T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon-γ are major effector T cells in nickel allergy. *Contact Dermatitis.* 2013;68(6):339–347.
75. Ferrara J. L., Deeg H. J. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1991;324: 667–674.
76. Криволапова А. Ю., Белоусова И. Э., Смирнова И. О. и соавт. Патоморфологическая диагностика кожных проявлений реакции «трансплантат против хозяина». *Архив патологии.* 2014;(4):24–28. [Krivolapova A. Yu., Belousova I. E., Smirnova I. O., et al. Patomorfologicheskaya diagnostika kozhnykh proyavlenij reakcii “transplantat protiv hozyaina”. *Arkhiv patologii.* 2014;(4):24–28. (In Russ.)]
77. Davis R. E., Smoller B. R. T lymphocytes expressing HECA-452 epitope are present in cutaneous acute graft-versus-host disease and erythema multiforme, but not in acute graft-versus-host disease in gut organs. *Am J Pathol.* 1992;141:691–698.
78. Engelhardt B. G., Sengsayadeth S. M., Jagasia M., et al. Tissue-specific regulatory T cells: biomarker for acute graft-vs-host disease and survival. *Exp Hematol.* 2012;40:974–982.
79. Engelhardt B. G., Jagasia M., Savani B. N., et al. Regulatory T cell expression of CLA or α(4)β(7) and skin or gut acute GVHD outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:436–442.
80. Fuschiotti P., Larregina A. T., Ho J., et al. Interleukin-13-producing CD8⁺ T cells mediate dermal fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;65:236–246.
81. Blanca M., Leyva L., Torres M. J., et al. Memory to the hapten in non-immediate cutaneous allergic reactions to betalactams resides in a lymphocyte subpopulation expressing both CD45RO and CLA markers. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31:75–79.

82. Blanca M., Posadas S., Torres M. J., et al. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy*. 2000;55:998–1004.

83. Gelb A. B., Smoller B. R., Warnke R. A., et al. Lymphocytes infiltrating primary cutaneous neoplasms selectively express the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA). *Am J Pathol*. 1993;142(5):1556–1564.

84. Weishaupt C., Munoz K. N., Buzney E., et al. T-cell distribution and adhesion receptor expression in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2549–2556.

85. Clark R. A., Huang S. J., Murphy G. F., et al. Human squamous cell carcinomas evade the immune response by down-regulation of vascular E-selectin and recruitment of regulatory T cells. *J Exp Med*. 2008;205:2221–2234.

86. Girardi M., Heald P. W., Wilson L. D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350:1978–88.

87. Jawed S. I., Myskowski P. L., Horwitz S., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16.

88. Campbell J. J., Clark R. A., Watanabe R., et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116(5):767–771.

89. Nicolay J. P., Felcht M., Schledzewski K., et al. Sézary syndrome: old enigmas, new targets. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(3):256–264.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев* — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: alexpat2@yandex.ru

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

Владимир Юрьевич Никитин — д.м.н., заведующий иммунологической лабораторией центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Андрей Михайлович Иванов — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: iamvma@mail.ru

Оксана Петровна Гумилевская — д.м.н., доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: ogum@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asoukharev@mail.ru

Ирина Александровна Сухина — к.б.н., преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: kinya2000@mail.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Patrushev* — Cand. Sci. (Medicine), Research Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Aleksey V. Samstov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Vladimir Yu. Nikitin — Dr. Sci. (Medicine), Head of the Immunological Laboratory, Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: vladimiryn@mail.ru

Andrey M. Ivanov — Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: iamvma@mail.ru

Oksana P. Gumilevskaya — Dr. Sci. (Medicine), Ass. Prof., Head of the Centre for Clinical Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru

Aleksey V. Sukharev — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Irina A. Sukhina — Cand. Sci. (Biology), Lecturer, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: ogum@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-30-38>

Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами

Патрушев А. В. *, Самцов А. В., Иванов А. М., Сухарев А. В., Асфендиаров Д. Д.

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

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование по выявляемости очагов хронической инфекции (ОХИ) у больных Т-клеточноопосредованными дерматозами. Полученные значения сопоставлены с распространенностью ОХИ в общей популяции, а также с данными контрольной группы, которую составили практически здоровые лица при прохождении ими углубленного медицинского обследования.

У больных псориазом отмечается более высокая распространенность хронического тонзиллита в сравнении как с общей популяцией, так и контрольной группой ($p = 0,001$). Больные экземой отличаются повышенной превалентностью хронического гранулематозного периодонтита, но только по отношению к практически здоровым лицам ($p = 0,046$). У больных атопическим дерматитом, красным плоским лишаем и гнездной алопецией обнаружены значимые различия по хроническому тонзиллиту, который встречается более часто, чем в общей популяции и группе практически здоровых лиц ($p = 0,001$).

Ключевые слова: распространенность, превалентность, Т-клеточноопосредованные заболевания, псориаз, атопический дерматит, пустулез ладоней и подошв, экзема, красный плоский лишай, гнездная алопеция, хронический тонзиллит, апикальный периодонтит

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

Для цитирования: Патрушев А. В., Самцов А. В., Иванов А. М., Сухарев А. В., Асфендиаров Д. Д. Распространенность очагов хронической инфекции у больных дерматозами. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;(1):30–38. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-30-38>

Prevalence of chronic infection foci in patients with dermatoses

Aleksandr V. Patrushev*, Aleksey V. Samtsov, Andrey M. Ivanov, Aleksey V. Sukharev, Denis D. Asfendiarov

S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

This paper presents the results of a retrospective epidemiological study carried out to detect chronic infection foci (CIF) in patients affected by T-cell mediated dermatoses. The values obtained for the CIF prevalence are compared with those in the general population, as well as in the control group. The latter comprised generally healthy people according to the results of in-depth medical examination.

It is found that patients with psoriasis demonstrate a higher prevalence of chronic tonsillitis compared to the values both in the general population and in the control group ($p = 0.001$). Patients with eczema are characterized by an increased prevalence of chronic granulomatous periodontitis, but only in comparison with generally healthy individuals ($p = 0.046$). The results obtained for patients with atopic dermatitis, lichen planus and alopecia areata are found to be statistically significant for chronic tonsillitis, which occurs therein more frequently than in the general population and in the group of generally healthy people ($p = 0.001$).

Keywords: prevalence, T-cell-mediated diseases, psoriasis, atopic dermatitis, palm and sole pustulosis, eczema, lichen planus, alopecia areata, chronic tonsillitis, apical periodontitis

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

For citation: Patrushev A. V., Samtsov A. V., Ivanov A. M., Sukharev A. V., Asfendiarov D. D. Prevalence of chronic infection foci in patients with dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;(1):30–38. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-30-38>

■ К основным Т-клеточноопосредованным дерматозам, в развитии которых могут иметь значение очаги хронической инфекции (ОХИ), относятся следующие: псориаз, пустулез ладоней и подошв (ПЛП), экзема, красный плоский лишай (КПЛ), атопический дерматит (АД) и гнездная алопеция (ГА). По всей видимости, основными патогенетическими механизмами, приводящими к поражению кожи в этих случаях, являются аутоиммунные и аллергические реакции. Не исключается также воздействие ОХИ на центральную нервную систему, вследствие чего нарушается вегетативный баланс, трофика и реактивность кожи (рефлекторный механизм) [1].

На сегодняшний день имеются научные данные, позволяющие говорить о связи стрептококковой инфекции и псориаза. Предполагается, что антигены стрептококка могут индуцировать выработку ассоциированных с кожей Т-лимфоцитов, запускающих иммунное воспаление [2]. В 2015 г. в журнале Американской академии дерматологии был опубликован первый систематический обзор, посвященный влиянию тонзилэктомии на течение псориаза. Проанализировали результаты 20 исследований из 8 стран (участвовали 545 пациентов). Из 410 человек, перенесших удаление небных миндалин, 290 отметили улучшение течения заболевания в последующем. Был сделан вывод о негативном влиянии хронического тонзиллита на течение вульгарного псориаза. При этом авторы подчеркнули необходимость дальнейших исследований в этом направлении [3].

При ПЛП тонзиллит и очаги одонтогенной инфекции также рассматриваются как одни из наиболее значимых триггеров наряду с курением, климатическими факторами и целиакией [4]. Имеются единичные работы, доказывающие влияние очагов стоматогенной инфекции (ОСИ) на течение атопического дерматита и бляшечной экземы [5, 6]. Что касается КПЛ и ГА, то серьезных исследований по этому поводу не проводилось. Также отсутствуют материалы о связи Т-клеточноопосредованных дерматозов с другими ОХИ организма, помимо тонзиллита и ОСИ. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности и недостаточной проработке данной темы.

На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии мы провели исследование по оценке распространенности ОХИ при Т-клеточноопосредованных дерматозах в сравнении с общей популяцией и практически здоровыми лицами.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 1299 историй болезни пациентов клиники кожных и венерических болезней, проходивших лечение в период с 2010 по 2014 г. Отбирались истории болезни больных псориазом, ПЛП, экземой, АД, КПЛ, ГА и подробно анализировались случаи, при которых проводилось обследование с целью выявления ОХИ. Пациент считался обследованным, если ему выполнялась рентгенография придаточных пазух носа, ортопантограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, проводились консультации лор-врачом, стоматологом, терапевтом, а также урологом (гинекологом) при наличии показаний. Полученные результаты распространенности (превалентности) ОХИ у больных Т-клеточноопосредованными дерматозами сопоставлялись с данными в общей популяции.

В связи с тем что материалы официальной статистики в доступных источниках представлены только по отдельным классам заболеваний, значения для сравнения были взяты из отечественных монографий по соответствующему профилю. Так, средняя распространенность хронического тонзиллита во взрослой популяции составляет 7 % (от 4 до 10 %) [7], хронического верхнечелюстного синусита (гайморита) — 5 % [7], желчнокаменной болезни (хронического калькулезного холецистита) — 3–12 % (среднее значение 7,5 %) [8], хронического простатита — от 5 до 8 % (среднее значение 6,5 %) [9], хронического пиелонефрита — 4,6 % [10].

Анализ литературных источников о распространенности хронического гранулематозного периодонтита (ХГП) в отечественной популяции показал отсутствие необходимых данных. Из научных статей можно привести данные Кукушкина В. Л. и соавт. (2014), которые свидетельствуют о встречаемости апикального периодонтита у 30,2 % обследованных пациентов, однако невозможно экстраполировать эти данные на общую популяцию в связи с особенностями исследования (ретроспективный анализ по обращаемости в узком возрастном диапазоне) [11]. Зарубежные источники дают показатель распространенности верхушечного периодонтита в пределах от 30 до 50 %, при этом в большинстве случаев расчет проводился не по случайной выборке населения, а также применялся метод конусно-лучевой компьютерной томографии, что существенно повышает чувствительность метода и позволяет выявить даже минимальные рентгенологические признаки периодонтита [12–16].

В нашем исследовании рентгенологические признаки периодонтита у больных дерматозами оценивались по данным ортопантограммы, поэтому с целью корректного сопоставления данных мы провели собственный анализ распространенности хронического периодонтита среди пациентов, обратившихся в клиники Военно-медицинской академии и которым в течение 2014–2015 гг. было проведено данное исследование. Для анализа из электронной базы данных случайным образом было отобрано 100 ортопантограмм, выполненных на аппарате Orthophos SL (система денальная рентгеновская панорамная) по стандартной методике. Заключение о наличии гранулематозного периодонтита выносилось сертифицированным врачом-рентгенологом и подтверждалось челюстно-лицевым хирургом. Фиксировались явные признаки ХГП, когда рентгенологически в области верхушки корня, иногда с переходом на его боковую поверхность, выявлялся округлый или овальный очаг разрежения костной ткани с четкими границами. Наличие у пациента поражения одного или нескольких зубов относили к выявленным очагам стоматогенной (ОСИ) инфекции. По результатам исследования значимые ОСИ в виде апикального периодонтита были диагностированы в 19 % случаев.

Также в качестве контрольной группы были обследованы 100 практически здоровых лиц (мужчины в возрасте от 21 до 48 лет), проходивших углубленное медицинское обследование в клинике военно-морской терапии в период с 2015 по 2017 г. Объем и методы исследований соответствовали перечню при обследовании дерматологических пациентов для выявления очагов фокальной инфекции. ОХИ были выявлены у 18 %

пациентов (18/100), из них ХГП — в 12 %, ХТ — в 2 %, хронический синусит — в 2 %.

Для оценки распространенности ОХИ определялся показатель превалентности периода (prevalence rate period, PRP), который вычислялся по формуле: $PRP = (A/N) \times R$, где A — число пациентов данной нозологической формы, у которых выявлен конкретный очаг фокальной инфекции; N — число обследованных пациентов данной нозологической формы; R — размерность показателя, выражаемая в процентах, т.е. на 100 человек ($R = 100$).

Рассчитанный показатель PRP сравнивался с популяционной частотой ОХИ (P_p). Для оценки значимости различий использовался способ проверки гипотез о совпадении наблюдаемой и ожидаемой частот значений бинарного признака — вычисление критерия χ^2 . Для реализации этого способа формировалась следующая таблица (табл. 1).

Данные таблицы вносили в отдельный файл программы Statistica 6.0, а затем производили расчеты

Таблица 1. Таблица наблюдаемых и ожидаемых частот бинарного признака
Table 1. Observed and expected frequencies of binary attributes

	Наблюдаемые абсолютные частоты	Ожидаемые абсолютные частоты
Наличие ОХИ	A	$P_p \times N$
Отсутствие ОХИ	$N - A$	$N - (P_p \times N)$

Таблица 2. Показатели превалентности ОХИ у больных Т-клеточноопосредованными дерматозами
Table 2. Indicators of the prevalence of chronic infection foci in patients affected by T-cell-mediated dermatoses

Нозологии / ОХИ	Псориаз (n = 338)	Пустулез ладоней и подошв (n = 7)	Экзема (n = 230)	Атопический дерматит (n = 77)	Красный плоский лишай (n = 30)	Гнездная алопеция (n = 42)
Хронический тонзиллит	20,1 %* (68/338)	14,2 % (1/7)	9,6 % (22/230)	20,8 %* (16/77)	26,6 %* (8/30)	16,7 %* (7/42)
Хронический апикальный периодонтит	10,1 %* (34/338)	71,5 %* (5/7)	21,3 % (49/230)	11,7 % (9/77)	23,3 % (7/30)	16,7 % (7/42)
Хронический синусит	2,4 % [†] (8/338)		3,9 % (9/230)	3,9 % (3/77)	3,3 % (1/30)	4,8 % (2/42)
Хронический холецистит	2,1 % [†] (7/338)		2,2 % [†] (5/230)			
Хронический пиелонефрит	1,2 % [†] (4/338)		2,2 % (5/230)	1,3 % (1/77)		4,8 % (2/42)
Хронический простатит	0,9 % [†] (3/338)		1,3 % [†] (3/230)			
Хронический пародонтит	0,9 % (3/338)		2,6 % (6/230)			
Хронический бронхит	0,9 % (3/338)				3,3 % (1/30)	
Хронический отит	0,6 % (2/338)		0,9 % (2/230)	1,3 % (1/77)		
Хронический уретрит	0,3 % (1/338)					
Хронический ларингит	0,3 % (1/338)					
Хронический фарингит	0,3 % (1/338)					
Хронический цистит	0,3 % (1/338)					
Хронический колит			0,4 % (1/230)			

Примечания: учитывая то, что такие ОХИ, как хронический пародонтит, хронический отит, хронический уретрит, хронический ларингит, хронический фарингит, хронический цистит, хронический колит, встречались в единичных случаях, статистический анализ для сравнения с распространенностью в общей популяции не проводился; за распространенность хронического апикального периодонтита в общей популяции условно принято значение в 19 % (по данным собственного исследования); * — статистически значимые различия в сравнении с общей популяцией в случае большей превалентности ОХИ в группах хронических дерматозов; [†] — статистически значимые различия в случае большей превалентности ОХИ в общей популяции.

Notes: Provided that such chronic infection foci as chronic periodontitis, chronic otitis media, chronic urethritis, chronic laryngitis, chronic pharyngitis, chronic cystitis and chronic colitis were identified only in individual cases, statistical analyses for comparison of these patients with the general population were not conducted; the value of 19 % was conventionally taken for the prevalence of chronic apical periodontitis in the general population (according to the authors' data); * — statistically significant differences compared to the general population in case of a greater prevalence of chronic infection foci in groups with chronic dermatoses; [†] — statistically significant differences in case of a greater prevalence of chronic infection foci in the general population.

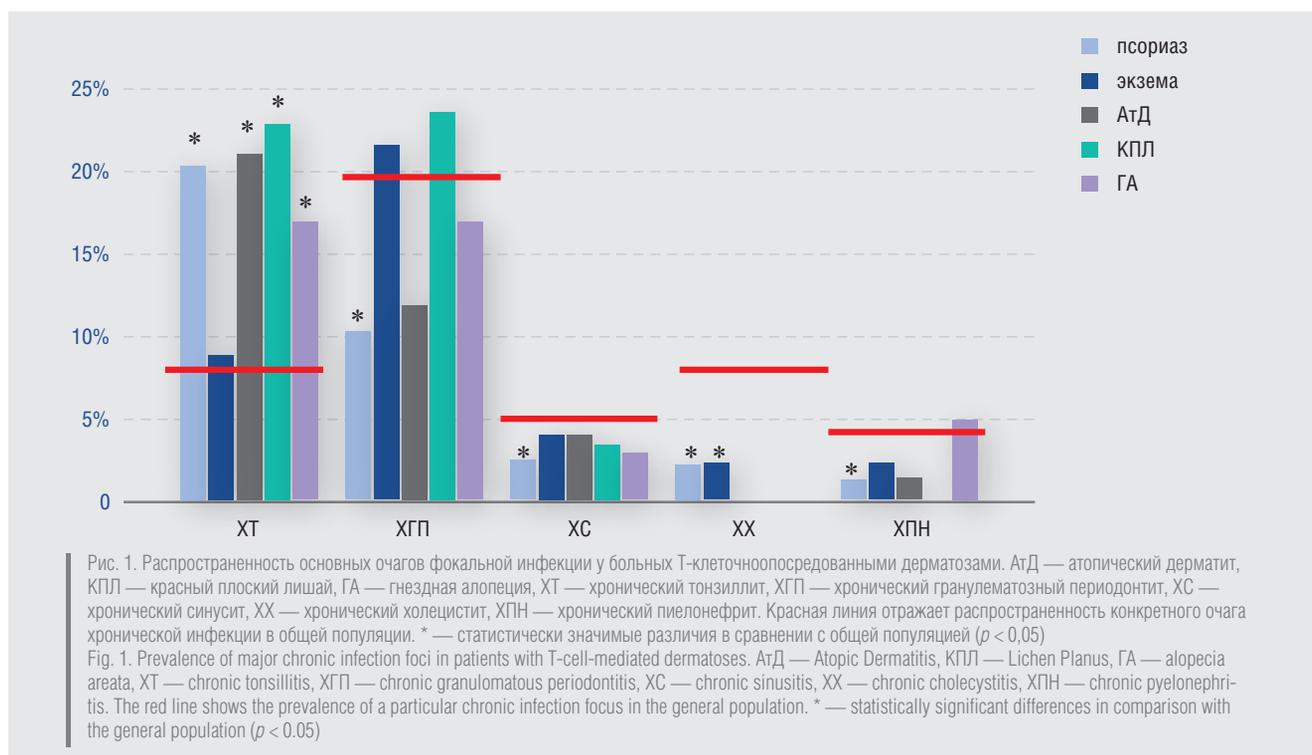
в модуле «Наблюдаемые частоты в сравнении с ожидаемыми». Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для сравнения доли пациентов, имеющих различные ОХИ, в двух группах (практически здоровые и хронические дерматозы) рассчитывали относительную частоту каждого признака, а затем проверяли нулевую гипотезу о равенстве частот в двух популяциях с использованием двустороннего критерия статистической значимости (модуль программы Statistica 6.0 «Различие между двумя пропорциями»). При $p < 0,05$ нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании различий между группами.

Результаты обследования больных псориазом

Отобрано 593 истории болезни больных псориазом, из них обследовано с целью выявления ОХИ 338 пациентов в возрасте от 18 до 87 лет. Мужчин было 269 (79,6 %), женщин — 69 (21,4 %). Средний возраст обследованных составил $45,5 \pm 16,9$ года. Больные бляшечным псориазом составили 95,3 % (322 человека), каплевидным псориазом — 2,7 % (9 человек), экссудативным псориазом — 1,2 % (4 человека), генерализованным пустулезным псориазом — 0,9 % (3 человека), у 4,1 % (14 человек) диагностирован псориатический артрит как сопутствующая патология.

В 124 случаях (36,7 %) были найдены ОХИ (табл. 2, рис. 1). Из большого спектра ОХИ, диагностированных у больных псориазом, значимые результаты были получены только в случае хронического тонзиллита, который выявлен у 20,1 % больных ($p < 0,001$), что существенно



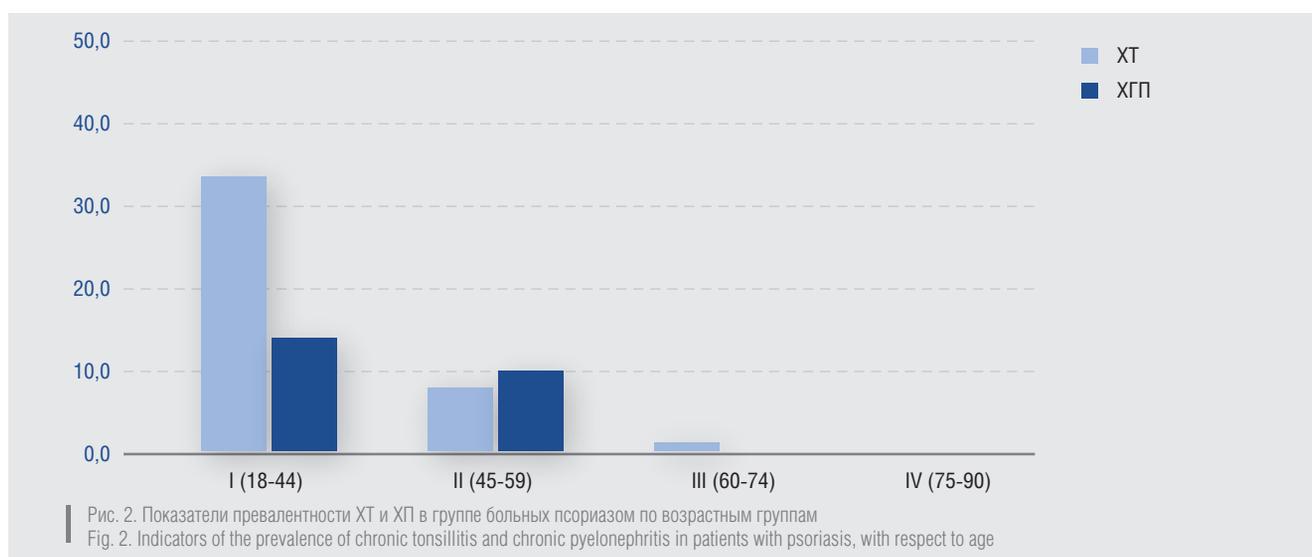
выше, чем в общей популяции (7,5 %). Остальные очаги ОХИ, наоборот, чаще встречались в общей популяции. Так, превалентность ХГП составила 10,1 % против 19 % ($p < 0,001$), хронического синусита — 2,4 против 5 % ($p = 0,03$), хронического холецистита — 2,1 против 7,5 % ($p < 0,001$), хронического пиелонефрита — 1,2 против 4,6 % ($p < 0,001$), хронического простатита — 0,9 против 6,5 % ($p < 0,001$). Остальные ОХИ встречались менее чем в 1 % случаев.

В 9 случаях (2,7 %) было выявлено сочетание нескольких ОХИ у одного пациента (5 случаев сочетания ХП и ХТ, 1 случай сочетания ХП и ХС, 1 случай сочетания ХТ и ХХ, 1 случай сочетания хронического пародонтита и хронического бронхита, 1 случай сочетания ХТ и ХС).

Интересны результаты анализа выявляемости ХТ и ХГП с учетом возрастных периодов (табл. 3). Больные псориазом были разделены на четыре группы: 1-я группа —

Таблица 3. Показатели превалентности ОХИ у больных псориазом в соответствии с возрастными группами
Table 3. Indicators of the prevalence of chronic infection foci in patients with psoriasis, with respect to age

Нозологии / ОХИ	I группа (n = 175)	II группа (n = 103)	III группа (n = 42)	IV группа (n = 18)
Хронический тонзиллит	33,7 % (59/175)	7,7 % (8/103)	2,4 % (1/42)	0 % (0/18)
Хронический гранулематозный периодонтит	13,7 % (24/175)	9,7 % (10/103)	0 % (0/42)	0 % (0/18)



молодой возраст (18–44 года), 2-я группа — средний возраст (45–59 лет), 3-я группа — пожилой возраст (60–74 года) и 4-я группа — старческий возраст (75–90 лет). В каждой группе был произведен расчет показателя PRP, характеризующего распространенность ХТ и ХП (табл. 3, рис. 2).

Как видно из результатов, хронический гранулематозный периодонтит выявлялся только у лиц 1-й и 2-й групп. Хронический тонзиллит был диагностирован в 1-й, 2-й и 3-й группах, при этом надо отметить, что в 1-й группе (молодого возраста) показатель PRP составил 33,7 %. Это более чем в четыре раза превышает распространенность ХТ в общей популяции и составляет 86,8 % всех случаев ХТ, выявленных у больных псориазом.

Результаты обследования больных пустулезом ладоней и подошв

Проанализировано 9 историй болезни, из них обследовано с целью выявления ОХИ 7 пациентов в возрасте от 25 до 55 лет, мужчин 3 (42,9 %), женщин 4 (58,1 %). Средний возраст обследованных составил $47,5 \pm 8,9$ года. В 6 случаях (85,7 %) были диагностированы ОХИ. В 1 случае выявлен ХТ (14,2 %), в 5 случаях — ХП (71,5 %). Наличие одновременно нескольких ОХИ у одного пациента выявлено не было. При вычислении критерия χ^2 различия оказались значимыми в случае ХГП ($p < 0,001$), при ХТ значимых различий не зафиксировано ($p = 0,45$), однако в данном случае нельзя судить обо всей генеральной совокупности (всех больных ПЛП), так как количество наблюдений слишком мало.

Результаты обследования больных экземой

Отобрано 443 истории болезни, из них обследовано с целью выявления ОХИ 230 пациентов в возрасте



от 18 до 90 лет (средний возраст $50,1 \pm 19,8$ года), мужчин 156 (68,4 %), женщин 74 (31,6 %). Распределение пациентов по клиническим формам представлено на рис. 3. В 89 случаях (38,7 %) были диагностированы ОХИ (табл. 2, рис. 3).

Наиболее часто встречающимися ОХИ были хронический гранулематозный периодонтит (21,3 %), хронический тонзиллит (9,6 %), хронический синусит (3,9 %), хронический пародонтит (2,6 %), хронический холецистит и хронический пиелонефрит у 2,2 % пациентов, а также хронический простатит, хронический отит и хронический колит у 1,3, 0,9 и 0,4 % соответственно. При проведении статистического анализа значимые различия в сравнении с общей популяцией были получены только в отношении хронического холецистита ($p = 0,002$) и хронического простатита ($p = 0,001$), причем данные ОХИ встречались чаще в общей популяции.

Таблица 4. Показатели превалентности ОХИ у больных экземой в соответствии с возрастными группами
Table 4. Indicators of the prevalence of chronic infection foci in patients with eczema, with respect to age

Нозологии / ОХИ	I группа (n = 95)	II группа (n = 52)	III группа (n = 59)	IV группа (n = 22)
Хронический тонзиллит	15,8 % (15/95)	7,7 % (4/52)	3,4 % (2/59)	4,5 % (1/22)
Хронический гранулематозный периодонтит	23,2 % (22/95)	36,5 % (19/52)	13,5 % (8/59)	0 % (0/22)

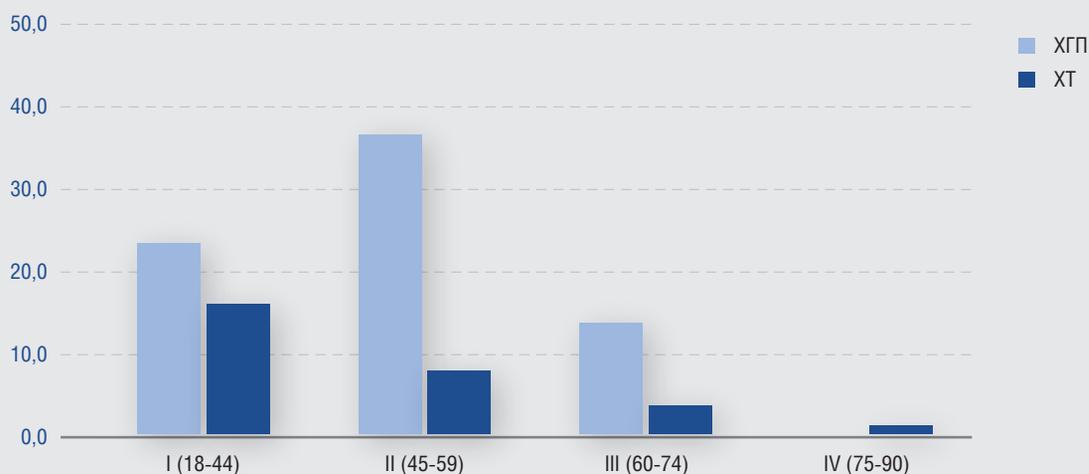


Рис. 4. Показатели превалентности ХТ и ХП в группе больных экземой в соответствии с возрастными группами
Fig. 4. Indicators of the prevalence of chronic tonsillitis and chronic pyelonephritis in patients with eczema, with respect to age

В 8 случаях (3,5 %) было выявлено сочетание нескольких ОХИ у одного пациента (3 случая сочетания хронического пародонтита и ХП, 2 случая сочетания ХП и ХТ, 1 случай сочетания ХП и ХС, 1 случай сочетания ХТ и ХХ, 1 случай сочетания ХХ и ХП, 1 случай сочетания ХТ, ХГ и хронического пародонтита).

Проведен анализ выявляемости ХТ и ХП с учетом возрастных периодов и с расчетом показателя PRP, характеризующего распространенность данных ОХИ в группе больных экземой (табл. 4, рис. 4).

Как следует из результатов, хронический тонзиллит, так же как и в группе больных псориазом, чаще выявлялся у лиц молодого возраста (1-я группа). Хронический гранулематозный периодонтит диагностировался в 1-й, 2-й и 3-й группах, при этом во 2-й группе (среднего возраста) показатель PRP был максимальным — 36,5 %. Это почти в два раза превышает распространенность ХГП в общей популяции и составляет 38,8 % всех случаев ХГП, выявленных у больных экземой.

Результаты обследования больных атопическим дерматитом

Проанализировано 142 истории болезни, из них обследовано с целью выявления ОХИ 77 пациентов в возрасте от 15 до 58 лет, мужчин 65 (84,4 %), женщин 12 (15,6 %). Средний возраст обследованных составил $27,2 \pm 9,4$ года. В 26 случаях (33,4 %) были диагностированы ОХИ (табл. 2, рис. 1).

В 16 случаях (20,8 %) был диагностирован хронический тонзиллит, в 9 случаях (11,7 %) — хронический периодонтит, в 3 случаях (3,9 %) — хронический синусит, в 1 случае (1,3 %) — хронический пиелонефрит и хронический средний отит. При проведении статистического анализа значимые различия в сравнении с общей популяцией были получены только в отношении хронического тонзиллита ($p < 0,001$). В 3 случаях (3,9 %) было выявлено сочетание нескольких ОХИ у одного пациента, все случаи были представлены сочетанием ХТ и ХП.

Результаты обследования больных красным плоским лишаем

Проведен анализ 52 историй болезни, из них обследовано с целью выявления ОХИ 30 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет, мужчин 24 (80,0 %), женщин 6 (20,0 %), средний возраст составил $41,6 \pm 17$ лет. В 17 случаях (56,7 %) были диагностированы ОХИ.

В 8 случаях выявлен хронический тонзиллит, в 7 случаях — хронический апикальный периодонтит, что составляет 26,6 и 23,3 % соответственно, в 1 случае (3,3 %) выявлен хронический синусит и хронический бронхит. Значимые различия в сравнении с общей популяцией

получены для ХТ ($p < 0,001$). Сочетаний нескольких ОХИ у одного пациента диагностировано не было.

Результаты обследования больных гнездной алопецией

Проведен анализ 60 историй болезни, из них обследовано с целью выявления ОХИ 42 пациента в возрасте от 18 до 64 лет, мужчин 29 (69,0 %), женщин 13 (31,0 %), средний возраст составил $31,4 \pm 12,5$ года. В 16 случаях (38,1 %) были диагностированы ОХИ.

В 7 случаях выявлены хронический тонзиллит и хронический периодонтит, что составляет 16,7 % от общего количества обследованных больных, в 2 случаях (4,8 %) выявлены хронический синусит и хронический пиелонефрит. Значимые различия в сравнении с общей популяцией получены для ХТ ($p = 0,014$). В 4 случаях (9,5 %) было выявлено сочетание нескольких ОХИ у одного пациента (2 случая сочетания ХТ и ХГП, 1 случай сочетания ХТ и ХС и 1 случай сочетания ХТ и ХПН).

Сравнение превалентности ОХИ у больных хроническими дерматозами и практически здоровых лиц

При обследовании практически здоровых лиц были диагностированы следующие очаги фокальной инфекции: хронический тонзиллит, хронический гранулематозный периодонтит и хронический синусит. В связи с этим мы провели сравнение выявляемости данных нозологических форм у здоровых лиц и в группах хронических дерматозов (табл. 5).

Анализ полученных данных наглядно показывает повышенную частоту выявляемости ХТ при целом ряде хронических дерматозов в сравнении с практически здоровыми лицами. Это такие заболевания, как псориаз, ПЛП, АтД, КПЛ, экзема и ГА. Также выявлена более высокая превалентность ХГП при экземе. Различий по хроническому синуситу выявлено не было.

Обсуждение

Проведенное эпидемиологическое исследование по оценке распространенности ОХИ у больных Т-клеточноопосредованными дерматозами показало, что для целого ряда дерматозов отдельные очаги фокальной инфекции являются значимыми и должны рассматриваться как возможные факторы риска развития и обострения заболевания.

Так, при псориазе, атопическом дерматите, красном плоском лишае, гнездной алопеции необходимо исключать хронический тонзиллит, а при экземе — хронический гранулематозный периодонтит. Обследование больных пусулезом ладоней и подошв выявило повышенную частоту хронического гранулематозного перио-

Таблица 5. Превалянтность ОХИ при хронических дерматозах в сравнении с контрольной группой
Table 5. Prevalence of chronic infection foci in patients with chronic dermatoses in comparison with the control group

	Псориаз (n = 338)	ПЛП (n = 7)	Экзема (n = 230)	АтД (n = 77)	КПЛ (n = 30)	ГА (n = 42)	Контрольная группа (n = 100)
ХТ	21,3 %, p = 0,001	14,2 %, p = 0,06	9,6 %, p = 0,015	20,8 %, p = 0,001	26,6 %, p = 0,001	16,7 %, p = 0,001	2 %
ХГП	10,1 %, p = 0,59	71,5 %, p = 0,002	21,3 %, p = 0,046	11,7 %, p = 0,951	23,3 %, p = 0,126	16,7 %, p = 0,454	12 %
ХС	2,4 %, p = 0,82	0 %, p = 0,71	3,9 %, p = 0,38	3,9 %, p = 0,45	3,3 %, p = 0,86	4,8 %, p = 0,36	2 %

Примечание: черным выделены значения, значимо отличающиеся от контрольной группы ($p < 0,05$).
Notes: values that are significantly different from the control group are highlighted in black ($p < 0,05$).

донтиа, однако требуется включение большего количества пациентов для формулировки корректных выводов.

Необходимо отметить, что доказательства повышенной частоты того или иного ОХИ при конкретном дерматозе являются недостаточными для суждения о причинно-следственной связи. Только установление конкретных патогенетических особенностей функционирования иммунной системы у пациентов с сочетанием дерматоза и ОХИ в сравнении с пациентами, имеющими только ОХИ или только кожное заболевание, позволит сделать окончательное заключение.

Выводы

У больных псориазом отмечается более высокая распространенность хронического тонзиллита в срав-

нении как с общей популяцией, так и контрольной группой ($p = 0,001$). При этом хронический тонзиллит диагностируется преимущественно у лиц молодого возраста (от 18 до 44 лет). Больные экземой отличаются повышенной превалентностью хронического гранулематозного периодонтита, но только по отношению к практически здоровым лицам ($p = 0,046$). При данном дерматозе хронический гранулематозный периодонтит встречается преимущественно у людей среднего возраста (от 45 до 59 лет). У больных атопическим дерматитом, красным плоским лишаем и гнездной алопецией обнаружены значимые различия по хроническому тонзиллиту, который встречается более часто, чем в общей популяции и группе практически здоровых лиц ($p = 0,001$). ■

Литература/References

1. Иорданишвили А. К. Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области. СПб: СпецЛит, 2007. [Iordaniashvili A. K. Zabolovaniya, povrezhdeniya i opuholi chelyustno-licevoj oblasti. SPb: Speclit, 2007. (In Russ.)]
2. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012;188(10):5160–5165.
3. Rachakonda T. D., Dhillon J. S., Florek A. G., et al. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):261–75.
4. Мровиц У. Пустулезные высыпания ладоней и подошв. В: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Т. I. Пер. с англ.; общ. ред. Н. Н. Потеекаева, А. Н. Львова. Москва: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. С. 279–286. [Mrowietz U. Pustular eruptions of palms and soles. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: in 3 vol. Vol. I. Transl. from English, ed. by N. N. Potekaeva, A. N. Lvov. Moscow: Panfilov Publishing house, BINOM. Laboratory of Knowledge, 2015. Pp. 279–286. (In Russ.)]
5. Tanaka T., Satoh T., Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. *J Dermatol.* 2009;36(8):462–465.
6. Igawa K., Nishioka K., Yokozeki H. Odontogenic focal infection could be partly involved in the pathogenesis of atopic dermatitis as exacerbating factor. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):376–379.
7. Пальчун В. Т., Магомедов М. М., Лучихин Л. А. Руководство по практической оториноларингологии. Москва: МИА, 2011. [Pal'chun V. T., Magomedov M. M., Luchihin L.A. A Guide on Practical Otolaryngology. Moscow: MIA, 2011. (In Russ.)]
8. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. [Il'chenko A.A. Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract: A Guide for Doctors. Moscow: Medical Information Agency Publishing house, Ltd, 2011. (In Russ.)]
9. Гуськов А. Р. Истоки хронического простатита. М.: Медика, 2008. [Gus'kov A. R. Origins of Chronic Prostatitis. Moscow: Medica, 2008. (In Russ.)]
10. Тиктинский О. Л., Калинина С. Н. Пиелонефриты. Санкт-Петербург: СПбМАПО, Медиа Пресс, 1996. [Tiktinsky O. L., Kalinina S. N. Pyelonephritis. Saint Petersburg, SPbMAPO, Media Press, 1996. (In Russ.)]
11. Кукушкин В. Л., Смирницкая М. В., Кукушкина Е. А. и др. Некоторые эпидемиологические аспекты осложнений кариеса зубов. *Эндодонтия today.* 2014;(1):3–5. [Kukushkin V. L., Smirnitskaja M. V., Kukushkina E. A., et al. Epidemiological Aspects of Dental Caries Complications. *Endodontia today.* 2014;(1):3–5. (In Russ.)]
12. Kirkevang L.-L., Vaeth M., Horsted-Bindslev P., Bahrami G., et al. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. *International Endodontic Journal.* 2007;40:290–299.
13. Dutta A., Smith-Jack F., Saunders W. P. Prevalence of periradicular periodontitis in a Scottish subpopulation found on CBCT images. *Int Endod J.* 2014;47(9):854–63.
14. López-López J., Jané-Salas E., Estrugo-Devesa A., et al. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J.* 2012;62(1):40–46.
15. Marques M. D., Moreira B., Eriksen H. M. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. *Int Endod J.* 1998;31(3):161–165.
16. Mehrzarin Sh., Alshaiikh A., Kang M. K. Molecular Mechanisms of Apical Periodontitis. *Dent Clin N Am.* 2017;61:17–35.

Информация об авторах

Александр Владимирович Патрушев* — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: alexpat2@yandex.ru

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

Андрей Михайлович Иванов — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: iamvma@mail.ru

Алексей Владимирович Сухарев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asoukharev@mail.ru

Денис Дамирович Асфендиаров — к.м.н., ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: asf-denis@yandex.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Patrushev* — Cand. Sci. (Medicine), Research Assistant, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: alexpat2@yandex.ru

Aleksey V. Samstov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru

Andrey M. Ivanov — Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: iamvma@mail.ru

Aleksey V. Sukharev — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asoukharev@mail.ru

Denis D. Asfendiarov — Cand. Sci. (Medicine), Research Assistant, Department of Maxillofacial Surgery, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: asf-denis@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-39-44>

Дерматоскопическая диагностика невусов сальных желез Ядассона

Жучков М. В.* , Большакова Е. Е., Сонин Д. Б., Родионова С. А.

Рязанский областной клинический кожно-венерологический диспансер
390046, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Спортивная, д. 9

Цель. Целью исследования было изучение особенностей дерматоскопических признаков невусов сальных желез в различные возрастные периоды существования невуса.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 пациентов с диагностированными невусами сальных желез Ядассона, обратившихся за оказанием медицинской помощи в ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2014 по 2018 год. Возраст обратившихся пациентов варьировал от 1 месяца до 69 лет.

Результаты. В исследовании были описаны основные особенности дерматоскопических проявлений невусов Ядассона в различные возрастные периоды.

Выводы. Полученные результаты исследования являются важными с точки зрения дифференциального диагноза невусов Ядассона.

Ключевые слова: дерматоскопия, невус сальных желез, невус Ядассона

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

Для цитирования: Жучков М. В., Большакова Е. Е., Сонин Д. Б., Родионова С. А. Дерматоскопическая диагностика невусов сальных желез Ядассона. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):39–44. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-39-44>



Dermatoscopic diagnostics of nevus sebaceous of Jadassohn

Mikhail V. Zhuchkov*, Elena E. Bolshakova, Dmitry B. Sonin, Slavyana A. Rodionova

Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary
Sportivnaya str., 9, Ryazan, 390046, Russian Federation

Aim. The aim of this study was to examine the dermatoscopic signs of nevus sebaceous in its different age periods.

Materials and methods. The study sample included 49 patients diagnosed with nevus sebaceous of Jadassohn, seeking medical assistance in the Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary during the 2014–2018 period. The age of the patients ranged from 1 month to 69 years.

Results. The study describes the main dermatoscopic manifestations of nevus sebaceous of Jadassohn in its different age periods.

Conclusions. The results of the study are significant for the differential diagnostics of nevus sebaceous of Jadassohn.

Keywords: **dermatoscopy, nevus of Jadassohn, nevus of sebaceous glands**

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

For citation: Zhuchkov M.V., Bolshakova E.E., Sonin D.B., Rodionova S.A. Dermatoscopic diagnostics of nevus sebaceous of Jadassohn. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):39–44. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-39-44>

■ Невус сальных желез, или *nevus sebaceus* (невус Ядассона), является сложной гамартомой, гистологически проявляющейся значительным нарушением дифференцировки клеток эпидермиса и кожных придатков: сальных и потовых желез, а также волосных фолликулов. Данный порок развития кожи встречается в общей популяции у 0,3 % новорожденных детей [1]. Как правило, его клиническая диагностика не представляет серьезных затруднений, даже среди специалистов-недерматологов. Невус сальных желез Ядассона, проявляясь с рождения, представляет собой макулезный желто-оранжевый очаг, полностью или почти полностью лишенный волос. После наступления полового созревания пятнистый очаг превращается в бляшечный и начинает элевировать над поверхностью кожи в той или иной степени [2]. Невус сальных желез и синдром Шиммельпеннинга — Фойерштайна — Мимса являются следствием мозаицизма и вызваны постзиготными мутациями генов HRAS и KRAS. Эти мутации могут предрасполагать к развитию вторичных опухолей у пациентов с невусом сальных желез. При достижении определенного возраста у некоторых пациентов несколько увеличивается риск развития базальноклеточной карциномы, трихобластомы, сосочковых сириngoцистаденом и иных неоплазий на фоне данного порока развития кожи [3]. Несмотря на простоту клинической диагностики невуса сальных желез, дерматоскопический метод исследования является полезным инструментом, позволяющим с уверенностью дифференцировать данную гамартomu от иных причин отсутствия волос в детской дерматологической практике [4].

В настоящее время опубликованы немногочисленные работы, посвященные описаниям дерматоскопических признаков отдельных новообразований кожи, ассоциированных с невусом сальных желез: базальноклеточной карциномы [5], сосочковой сириngoцистаденомы [6] и др. Но исследований, посвященных детальному описанию дерматоскопических признаков невуса сальных желез в различные периоды времени его существования, в настоящее время немного [7, 8].

Цель. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей дерматоскопических признаков невусов сальных желез с использованием описательного языка дерматоскопии в различные возрастные периоды существования невуса.

Материалы и методы

В исследование было включено 49 пациентов с диагностированными невусами сальных желез Ядассона, обратившихся за оказанием первичной специализированной медико-санитарной (дерматологической) медицинской помощи в ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» за период с 2014 по 2018 год. Возраст обратившихся пациентов варьировал от 1 месяца до 69 лет. Гендерных различий среди пациентов в исследовании не было (мужчин — 23, женщин — 26). Критериями включения пациентов в исследование были следующие параметры: наличие диагностических критериев, позволяющих заподозрить невус сальных желез (макуло-бляшечный очаг желто-оранжевого цвета, лишенный терминальных, вилусных или щетинковых волос); готовность пациента проводить хирургическую эксцизию данного очага с дальнейшим проведением патогистологического исследования;

результаты гистологического исследования, подтверждающие наличие невуса сальных желез. Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие у пациента гиперплазии сальных желез (Гиршфельда), или иной неоплазии, или заболевания, связанного с патологической пролиферацией элементов пилосебациального комплекса; несогласие в установлении патоморфологического заключения невуса сальных желез между двумя специалистами-патологоанатомами, оценивающими микропрепарат эксцизированной опухоли кожи. Дерматоскопическое исследование пациентам проводилось с помощью дерматоскопа Heine delta 20+ (Германия). Фотографическая фиксация дерматоскопического изображения осуществлялась с использованием стандартного фотоадаптера Heine и фотоаппарата Canon. Последующий анализ дерматоскопического изображения осуществлялся исследователями с помощью описательного языка дерматоскопии (без применения метафорических терминов), установление (подтверждение) дерматоскопического диагноза — с помощью модифицированного анализа паттерна Киттлера. Эксцизионная биопсия невусов сальных желез проводилась в соответствии с общими принципами проведения такого рода биопсии новообразований кожи [9]. Оценка микропрепаратов в исследовании проводилась двумя независимыми врачами-патологоанатомами.

Результаты исследования

В результате исследования было выявлено, что невус сальных желез Ядассона на различных этапах своего развития у пациентов является дерматоскопически неоднородной гамартомой. При детальном анализе дерматоскопических изображений невусов сальных желез у пациентов в различных возрастных категориях в нашем исследовании были выявлены некоторые дерматоскопические особенности, стереотипно присущие отдельным группам больных. Гендерных особенностей дерматоскопической картины невусов сальных желез Ядассона во всех возрастных группах не было отмечено.

В возрастной категории пациентов от 0 до 1 года ($n = 11$) при анализе дерматоскопических изображений преобладающей дерматоскопической картиной были множественные желтые (реже оранжевые) комки на фоне светло-желтой бесструктурной области (или без нее) (рис. 1). Дерматоскопически определяемые желтые комки в данной возрастной категории были почти правильной округлой формы, полигональных и/или иных комков не наблюдалось.

В возрастной категории пациентов от 1 года до 10 лет ($n = 9$) дерматоскопические проявления невусов сальной железы были представлены множественными желтыми (оранжевыми) комками и одновременным наличием светлой или темно-желтой бесструктурной области, а также множественными светло-коричневыми точками (или реже без них) (рис. 2).

В возрастной категории пациентов от 10 лет до 14 лет ($n = 14$) дерматоскопическая картина вновь менялась и представляла собой множественные желтые (оранжевые) комки больших размеров (иногда значительно больших, чем в более ранних возрастных группах), а также наличием светло- или темно-желтой бесструктурной области (существенно реже без нее) (рис. 3).

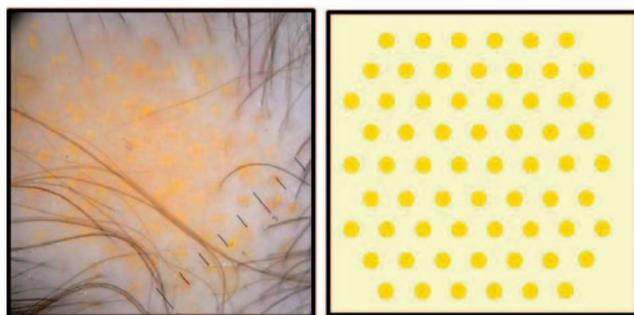


Рис. 1. Дерматоскопическая картина невуса сальных желез (возраст 0–1 год)
Fig. 1. Dermatoscopic image of nevus of sebaceous glands (age 0–1 year)

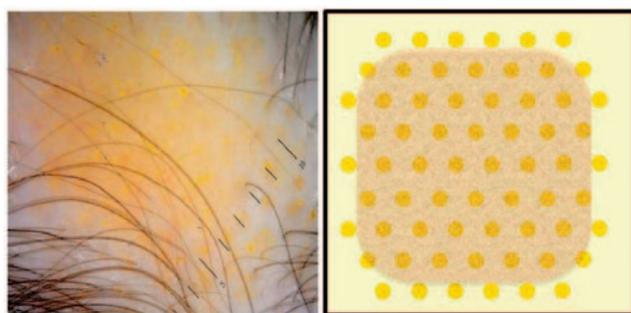


Рис. 2. Дерматоскопическая картина невуса сальных желез (возраст 1–10 лет)
Fig. 2. Dermatoscopic image of nevus of sebaceous glands (age 1–10 years)

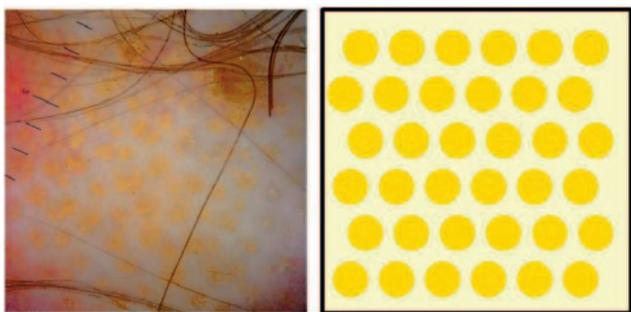


Рис. 3. Дерматоскопическая картина невуса сальных желез (возраст 10–14 лет)
Fig. 3. Dermatoscopic image of nevus of sebaceous glands (age 10–14 years)

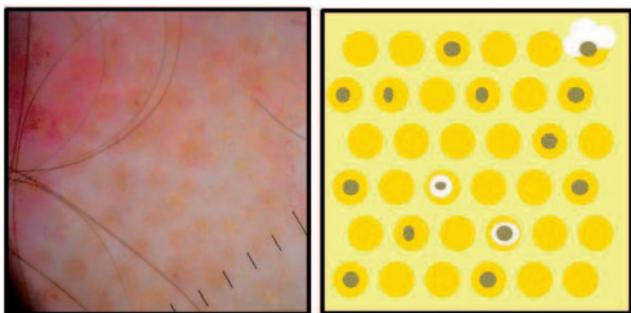


Рис. 4. Дерматоскопическая картина невуса сальных желез (старше 14 лет)
Fig. 4. Dermatoscopic image of nevus of sebaceous glands (older than 14 years)

В категории пациентов старше 14 лет и старше ($n = 15$) дерматоскопическими проявлениями невусов сальных желез были множественные желтые (оранжевые) комки больших размеров, светло- или темно-желтая бесструктурная область (последняя воспроизводилась у каждого пациента данной категории). Но важнейшим, по нашему мнению, было появление дерматоскопических структур по типу «комков-в-комке» (различных цветов и форм) (рис. 4).

Необходимо отметить, что существенных дерматоскопических изменений у пациентов с невусами сальных желез среди лиц старше 14 лет не происходит. При оценке небольшой выборки дерматоскопических изображений пациентов невусов сальных желез в возрастных группах старше 30 лет ($n = 6$) были отмечены все те же основные дерматоскопические проявления, характерные для группы в целом: множественные желтые (оранжевые) комки больших размеров, располагающиеся на фоне светло- или темно-желтой бесструктурной области, а также «разбросанные» по дерматоскопическому изображению структуры по типу «комков-в-комке».

За все время исследования (2014–2018 гг.) среди 49 пациентов, включенных в исследование (в том числе 15 пациентов в возрасте старше 14 лет), было зафиксировано только два эпизода развития трихобластомы, растущей на фоне невуса сальных желез Ядассона (рис. 5 и 6). Других опухолей кожи, растущих из данного вида гамартомы (базалиомы, плоскоклеточной карциномы, меланомы и пр.), отмечено не было.

Обсуждение результатов исследования

Исторически первым описанием основного дерматоскопического признака невусов сальных желез стало исследование Neri I. и соавт. [4]. Желтые, белые и оранжевые комки (или глобулы, на метафорическом языке дерматоскопии), безусловно, не являются патномоничным дерматоскопическим признаком невуса сальных желез Ядассона. Патоморфологическим коррелятом желтых (оранжевых или белых) комков являются конгломераты гиперплазированных сальных желез, выявляемые как минимум при трех видах опухолей кожи: гиперплазии сальных желез, невусе Ядассона и сальных аденомах при синдроме Мюир-Торре [10]. Достаточно подробные характеристики предполагаемых патоморфологических субстратов основного дерматоскопического признака невуса сальных желез были представлены в работе Donati A. и соавт. в 2015 году [11], но, несмотря на это, ни в одном из исследований не была продемонстрирована последовательная динамика изменений дерматоскопической картины невусов Ядассона.

В нашем исследовании были наглядно продемонстрированы особенности дерматоскопических проявлений невуса сальных желез в различные возрастные периоды жизни человека. Подтверждением того, что приведенные дерматоскопические особенности не являются отдельными дерматоскопическими подтипами невусов Ядассона, стало наше дополнительное наблюдение за четырьмя пациентами с указанной гамартомой на протяжении почти 10 лет (не вошедшее в результаты данного исследования). У всех четырех пациентов детского возраста динамика развития



Рис. 5. Клиническое и дерматоскопическое изображение трихобластомы, растущей из невуса сальных желез
 Fig. 5. Clinical and dermoscopic image of a trichoblastoma growing from the nevus of sebaceous glands

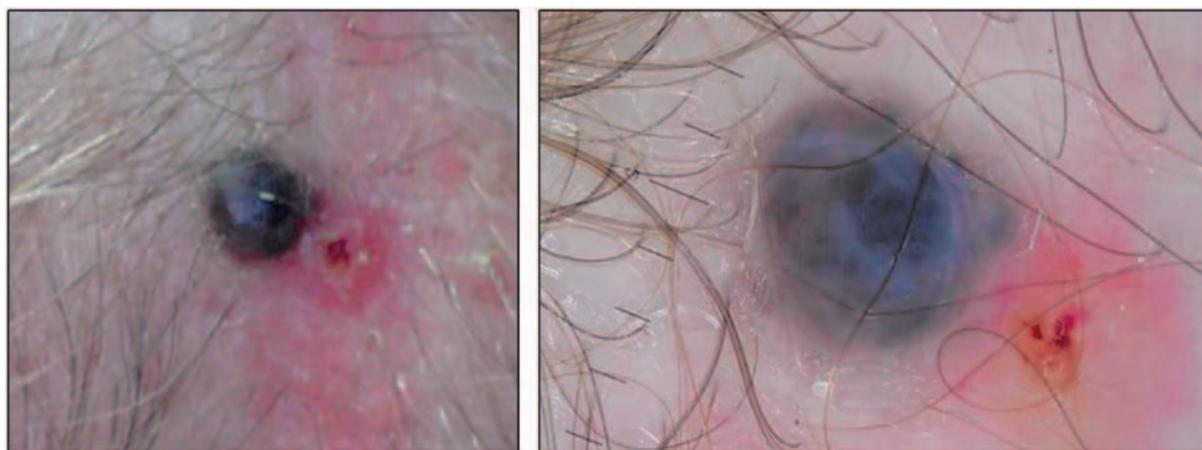


Рис. 6. Клиническое и дерматоскопическое изображение трихобластомы, растущей из невуса сальных желез
 Fig. 6. Clinical and dermoscopic image of a trichoblastoma growing from the nevus of sebaceous glands

невуса Ядассона совпадала с описанными возрастными особенностями дерматоскопической картины.

Изучение патогистологических соответствий дерматоскопических проявлений невуса сальных желез в различные возрастные периоды не было целью этого исследования и изучается нами в настоящее время, но представляет значительный интерес. В самых ранних возрастных группах основным патогистологическим признаком обсуждаемой гамартомы является наличие в микропрепарате так называемых недифференцированных волосяных структур [11]. В более поздние периоды (препубертатный и далее) основным гистологическим признаком будет наличие в микропрепарате опухоли зрелых сальных желез, не имеющих выводных протоков и папилломатозной гиперплазии эпидермиса. Аналогичным образом меняется и дерматоскопическая картина: по мере созревания сальных желез без протоков увеличивается размер комков на дерма-

тоскопическом изображении, по мере формирования папилломатоза эпидермиса появляется такой признак, как бесструктурная область. Структуры по типу «комков-в-комке», вероятно, отражают соотношение видимой в микропрепаратах клеточной и кистозно-измененной частей сальных желез.

Выводы

В исследовании изучены и описаны основные дерматоскопические особенности невусов сальных желез в различные возрастные периоды существования новообразования. Практическая значимость результатов данного исследования состоит в понимании возрастных основ дерматоскопической семиотики невуса Ядассона в целях повышения качества диагностики данной гамартомы в сложных в дифференциально-диагностическом отношении случаях (эпидермальные невусы, гиперплазии сальных желез и пр.). ■

Литература/References

1. Alper J., Holmes L. The Incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 new-borns. *Pediatr Dermatol.* 1983;1:58–66.
2. Conner A. E., Bryan H. Nevus sebaceous of Jadassohn. *Am J Dis Child.* 1967; 114(6):626–630.
3. Rosen H., Schmidt B., Lam H. P., Meara J. G., Labow B. I. Management of nevus sebaceous and the risk of Basal cell carcinoma: an 18-year review. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26(6):676–681.
4. Neri I., Savoia F., Giacomini F., Raone B., Aprile S., Patrizi A. Usefulness of dermatoscopy for the early diagnosis of sebaceous naevus and differentiation from aplasia cutis congenita. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):50–52.
5. Enei M.L., Paschoal F.M., Valdés G., Valdés R. Basal cell carcinoma appearing in a facial nevus sebaceous of Jadassohn: dermoscopic features. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):640–642.
6. Bruno C. B., Cordeiro F. N., Soares F. do E., Takano G. H., Mendes L. S. Dermoscopic aspects of syringocystadenoma papilliferum associated with nevus sebaceous. *An Bras Dermatol.* 2011;86(6):1213–1216.
7. Ankad B. S., Beergouder S. L., Dombre V. Trichoscopy: The Best Auxiliary Tool in the Evaluation of Nevus Sebaceous. *Int J Trichology.* 2016;8(1):5–10.
8. Zaballos P., Serrano P., Flores G., Bañuls J., Thomas L., Llambrich A., Castro E., Lallas A., Argenziano G., Zalaudek I., del Pozo L.J., Landi C., Malvehy J. Dermoscopy of tumours arising in naevus sebaceous: a morphological study of 58 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2231–2237.
9. Harvey N. T., Chan J., Wood B. A. Skin biopsy in the diagnosis of neoplastic skin disease. *Aust Fam Physician.* 2017;46(5):289–294.
10. Kim N. H., Zell D. S., Kolm I., Oliviero M., Rabinovitz H. S. The dermoscopic differential diagnosis of yellow lobularlike structures. *Arch Dermatol.* 2008;144(7):962.
11. Donati A., Cavelier-Balloy B., Reygnage P. Histologic correlation of dermoscopy findings in a sebaceous nevus. *Cutis.* 2015;96(6):8–9.

Информация об авторах

Михаил Валерьевич Жучков* — заместитель главного врача Рязанского областного клинического кожно-венерологического диспансера, главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Министерства здравоохранения Рязанской области; e-mail: misha.juchkov@gmail.com

Елена Евгеньевна Большакова — главный врач Рязанского областного клинического кожно-венерологического диспансера, председатель Рязанского регионального отделения ООО «Российского общества дерматовенерологов и косметологов»

Дмитрий Борисович Сонин — к.м.н., заместитель главного врача Рязанского областного клинического кожно-венерологического диспансера

Славяна Александровна Родионова — и.о. заведующей дерматовенерологическим отделением стационара Рязанского областного клинического кожно-венерологического диспансера

Information about the authors

Mikhail V. Zhuchkov* — Deputy Chief Physician of the Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary; Chief Part-time Dermatologist and Cosmetologist of the Ministry of Healthcare of the Ryazan Region; e-mail: misha.juchkov@gmail.com

Elena E. Bolshakova — Chief Doctor of the Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary; Chairperson of the Ryazan Regional Branch of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Dmitry B. Sonin — Cand. Sci. (Medicine), Deputy Chief Doctor of the Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary

Slavyana A. Rodionova — Acting Head of the Dermatovenereological Department, Ryazan Region Clinical Dermatological and Venereological Dispensary

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-45-50>

Благоприятный исход беременности у больной вторичным сифилисом

Евсеева А. Л.¹, Кошкин С. В.^{1*}, Рябова В. В.¹, Бажина И. И.¹, Коврова О. С.²

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

²Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер 610000, Российская Федерация, г. Киров, ул. Семашко, д. 2а

Представлен клинический случай вторичного сифилиса у беременной в сроке 36 недель. Внимания заслуживает заражение женщины во второй половине беременности, которая разрешилась рождением здорового ребенка.

Ключевые слова: **сифилис у беременных, профилактическое лечение, дифференциальная диагностика**

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

Для цитирования: Евсеева А. Л., Кошкин С. В., Рябова В. В., Бажина И. И., Коврова О. С. Благоприятный исход беременности у больной вторичным сифилисом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):45–50. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-45-50>



A favorable pregnancy outcome in women with secondary syphilis

Anna L. Evseeva¹, Sergey V. Koshkin^{1*}, Vera V. Ryabova¹, Irina I. Bazhina¹, Ol'ga S. Kovrova²

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

²Kirov Regional Dermatology Hospital
Semashko str., 2a, Kirov, 610000, Russian Federation

A clinical case of secondary fresh syphilis in a pregnant woman at 36 weeks is presented. Attention deserves infection of a woman in the second half of pregnancy, which was resolved by the birth of a healthy child.

Keywords: **syphilis in pregnant women, preventive treatment, differential diagnosis**

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

For citation: Evseeva A. L., Koshkin S. V., Ryabova V. V., Bazhina I. I., Kovrova O. S. A favorable pregnancy outcome in women with secondary syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):45–50. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-45-50>

Введение

Сифилис — заболевание с высокой медико-социальной значимостью, широкой распространенностью и преимущественно половым путем передачи [1–5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в среднем у 1,5 миллиона беременных ежегодно выявляется сифилитическая инфекция, в случае отсутствия своевременного и полноценного лечения до 50 % таких беременностей заканчиваются неблагоприятным исходом для ребенка [6]. Таким образом, выявление сифилиса у беременной является проблемой не только медицинского характера, но в связи с большой вероятностью рождения больного ребенка обладает и высокой социальной значимостью. Источником заражения плода является только больная сифилисом мать, причем прогноз для ребенка зависит от длительности и активности сифилитической инфекции у беременной: чем свежее и активнее сифилис у матери, тем более вероятно неблагоприятное окончание беременности для ребенка. По некоторым данным, вероятность развития раннего врожденного сифилиса у детей, родившихся от матерей, страдающих вторичным сифилисом, практически равна 100 % [7].

Известно также, что беременность оказывает влияние на течение сифилиса: возможно удлинение инкубационного периода и задержка развития клинической симптоматики заболевания [8].

Описание случая

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Р. 1995 г. р. поступила в стационар 19.05.2016 с диагнозом «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Беременность 36 недель».

Из анамнеза заболевания: выявлена при плановом осмотре у акушера-гинеколога в ЦРБ по месту жительства 18.05.2016 (реакция микропреципитации (РМП) 3+ (положительная) № 1722 от 18.05.2016). 19.05.2016 направлена в поликлинику Кировского областного кожно-венерологического диспансера (КОККВД), где после обследования (РМП 4+ (резкоположительная) от 19.05.2016) госпитализирована в венерологическое отделение с диагнозом: «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Беременность 36 недель». Последний раз обследовалась на сифилис в апреле 2016 г. (РМП (отрицательная) — от 13.04.2016).

Анамнез жизни: не замужем (отец ребенка обследован, здоров), отмечает незащищенный половой контакт в сроке 20 недель с мужчиной М., 1990 г. р. (обследован, диагноз: «Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек»). Получил противосифилитическое лечение в полном объеме согласно клиническим рекомендациям РОДВ от 2012 года).

Начала половую жизнь в 16 лет. Гинекологический анамнез: начало мenses с 14 лет, нерегулярные, умеренные, по 5 дней, через 28 дней. Последние мenses: сентябрь 2015 г. Беременность первая.

Перенесенные заболевания: ОРВИ.

Аллергические реакции, непереносимость лекарственных средств, вредные привычки, ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ОКИ, малярия, корь, ранее перенесенные ИППП — отрицает. ФЛГ от 21.12.2015 в норме.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей.

Локальный статус на момент поступления. Патологический процесс распространенный, симметричный. На коже боковых поверхностей туловища и конечностей отмечаются яркие розеолезные высыпания, размером до 2 см в диаметре, без склонности к группировке (рис. 1 и 2).

Наружные половые органы. Развита согласно полу и возрасту; большие и малые половые губы, область клитора, уретры, передняя и задняя спайки — без специфических высыпаний. При осмотре в зеркалах: шейка матки чистая, выделения слизистые, скудные. В перинатальной области высыпаний нет.

Регионарные (паховые) лимфатические узлы до 1 см, безболезненные, плотноэластической консистенции, подвижные, кожа над ними не изменена.

Диагноз при поступлении: вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек. Беременность 36 недель.

Обследование в стационаре. Лабораторные исследования: в общем анализе крови (20.05.2016) анемия (Эр — $3,83 \times 10^{12}/л$, Hb — 94 г/л); СОЭ — 53 мм/ч. Биохимический анализ крови (20.05.2016) — билирубин 24,25 ммоль/л; билирубин прямой — 4,53 ммоль/л; АСТ — 13,8 Ед/л; АЛТ — 9,3 Ед/л; ЩФ — 290,9 Ед/л. РМП (4+) титр 1: 16 от 20.05.2016. Антитела к ВИЧ, HBsAg, антиHCV не обнаружены от 20.05.2016.

На основании анамнестических и клинических данных, а также лабораторного обследования установлен диагноз: А51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 20.05.2016. Назначено специфическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 млн ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 28 дней [9]. После первого введения антибактериального препарата наблюдалась реакция обострения Яриша — Герксгеймера в виде повышения температуры тела до 38,5 °С.

20.05.2016 в связи с начавшейся родовой деятельностью переведена в перинатальный центр, где и находилась до 24.05.2016, лечение получала по схеме.

20.05.2016 родила мальчика, вес при рождении 2500 г. Преждевременные роды (в данном случае — на 36-й неделе гестации), по данным литературы, являются частым исходом беременности, протекающей на фоне сифилитической инфекции [3]. 24.05.2016 переведена в КОККВД из перинатального центра для продолжения специфического лечения. При поступлении: жалоб нет, специфические высыпания на коже разрешаются (рис. 3 и 4).

Лабораторное обследование: в общем анализе крови от 27.05.2016: анемия (Эр — $3,77 \times 10^{12}/л$, Hb — 95 г/л); СОЭ — 35 мм/ч. Биохимический анализ крови от 27.05.2016: билирубин — 14,54 ммоль/л; билирубин прямой — 3,06 ммоль/л; АСТ — 13,2 Ед/л; АЛТ — 6,7 Ед/л; ЩФ — 133,0 Ед/л. РМП (4+) титр 1: 16 от 26.05.2016; иммуноферментный анализ (ИФА_{сумм}) (4+) от 26.05.2016; ИФА IgG от 26.05.2016: обнаружены АТ к бледной трепонеме; КП = 7,4; реакция иммунофлюоресценции (РИФ) (4+) от 26.05.2016; иммуноблотинг IgG положительный. Мазок на *N. gon.*, *Tr. vaginalis* от 25.05.2016: *N. gon.*, *Tr. vaginalis* не обнаружены; лейкоциты — 0–5 в п/зрения.

Консультации специалистов: невролога, терапевта, офтальмолога от 24.05.2016 (специфической патологии не выявлено). Консультация гинеколога от 25.05.2016: диагноз: послеродовой период. Анемия 3-й степени. Назначен сорбифер дурулес по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Проведенное лечение: бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая по 1 млн ЕД в/м каждые 4 часа (6 р./сут.) ежедневно в течение 28 дней, сорбифер дурулес по 1 таблетке 3 раза в день.



Рис. 1. Розеолезные высыпания на коже боковых поверхностей туловища и конечностей
Fig. 1. Roseola rashes on the skin of the lateral surfaces of the trunk and limbs



Рис. 2. Розеолезные высыпания на коже боковых поверхностей туловища и конечностей
Fig. 2. Roseola rashes on the skin of the lateral surfaces of the trunk and limbs



Рис. 3. Разрешение розеолезных высыпаний
Fig. 3. Resolution of roseola rashes



Рис. 4. Разрешение розеолезных высыпаний
Fig. 4. Resolution of roseola rashes

Выписана на клинико-серологический контроль по месту жительства до снятия с учета. За период с июня 2016 года по февраль 2017 года (9 месяцев) наблюдается тенденция к снижению позитивности серологических нетрепонемных (РМП) и трепонемных (ИФА) тестов, что позволяет предполагать благоприятный исход заболевания.

РМП (3+) от 11.07.2016, ИФА_{СУММ} (3+) от 11.07.2016; РМП (2+) от 17.08.2016, ИФА_{СУММ} (3+) от 17.08.2016; РМП (2+) от 27.11.2016, ИФА_{СУММ} (3+) от 27.11.2016; РМП (слабоположительная) от 21.02.2017, ИФА_{СУММ} (2+) от 21.02.2017.

Пациент М., род. 20.05.2016. При первичном осмотре ребенка клинических проявлений раннего врожденного сифилиса не выявлено. Взят на клинико-серологический контроль. РМП (–) от 24.05.2016, ИФА_{СУММ} (4+) от 24.05.2016, ИФА IgG (4+) от 24.05.2016, ИФА IgM (–) от 24.05.2016, РИФ (4+) от 24.05.2016. При рентгенологическом исследовании длинных трубчатых костей от 25.05.2016 признаков остеохондрита не обнаружено. Ликворологическое исследование не проводилось в связи с категорическим отказом матери. Получил профилактическое лечение в полном объеме с 20.05.2016 по 09.06.2016 в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВ от 2012 г.: профилактическое лечение показано новорожденным, родившимся без проявлений сифилиса от нелеченой либо неадекватно леченой во время беременности матери. Препараты, разовые дозы и кратность введения соответствуют таковым при специфическом лечении (бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая из расчета 100 тыс. ЕД/кг массы тела в сутки в/м, разделенных на 4 инъекции, каждые 6 часов, в течение 20 дней) [9].

Выписан на клинико-серологический контроль по месту жительства до снятия с учета. Первое клинико-серологическое обследование проведено в возрасте 3 месяцев от 26.08.2016. При осмотре специалистами (педиатр, невролог, окулист, отоларинголог, хирург) патологии не выявлено, диагноз: здоров. РМП (–) от 26.08.2016, РИФ_{абс} (3+) от 26.08.2016, ИФА_{СУММ} (4+) от 26.08.2016, КП = 9,5, ИФА IgG (4+) от 26.08.2016, ИФА IgM (–) от 26.08.2016.

При повторном обследовании в возрасте 6 и 9 месяцев прослеживается тенденция к негативации серологических реакций: РМП (–) от 02.12.2016, РИФ_{абс} (2+) от 03.12.2016, ИФА_{СУММ} (+) от 03.12.2016, КП = 7,0, ИФА IgG (+) от 02.12.2016; РМП (–) от 22.02.2017, РИФ_{абс} (+) от 22.02.2017 г., ИФА_{СУММ} (+) от 22.02.2017, КП = 4,0, ИФА IgG (+) от 22.02.2017, ИФА IgM (–) от 22.02.2017.

Последнее обследование — в возрасте 1 года. При осмотре специалистами патологии не выявлено, диагноз: здоров, снят с сероконтроля от 12.05.2017. РМП (–) от 12.05.2017, РИФ абс. (–) от 12.05.2017, ИФА_{СУММ} (–) от 12.05.2017, ИФА IgG (–) от 12.05.2017, ИФА IgM (–) от 12.05.2017.

Обсуждение

Дети, рожденные от больных сифилисом матерей, подлежат тщательному клинико-лабораторному обследованию: осмотр кожи и слизистых оболочек, исследование нервной системы, внутренних органов, глазного дна, носоглотки, спинномозговой жидкости, серологических реакций. Необходимо также сделать рентгенограммы длинных трубчатых костей [7].

Врожденный сифилис считается вероятным, если мать новорожденного не получала лечения после 32 недель беременности либо получала неадекватное лечение антибактериальными препаратами независимо от наличия признаков заболевания у ребенка. Тем не менее установление диагноза раннего врожденного сифилиса проводят с учетом следующих основных критериев: обнаружения у ребенка клинических проявлений заболевания, обнаружения бледной трепонемы с помощью прямых лабораторных методов, положительных результатов серологических реакций, наличия патологических изменений цереброспинальной жидкости, наличия рентгенологически установленных изменений длинных трубчатых костей, выявления макроскопических и патоморфологических признаков изменения плаценты, пуповины, внутренних органов, а также выявления у матери манифестного или скрытого сифилиса, подтвержденного результатами прямых и/или серологических методов диагностики. Положительные результаты серологических реакций у ребенка могут быть следствием пассивного трансплацентарного транспорта материнских антител. Но пассивная передача от матери к ребенку возможна только низкомолекулярных IgG, а крупные молекулы IgM проникают в организм ребенка лишь при нарушении барьерной функции плаценты либо активно вырабатываются организмом ребенка при заболевании сифилисом. Таким образом, обнаружение антител класса IgM у новорожденного при отсутствии клинических признаков сифилиса и положительных стандартных серологических реакций позволяет в большинстве случаев диагностировать ранний врожденный сифилис [8–11]. В описанном выше клиническом случае отсутствие антител класса IgM у новорожденного минимизирует вероятность врожденного сифилиса.

Заключение

Несмотря на достигнутые значительные успехи в диагностике раннего скрытого врожденного сифилиса, включая внедрение высокоспецифических серологических реакций, эту проблему до конца решенной считать нельзя. В связи с этим проверенные практикой показания к профилактическому лечению детей, у которых нельзя полностью исключить возможность развития врожденного сифилиса, сохраняют свое значение. Врожденный сифилис можно предупредить, используя относительно простые мероприятия в рамках охраны материнства и детства. Особое внимание следует уделять антенатальной профилактике (санитарно-просветительская работа с беременными и женщинами репродуктивного возраста, своевременная диагностика, выявление и лечение больных). Большая часть беременных, больных сифилисом, выявляется именно в женских консультациях. Дородовый скрининг и своевременное лечение больных во время беременности, регламентированные контрольно-действующими документами (Приказ МЗ РФ № 291 от 30.07.2001 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем», Указ Президента РФ от 12.05.2009 № 537 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 г.», Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511-р «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»», Клинические рекомендации «Дерматовенерология 2012» РОДВК) позволяют избежать диагностических и тактических ошибок в работе акушеров-гинекологов и дерматовенерологов [12, 13]. ■

Литература/References

1. Аствацатуров К. Р. Сифилис, его диагностика и лечение. Москва: Медгиз, 1971. [Astvacaturov K. R. Syphilis, diagnosis and therapy. Moscow: Medgiz, 1971. (In Russ.)]
2. Шапошников О. К. Венерические болезни. Москва: Медицина, 1980;534. [Shaposhnikov O. K. Venereal diseases. Moscow: Med., 1980;534. (In Russ.)]
3. Кошкин С. В., Черных Т. В., Коврова О. С., Евсеева А. Л., Рябова В. В. Ассоциативная связь вторичного сифилиса кожи и слизистых оболочек с антигенами гистосовместимости первого класса. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;2:27–33. [Koshkin S. V., Chernykh T. V., Zaitseva G. A., Evseeva A. L., Ryabova V. V. Associative connection of secondary syphilis of skin and mucous membranes with the histocompatibility antigens of the first class. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;2:27–33. (In Russ.)]
4. Кошкин С. В., Черных Т. В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас. 2010;7–9. [Koshkin S. V., Chernykh T. V. Clinical manifestations of early forms of syphilis. Atlas. 2010;7–9. (In Russ.)]
5. Дрожжина М. Б., Кошкин С. В., Зайцева Г. А. Результаты исследований некоторых иммуногенетических параметров у больных с серорезистентностью после перенесенного сифилиса. Пермский медицинский журнал. 2009;26(3):98–101. [Drozhzhina M. B., Koshkin S. V., Zaitseva G. A. Results of studies of some immunogenetic parameters in patients with sero-resistance after syphilis. Perm Med Journal. 2009;26(3):98–101. (In Russ.)]
6. Wahab A. A., Ali U. K., Mohammad M., Monoto E. M. Md., Rahman M. M. Syphilis in pregnancy. Pak J Med Sci. 2015;31(1):217–219. DOI: 10.12669/pjms.311.5932
7. Суворова К. Н., Антоньев А. А., Кузнецова Н. П., Малова И. О. Кожные и венерические болезни у детей: Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1995;352. [Suvorova K. N., Antoniev A. A., Kuznetsova N. P., Malova I. O. Skin and venereal diseases in children. Irkutsk: Irkutsk University, 1995;352. (In Russ.)]
8. Родионов А. Н. Сифилис. Практическое руководство. 2007;220–225. [Rodionov A. N. Syphilis. Practical Guide. 2007;220–225. (In Russ.)]
9. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями, 2012 / под ред. Кубановой А. А. Москва: ДЭКС-Пресс, 2012;112. [Clinical recommendation for management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Ed. by Kubanova A. A. Moscow: DEKS-Press, 2012;112. (In Russ.)]
10. Клинические рекомендации по дерматовенерологии для врачей / под ред. Кубановой А. А. Москва, 2015:601–602. [Clinical recommendations for dermatovenerology for doctors. Ed. by Kubanova A. A. Moscow, 2015:601–602. (In Russ.)]
11. Васильев В. В., Володин Н. Н., Горланов И. А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденного сифилиса. Москва, 2016;35. [Vasiliev V. V., Volodin N. N., Gorlanov I. A., et al. Clinical recommendation on diagnostics, treatment and prophylaxis of congenital syphilis. Moscow, 2016;35. (In Russ.)]
12. George D. Wendel, Jr., Jeanne S. Sheffield Lisa M. Hollier, James B. Hill, Patrick S. Ramsey, Pablo J. Sánchez. Treatment of Syphilis in Pregnancy and Prevention of Congenital Syphilis. Clinical Infectious Diseases. 2002;35(2):200–209. <https://doi.org/10.1086/342108>
13. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А., Мисбахова А. Г. Тактика взаимодействия акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по профилактике врожденного сифилиса. Лечащий врач. 2016;4:98–101. [Mavlyutova G. I., Yusupova L. A., Misbahova A. G. Tactics of interaction between obstetrician-gynecologists and dermatologists for the prevention of congenital syphilis. Lechaschii vrach. 2016;4:98–101. (In Russ.)]

Информация об авторах

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

Сергей Владимирович Кошкин* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Ирина Игоревна Бажина — ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ольга Сергеевна Коврова — заведующая венерологическим отделением Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера

Information about the authors

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

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

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

Irina I. Bazhina — Research Assistant, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Kirov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Ol'ga S. Kovrova — Departmental Head, Venereal Department, Kirov Regional Dermatology Hospital

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-51-55>

Язвы Марторелла

Фисталь Э. Я.^{1,2}, Ватутин Н. Т.^{1,2}, Тарадин Г. Г.^{1,2,*}, Гончарук М. С.¹, Грищенко И. С.², Василенко И. В.¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
83003, ДНР/Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 14

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака
83000, ДНР/Украина, г. Донецк, пр. Ленинский, д. 47

В статье приводится описание случая диагностики гипертонических язв нижних конечностей, или язв Марторелла (ЯМ), явившихся осложнением длительной и плохо контролируемой гипертонической болезни.

Представлен больной 42 лет с жалобами на длительно не заживающую, болезненную язву на левой голени, стойкое повышение артериального давления (до 230/120 мм рт. ст.). Из анамнеза заболевания известно, что повышение АД отмечает с 16-летнего возраста, однако за медицинской помощью обращался крайне редко, антигипертензивную терапию фактически не принимал. В возрасте 35 лет обнаружил болезненную язву на нижней трети переднелатеральной поверхности голени, которую безуспешно лечил самостоятельно, а далее — в различных лечебных учреждениях. Состояние ухудшилось в 2016 г., когда язвенный дефект увеличился в размерах, стал резко болезненным.

При осмотре в момент поступления в клинику отмечается язва овальной формы размером 7 × 4 см и глубиной 0,6 см на переднелатеральной поверхности нижней трети левой голени. В клинических и биохимических анализах крови и мочи — без патологии. На электро- и эхокардиограмме — признаки гипертрофии левого желудочка. При комплексном ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей изменений не выявлено. Осмотр ангиохирурга: без патологии. Для уточнения диагноза было проведено морфологическое исследование тканевых фрагментов раневой зоны, результаты которого свидетельствовали об изменениях, характерных для гипертонических язв нижних конечностей или ЯМ.

Приведенный случай иллюстрирует необходимость широкого информирования медицинской общественности о вероятности встречаемости ЯМ, что, в свою очередь, предполагает применение адекватных мер местной терапии, включая дерматопластику, и эффективной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертонические язвы нижних конечностей, язвы Марторелла, диагностика, морфологическая картина

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

Для цитирования: Фисталь Э. Я., Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Гончарук М. С., Грищенко И. С., Василенко И. В. Язвы Марторелла. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):51–55. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-51-55>



Martorell's ulcers

Emil' Ya. Fistal^{1,2}, Nikolay T. Vatutin^{1,2}, Gennady G. Taradin^{1,2,*}, Maksim S. Goncharuk¹, Irina S. Grischenko², Inna V. Vasilenko¹

¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Ilyicha av., 14, Donetsk, 83003, Ukraine/DPR

² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak
Leninsky av., 47, Donetsk, 83000, Ukraine/DPR

There is description in the article of a case of hypertensive ulcer pathology of legs or Martorell's ulcers diagnostics, which are complications of long-standing and poor-controlled essential hypertension. The patient 42 years old male presented with complaints of long-standing, non-healing and painful ulcer on the left leg, sustained blood pressure elevation (up to 230/120 mm Hg). History disease revealed blood pressure elevations since 16 years old age, but the patient sought medical advice extremely seldom and did not take antihypertensive treatment in fact. He noted when was 35 years old a painful ulcer located on anterolateral surface of the leg. Concerning it he treated by himself unsuccessfully and then — in different health care centers. The condition deteriorated in 2016, when ulcer defect become larger and more painful.

On admission at examination the ulcer of oval shape (size 7 × 4 cm and depth 0.6 cm) on anterolateral surface of the lower third of left leg is present. In clinical and biochemistry analyses no pathology was found. There were signs of left ventricle hypertrophy on the data of electro- and echocardiographic investigations. No alterations during complex ultrasound examination of vessels of both lower extremities were revealed. Examination of angiosurgeon: no pathology. With the purpose to diagnosis specification pathomorphologic study of tissue fragments of injured zone was performed. The results of this study showed that revealed changes are relevant for hypertensive ulcers of legs or Martorell's ulcers.

The presented case illustrates the necessity of more broad informing medical community about possibility of incidence of Martorell's ulcers that in turn assumes application of adequate measures of local treatment, including dermatoplasty, and effective antihypertensive therapy.

Keywords: **essential hypertension, hypertensive ulcers of legs, Martorell's ulcers, diagnostics, morphologic picture**

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

For citation: Fistal' E. Ya., Vatutin N. T., Taradin G. G., Goncharuk M. S., Grischenko I. S., Vasilenko I. V. Martorell's ulcers. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):51–55. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-51-55>

Введение

Несмотря на многочисленные достижения в изучении особенностей поражений органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ) и довольно четкую связь между длительной артериальной гипертонией и развитием так называемых «гипертонических язв нижних конечностей» (ГЯНК), или язв Марторелла (ЯМ), выявление и дифференциальная диагностики таких поражений в клинической практике продолжают вызывать определенные сложности. История изучения ГЯНК начинается с фундаментальных трудов известного испанского ангиолога Фернандо Отсета Марторелла (1906–1984) [1]. Несколько позже это заболевание было повторно описано как «язвы ног вследствие атеросклероза и ишемии, развивающиеся при ГБ» Hines E. и Farber E. [2].

В последующие годы разные исследователи в своих публикациях использовали в отношении этой патологии и другие термины, однако ГЯНК все же представляют отдельную нозологическую сущность, имеющую характерные макро- и микроскопические изменения и требующую соответствующих лечебных подходов [3].

В нашей практике мы не раз наблюдали больных, страдавших артериальной гипертензией и язвенными поражениями кожи нижних конечностей, и полагаем, что единичные сообщения, попадающие в медицинское издание, не отражают реальную распространенность ЯМ, которые, по всей видимости, являются нередким осложнением ГБ.

Представляем одно из таких наблюдений.

Описание случая

Больной П. 42 лет, городской житель, автомеханик, обратился в нашу клинику с жалобами на длительно незаживающую, болезненную язву на левой голени (боли усиливались в горизонтальном положении конечности), стойкое повышение артериального давления (АД), достигающее 230/120 мм рт. ст.

Повышение АД до 160–180 / 100–110 мм рт. ст. отмечает с 16 лет, за медицинской помощью не обращался, гипотензивную терапию не принимал. В возрасте 35 лет (2009 г.) после легкого ушиба левой ноги у пациента образовалась небольшая (около сантиметра в диаметре) язва на нижней трети переднелатеральной поверхности голени, которую безуспешно лечил вначале самостоятельно «народными средствами», а затем — в различных лечебных учреждениях у хирургов, дерматологов и ангиологов. Неоднократно осматривался терапевтами, семейными врачами и кардиологами, которые диагностировали у пациента ГБ и рекомендовали ему гипотензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты альдостерона, β -адреноблокаторы и диуретики). Ввиду «хорошего самочувствия» и «общезвестной опасности таблеток» пациент эти рекомендации игнорировал, а ранее отмеченный язвенный дефект, несмотря на лечение, не только не исчезал, а имел тенденцию медленного увеличения площади поражения.

Состояние пациента особенно ухудшилось летом 2016 г. — размеры и глубина язвы увеличились, в ней появились интенсивные боли. Больной в очередной раз обратился в кожно-венерологический диспансер, где находился на лечении в течение месяца с диагнозом: «хроническая микробная экзема левой голени».

Несмотря на проводимую консервативную терапию, язва продолжала увеличиваться в размере, а боль в ней даже усилилась. После выписки из диспансера пациент обратился на консультацию в нашу клинику и был госпитализирован.

При поступлении общее относительно удовлетворительное, доступен продуктивному контакту. Температура тела — 36,8 °С. Правильного телосложения, повышенного питания. Рост — 182 см, вес — 96 кг, индекс массы тела — 28,98 кг/м². Кожные покровы лица, туловища, верхних конечностей обычной окраски, голеней и стоп — темно-бурого цвета, плотные, не берущиеся в складку. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Левая граница сердца смещена влево. Ритм сердца правильный, выраженный акцент 2-го тона на аорте. Частота сердечных сокращений — 90 мин⁻¹, АД — 220/120 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и мочеиспускание не нарушены.

На переднелатеральной поверхности нижней трети левой голени — язва овальной формы размером 7 × 4 см и глубиной 0,6 см. Дно язвы представлено скудными грануляциями с участками гнойного отделяемого. Края ее гиперемированы с фрагментами некроза (рис. 1).

Результаты исследований

В клинических и биохимических анализах крови и мочи — без существенных отклонений от нормы.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, регулярный с частотой 87 мин⁻¹. Признаки выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Эхокардиография (ЭхоКГ): уплотнение стенок аорты, створок клапанов. Минимальная митральная регургитация. Полости сердца не расширены. Давление в легочной артерии — 22 мм рт. ст. Толщина межжелудочковой перегородки — 13 мм, толщина задней стенки ЛЖ — 14 мм, масса миокарда ЛЖ — 256 г, индекс массы миокарда ЛЖ — 136 г/м², диастолическая дисфункция ЛЖ по I типу, фракция выброса ЛЖ — 63 %. Заключение: концентрическая гипертрофия ЛЖ, нарушений глобальной и локальной сократимости нет.

При триплексном сканировании сосудов нижних конечностей бедренные, подколенные и берцовые артерии проходимы, стенозов нет. Кровоток на всем протяжении симметричный, магистрального типа,



Рис. 1. Макроскопический вид язвы на левой голени пациента
Fig. 1. Macroscopic image of the ulcer on the patient's left lower leg

с обычными скоростными характеристиками, увеличение индексов периферического сопротивления в берцовых артериях. Глубокие и поверхностные вены проходимы на всем протяжении, просветы их свободны, стенки нормальной эхогенности, компрессия просветов полная, признаков клапанной недостаточности глубоких вен нет, клапанный аппарат на уровне бедренного и подколенного сегментов состоятельный.

Осмотр ангиохирурга: данных в пользу сосудистой патологии нижних конечностей не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Левая граница сердца: смещена на 2 см влево от среднеключичной линии.

Клинический диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, высокий риск. Язвенно-некротическое поражение кожи левой голени.

Учитывая длительный гипертонический анамнез больного и отсутствие видимых иных причин язвенного дефекта голени, для подтверждения/исключения ЯМ было проведено морфологическое исследование тканевых фрагментов раневой зоны.

Патологоанатомическое заключение биопсийного материала, взятого с края и дна язвы: в материале фрагменты кожи с обширными язвенными дефектами, очагами некроза, выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией, кровоизлияниями. В сосудах имеет место гиалиноз стенок, пролиферация эндотелия с полной их облитерацией (рис. 2). В сосудах среднего калибра имеется концентрическое разрастание соединительной ткани во всех слоях стенки с облитерацией их просвета (рис. 3), в других сосудах радиально расположены пучки соединительной ткани, закрывающих просвет, в одном из них — гиалиноз стенки (рис. 4). В дне язвы в сосудах тромбы. Учитывая высокую артериальную гипертензию в клинике и резкую болезненность язв, а также описанные изменения в стенке сосудов, следует думать о ГЯНК или ЯМ.

Микроскопическая картина биопсийного материала/ Microscopic image of the resected material

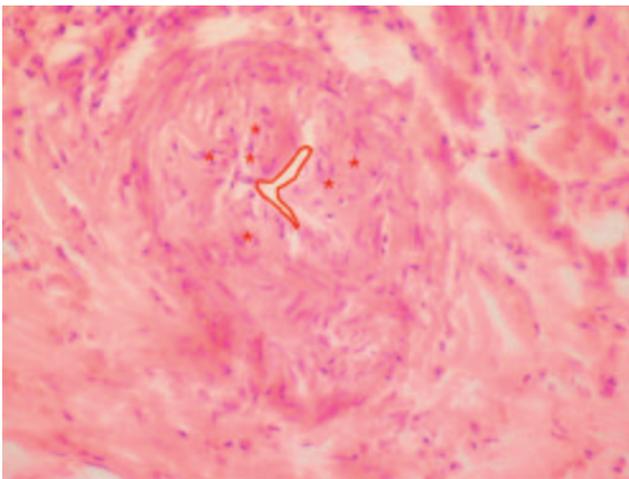


Рис. 2. Проплиферация эндотелия сосуда (отмечена звездочками — *) с почти полным закрытием просвета (остаток просвета обведен красной линией). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$
Fig. 2. Proliferation of vessel endothelium (marked by asterisks *) with an almost total closure of the lumen (the rest of the lumen is circled in red). Staining with haematoxylin and eosin, magn. $\times 400$

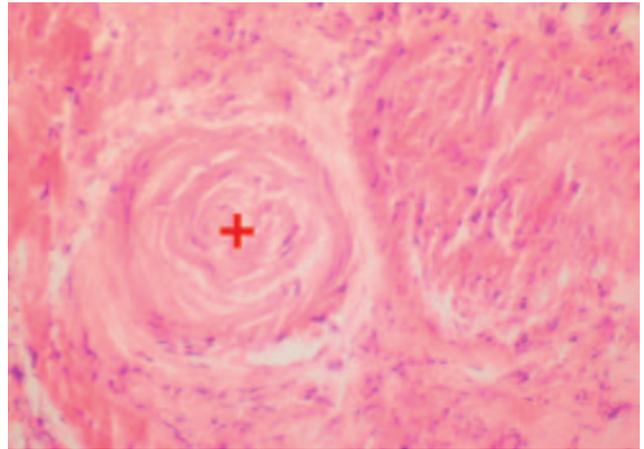


Рис. 3. Концентрическое разрастание соединительной ткани в стенке сосуда среднего калибра с полным закрытием просвета (закрытие просвета сосуда отмечен красным крестиком). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$
Fig. 3. Concentric overgrowth of connective tissue in the medium-sized vessel wall with a full closure of the lumen (closure of the lumen is marked with a red X). Staining with haematoxylin and eosin, magn. $\times 400$

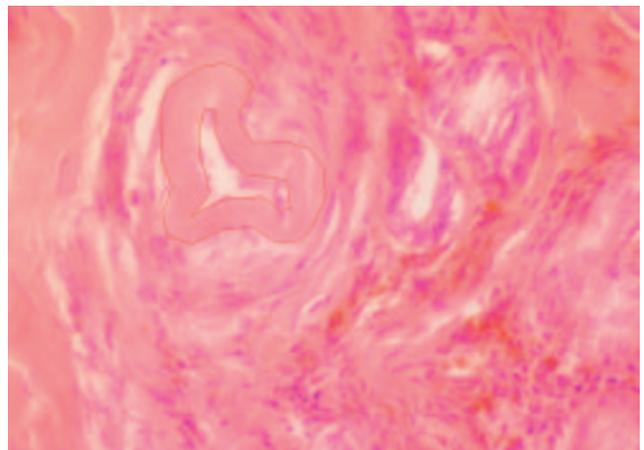


Рис. 4. Гиалиноз в стенке резко деформированного сосуда. Контуры гиалиноза обведены тонкой красной линией. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$
Fig. 4. Hyalinosis in the wall of a sharply deformed vessel. The contours of hyalinosis are marked by a thin red line. Staining with haematoxylin and eosin, magn. $\times 400$

Обсуждение и заключение

Представленный клинический случай практически полностью совпадает с диагностическими критериями ГЯНК [1, 4]. В частности, у нашего больного, страдающего долгое время ГБ, отмечалось типичное расположение язвенного дефекта на переднелатеральной поверхности голени; усиление боли в горизонтальном положении; отсутствие стенотических изменений в магистральных бедренных, подколенных и берцовых артериях и хронической венозной патологии. Полученная гистологическая картина также соответствовала характерным морфологическим признакам ЯМ [3, 5, 6].

Большинство авторов убеждено, что этот тип язвенного поражения встречается намного чаще описанных в литературе случаев и, следовательно, является распространенным заболеванием с заниженной частотой правильно выставляемого диагноза [3, 7, 8]. Так, в исследовании Hafner J. и соавт. при поступлении в клинику 31 больного с установленными позже ЯМ, диагнозом

направившего учреждения были гангренозная пиодермия (52 % пациентов) и некротизирующий васкулит (19 %) [3]. Полагают, что большинству больных с ЯМ изначально достаточно часто ошибочно выставляются диагнозы других дерматологических, сосудистых или ревматологических заболеваний.

Таким образом, приведенный клинический случай соответствует всем диагностическим критериям ЯМ и характеризуется типичной для этого заболева-

ния гистологической картиной. Важным, на наш взгляд, является необходимость широкого информирования медицинской общественности, и прежде всего врачей общей практики, дерматологов, ангиологов и хирургов, о вероятности обращения к ним больных с ГЯНК, так как помимо местной терапии, включая дерматоластику, лечение таких пациентов должно обязательно сочетаться с адекватной гипотензивной терапией. ■

Литература/References

1. Martorell F. Las ulcers supramaleolares por arteriolitis de las grandes hipertensas. *Acta Inst Policlinico Barcelona*. 1945;1:6–9.
2. Hines E. A., Farber E. M. Ulcer of the leg due to arteriosclerosis and ischaemia occurring in the presence of hypertensive disease (hypertensive ischaemic ulcers): a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*. 1946;21:337–346.
3. Hafner J., Nobbe S., Partsch H., Läuchli S., Mayer D., Amann-Vesti B., Speich R., Schmid C., Burg G., French L.E. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):961–8. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.224
4. Freire B. M., Fernandes N. C., Piñeiro-Maceira J. Martorell's hypertensive ulcer: case report. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Supl. 3):S327–31.
5. Graves J. W., Morris J. C., Sheps S. G. Martorell's hypertensive leg ulcer: case report and concise review of the literature. *J Hum Hypertens*. 2001;15(4):279–83.
6. Vuerstaek J. D. D., Reeder S. W. I., Henquet C. J. M., Neumann H. A. M. Arteriosclerotic ulcer of Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2010;24(8):867–74. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03553.x
7. Alavi A., Mayer D., Hafner J., Sibbald R.G. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: an underdiagnosed Entity©. *Adv Skin Wound Care* 2012;25(12):563–72; quiz 573–4. DOI: 10.1097/01.ASW.0000423442.08531.fb
8. Аралова М. В., Глухов А. А. Клинический случай лечения пациентки с язвой Марторелла. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014;7(3):265–268. [Aralova M. V., Glukhov A. A. The clinical case of patient treatment with Martorell's ulcer. *Vestnik experimentalnoy i klinicheskoy khirurgii*. 2014;7(3):265–268. (In Russ.)]

Информация об авторах

Эмиль Яковлевич Фисталь — д.м.н., профессор, руководитель Донецкого ожогового центра, директор Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, заведующий кафедрой комбустиологии и пластической хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Николай Тихонович Ватутин — д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной и восстановительной кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, заведующий кафедрой госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Геннадий Геннадьевич Тарадин* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, старший научный сотрудник отдела неотложной и восстановительной кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака; e-mail: taradin@inbox.ru

Максим Сергеевич Гончарук — ассистент кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Ирина Сергеевна Грищенко — врач-интерн отдела термических поражений и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака

Инна Васильевна Василенко — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Information about the authors

Emil' Ya. Fistal' — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Donetsk Burn Centre, Director of the Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak, Head of the Department of Combustiology and Plastic Surgery, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Nikolay T. Vatutin — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Urgent and Reconstructive Cardiac Surgery, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak, Head of the Department of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Gennady G. Taradin* — Cand. Sci. (Medicine), Ass. Prof. of the Department of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Senior Researcher of the Department of Emergency and Rehabilitation Cardiac Surgery, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak; e-mail: taradin@inbox.ru

Maksim S. Goncharuk — Research Assistant of the Department of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Irina S. Grischenko — Medical Intern of the Department of Thermal Lesions and Plastic Surgery, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V. K. Gusak

Inna V. Vasilenko — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>

Экзема: тактика выбора наружной терапии

Заславский Д. В.¹, Туленкова Е. С.¹, Монахов К. Н.², Холодилова Н. А.², Кондратьева Ю. С.³, Тамразова О. Б.⁴, Немчинова О. Б.⁵, Гулиев М. О.⁶, Шливко И. Л.^{7*}, Торшина И. Е.⁸

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 656038, Российская Федерация, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

⁴ Российский университет дружбы народов 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁵ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁶ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова 360004, Российская Федерация, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

⁷ Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 603005, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

⁸ Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 214019, Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Лечебные эффекты синтетических танинов основаны на их вяжущем действии, а также противозудном, противовоспалительном и противомикробном и противовоспалительном эффектах. **Материалы и методы.** Клиническое исследование препаратов Неотанин спрея, лосьона (суспензии) и крема проводилось в 8 клинических центрах с июня 2017 г. по январь 2018 г. Данное исследование было открытым несравнительным. В исследование было включено 68 пациентов обоего пола в возрасте от 1 месяца до 80 лет с экзематозными дерматозами, в стадии обострения с мокнутием, в том числе осложненные вторичной инфекцией (включая локализацию элементов на лице). Перед включением пациентов в исследование был изучен анамнез, демографические данные, сопутствующие заболевания, данные физикального обследования. Схема назначения препарата включала два этапа: 1-й этап: на 1–5 дней назначался спрей или лосьон (суспензия) Неотанин 3–4 раза в сутки — до полного подсушивания элементов; 2-м этапом назначался крем Неотанин 3 раза в сутки до исчезновения клинических проявлений дерматоза на коже. Длительность исследования составила от 5 до 14 дней, по мере наступления ремиссии, пациенты завершали участие в исследовании. Критериями эффективности исследуемого препарата являлись динамика субъективных жалоб, объективная оценка состояния пациента (наличие и выраженность клинических симптомов), динамика ДИКЖ.

Результаты. Препараты Неотанин показали высокую эффективность в острую и подострую стадию воспалительного процесса в качестве противозудного средства. Зуд купировался в течение 5 минут после нанесения препаратов, противозудный эффект длился в среднем 3–4 часа. Уже на 3-й день выраженные эксфолиации отсутствовали у 85 % пациентов. Неотанин продемонстрировал выраженное противовоспалительное действие. Через неделю применения симптомы эритемы и отечности регрессировали у 92 % пациентов, достоверно уменьшились проявления воспалительной экссудации, уже через неделю мокнутие отсутствовало у 100 % пациентов. Отсутствие серьезных нежелательных эффектов у пациентов за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности данного препарата.

Ключевые слова: **экзематозные дерматозы, синтетический танин, полидоканол, противозудный эффект**

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

Для цитирования: Заславский Д. В., Туленкова Е. С., Монахов К. Н., Холодилова Н. А., Кондратьева Ю. С., Тамразова О. Б., Немчинова О. Б., Гулиев М. О., Шливко И. Л., Торшина И. Е. Экзема: тактика выбора наружной терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):56–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>

Eczema: tactics of choice external therapy

Denis V. Zaslavsky¹, Elena S. Tulenkova¹, Konstantin N. Monakhov², Natal'ya A. Kholodilova², Yuliya S. Kondratieva³, Ol'ga B. Tamrazova⁴, Ol'ga B. Nemchaninova⁵, Magomed O. Guliev⁶, Irena L. Shlivko^{7,*}, Irina E. Torshina⁸

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

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Altai Medical State University, Ministry of Health of the Russian Federation
Prospekt Lenina, 40, Barnaul, 656038, Russian Federation

⁴ People's Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

⁵ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Krasny prospect, 52, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

⁶ Kabardino-Balkarian State University
Chernyshevsky str., 173, Nalchik, 360004, Russian Federation

⁷ Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
pl. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

⁸ Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Krupskaya str., 28, Smolensk, 214019, Russian Federation

The therapeutic effects of synthetic tannins are based on their binding action, as well as on their anti-pruritic, anti-microbial and anti-inflammatory effects. **Materials and methods.** A clinical study of Neotanin spray, Neotanin lotion (suspension) and Neotanin cream was carried out in 8 clinical centres during the period from June, 2017 to January, 2018. The study had an open and non-comparative character. The study included 68 patients of both sexes aged from 1 month to 80 years suffering from eczema dermatosis in the acute weeping phase, including cases with complications after secondary infections (including eczema elements localized on the face). Before the study, information on the clinical history, demographic data, co-morbidities, physical examination data of the patients was collected. The treatment regimen included 2 stages: 1) Neotanin in the spray or lotion (suspension) form 3–4 times per day during 1–5 days, up to the full drying of eczema elements; 2) Neotanin in the cream form 3 times per day, up to the disappearance of the clinical manifestations of skin dermatosis. The duration of the study ranged from 5 to 14 days: the study was completed when a patient had achieved remission. The criteria for assessing the drug efficacy were as follows: dynamics of subjective complaints, objective assessment of the patient's condition (the presence and severity of clinical symptoms), dynamics of the Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Results. Neotanin preparations showed a high efficacy in the acute and subacute stages of the inflammatory process as an antipruritic agent. Itching stopped within 5 minutes after the drug application, with the antipruritic effect lasting for an average of 3–4 hours. In 85 % of the patients, marked excoriations were absent on the 3rd day of treatment. Neotanin demonstrated a pronounced anti-inflammatory effect. In 92 % of the patients, the symptoms of erythema and edema were significantly reduced one week after the beginning of treatment, with the manifestations of inflammatory exudation being conclusively decreased. One week following the beginning of treatment, 100 % of the patients demonstrated no oozing lesions.

The absence of serious undesirable effects in the patients during the study evidences to the good tolerability and safety of this drug.

Keywords: eczematous dermatoses, synthetic tannin, polidocanol, antipruritic effect

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

For citation: Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S., Monakhov K. N., Kholodilova N. A., Kondratieva Yu. S., Tamrazova O. B., Nemchaninova O. B., Guliev M. O., Shlivko I. L., Torshina I. E. Eczema: tactics of choice external therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):56–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-56-66>

Введение

Экзема (eczema; греч. *eczeo* — «вспыхивать», «вскипать», «пузыриться») — своеобразное воспалительное заболевание кожи, начинающееся, как правило, остро, но затем принимающее обычно хроническое рецидивирующее течение (Павлов С. Т., 1969) [1].

Экзема — хроническое эритематозно-везикулярное заболевание кожи, развивающееся на фоне особых изменений ее реактивности (Самцов А. В., 2008) [2].

Экзема не имеет единой этиологии и представляет собою типичную кожную реакцию, которая может быть вызвана воздействием на кожу разнообразных внешних факторов, но развивающуюся лишь при наличии своеобразных изменений реактивности кожи. Патогенез экземы не является до настоящего времени окончательно установленным.

«Самое непостоянное в экземе вообще — это ее течение» (Дарье Ж., 1930) [3]. Следовательно, можно перефразировать это определение, что экзема всегда возвращается! Экзема — самое частое полиморфное заболевание, которое всегда можно вызвать искусственно на первом попавшемся индивидууме (Гebra Ф., 1864). Ф. Гebra на вопрос «Что такое экзема?» ответил: «Экзема — это то, что выглядит как экзема» [4]. «Большой экземой — это трясина, в которой барахтается множество дерматологов, и неудивительно, что некоторые аллергологи и иммунологи, пытающиеся сюда ступить, уже начали ощущать зыбкость почвы под ногами (Sulzberger and Goodman, 1936) [5]. «Если вы знаете причину, это не экзема; если вы не знаете причину, тогда это она и есть» (Malcolm A. Morris, 1903) [6]. Большинство отечественных дерматологов считает экзему самостоятельным воспалительным дерматозом, обусловленным серьезным воспалением преимущественно сосочкового отдела дермы и очаговым спонгиозом шиповатого слоя эпидермиса, проявляющимся полиморфной зудящей сыпью.

В современной западной дерматологии термин «экзема» используется для обозначения неспецифической, не имеющей нозологической самостоятельности воспалительной реакции кожи, патоморфологически характеризующейся спонгиозом, неравномерным акантозом и поверхностным периваскулярным инфильтратом, состоящим преимущественно из лимфоцитов и гистиоцитов («спонгиозный дерматит»). Многие современные западные дерматологии используют термины «дерматит» и «экзема» как синонимы. Для верификации диагноза необходимо гистологическое исследование, при котором может обнаруживаться неспецифическое воспаление эпидермиса с наличием спонгиоза (спонгиозная модель воспаления).

Спонгиоз является относительно неспецифическим морфологическим состоянием, наблюдающимся при множестве дерматозов, но особенно часто при так называемых «экзематозных дерматитах»: экземе (эндогенном дерматите), атопическом дерматите, контактном аллергическом и ирритантном дерматите.

Спонгиозная воспалительная реакция характеризуется интраэпидермальным межклеточным отеком (спонгиозом) эпидермиса. В ранних стадиях наблюдается расширение межклеточных промежутков шиповатых кератиноцитов, но целостность эпидермиса сохраняется. В поздних стадиях происходит разделение кератиноцитов и возникают спонгиозные полости.

Очаги спонгиоза могут проявляться микроскопическими или клинически видимыми пузырьками, микроскопическими полостями. В большинстве случаев специфический гистологический диагноз при наличии спонгиоза в эпидермисе невозможен; морфолог может диагностировать «неспецифическое воспаление кожи с явлениями спонгиоза».

Очаги спонгиоза часто весьма вариабельны, множественны и сочетаются с внутриклеточным отеком и экзоцитозом воспалительных клеток. Иногда в очагах спонгиоза имеются гранулоциты (эозинофилы или нейтрофилы), или процесс распространяется в придатки кожи (фолликулярный спонгиоз).

Согласно современным данным важную роль в патогенезе спонгиоза играют Т-лимфоциты, инфильтрирующие кожу. Эти Т-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины и индуцируют апоптоз кератиноцитов с помощью *killer molecules*, что последовательно приводит к расщеплению адгезивных молекул, включая Е-кадгерин на поверхности кератиноцитов. Накопление межклеточной жидкости приводит к расширению пространства между кератиноцитами, создавая внешнее сходство гистологической картины с губкой [1, 2].

По течению спонгиозный дерматит подразделяется на острую, подострую и хроническую стадии.

Острый спонгиозный дерматит при гистологическом исследовании характеризуется выраженным межклеточным отеком с образованием микрополостей и даже макрополостей в шиповатом слое эпидермиса (последние клинически проявляются микровезикулами). Шиповатые кератиноциты, окружающие эпидермальные полости, имеют звездчатую форму, и в результате межклеточного отека этот слой эпидермиса приобретает своеобразный «губчатый» вид (отсюда термин «спонгиоз»). Роговой слой эпидермиса остается нормальным, паракератоза нет. Сопутствующими симптомами являются отек сосочкового слоя дермы и поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов, иногда эозинофилов; возможны экзоцитоз лимфоцитов в спонгиозные полости и экстравазаты эритроцитов. Клиническая картина отражает указанные выше гистологические изменения и проявляется микровезикулами и отдельными вскрывшимися пузырьками (серозные «колодцы» Девержи).

Подострый спонгиозный дерматит при гистологическом исследовании представлен спонгиозом с формированием микрополостей в эпидермисе, над которыми отмечается очаговый паракератоз, иногда выявляется умеренный акантоз. Паракератотические участки эпидермиса могут содержать коагулированную плазму со скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов, формирующими корки. Импетиализация за счет грам-положительных кокков (стафилококков и стрептококков) может сопровождаться появлением в инфильтрате нейтрофилов. В дерме отмечается поверхностный периваскулярный околососудистый инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов, иногда встречаются эозинофилы. Отек сосочкового слоя дермы выражен слабо. Клиническая картина этих высыпаний представлена розовыми или красными, шелушащимися папулами и бляшками, часто осложненными эксфолиациями. Большинство подострых высыпаний спонгиозного дерматита принимают

хроническое течение (например, лихенизированные папулы и бляшки при атопическом дерматите).

Хронический спонгиозитический дерматит клинически проявляется лихенизацией. При гистологическом исследовании выявляется компактный гиперкератоз, акантоз с гипергранулезом, спонгиоз, иногда фиброз сосочкового слоя дермы, обусловленный хроническим расчесыванием кожи. Спонгиоз обычно выражен слабо и имеет очаговый, часто фолликулярный характер. Лимфоциты, часто в сочетании с клетками Лангерганса, являются наиболее характерными воспалительными клетками, идентифицируемыми в спонгиозитическом эпидермисе. В некоторых случаях в очагах спонгиоза преобладают эозинофилы (эозинофильный спонгиоз) и/или нейтрофилы (нейтрофильный спонгиоз). При выявлении этих типов спонгиоза, особенно нейтрофильного, необходимо использовать PAS-реакцию для выявления дерматофитов.

Клиническая картина «экзематозных» дерматозов весьма полиморфна, зависит от длительности заболевания, этиологии и локализации, а также наличия эксориаций. В состоянии ремиссии клинические и морфологические изменения обычно ограничиваются эпидермисом. Первичными и вторичными патологическими изменениями эпидермиса являются эритема, везикулы, чешуйки, корки, лихенизация, гиперпигментация, эксориации, мокнутие, эрозии и трещины. Очаги поражения при спонгиозитических дерматитах не имеют четких границ (за исключением нумулярной экземы и контактного дерматита).

Спектр дерматозов, характеризующихся экссудативным воспалением [3]:

- Экзематозные дерматозы;
- Атопический дерматит;
- Аллергический контактный дерматит;
- Простой контактный дерматит;
- Фотодерматиты;
- Экзема микровезикулярная ладоней и подошв (дисгидротический дерматит);
- Экзема бляшечная (нумулярный дерматит);
- Экзема (дерматит) застойная (*Stasis dermatitis*);
- Простой хронический лишай Видаля;
- Узловатое пруриго;
- Аутосенсibilизация или id-реакции (экзематид);
- Себорейный дерматит;
- Спонгиозитическая («экзематоидная») реакция лекарственной гиперчувствительности;
- Розовый питириаз;
- Себорейный дерматит;
- Эритродермии.

Топическая терапия указанных выше дерматозов наряду с системным подходом в лечении имеет большое значение для регресса воспалительного экссудативного процесса, обеспечивая контроль за сопутствующими этому воспалению субъективными симптомами (зуд, жжение).

Наружное лечение традиционно принято проводить в зависимости от клинической стадии процесса. При мокнутии применяются максимально поверхностно действующие топические препараты в виде примочек, влажно-высыхающих повязок с вяжущими средствами. В подострую стадию осуществляется переход на кремы, пасты и мази.

Вяжущие вещества сотни лет применяли для медицинских целей (рис. 1–3). Сегодня эти средства не утратили своей актуальности, являясь необходимым

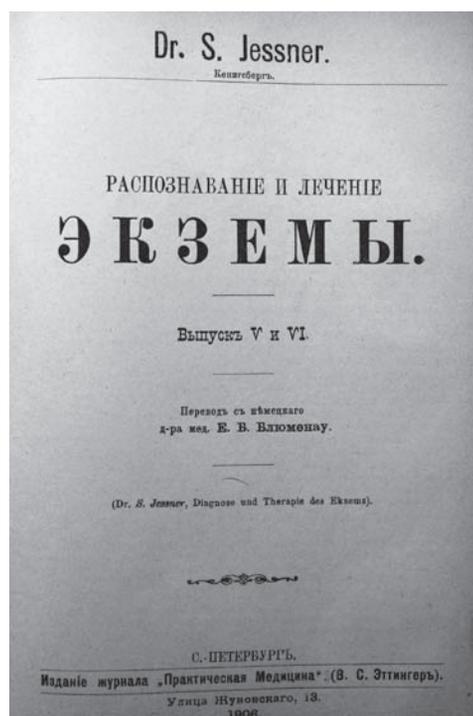


Рис. 1. Книга «Распознавание и лечение экземы», Dr. S. Jessner, 1906
Fig. 1. The monograph "Identification and Treatment of Eczema", Dr. S. Jessner, 1906

Танинъ или дубильная кислота (*acid. tannicum*) часто применяется въ промышленности, какъ дубильное средство; при леченіи болѣзней кожи человѣка онъ не даетъ такихъ же энергичныхъ результатовъ, такъ что отъ дубильной кислоты нельзя получить очень сильнаго дѣйствія. Въ водныхъ растворахъ, и въ мазяхъ она, повидимому, мало проникаетъ въ кожу и потому мало измѣняетъ ее. Во всякомъ случаѣ лучше спиртные или глицериновые растворы, которые могутъ быть доводимы до 10% крѣпости. Предварительное тщательное обмываніе мыломъ повышаетъ дѣйствіе применяемаго раствора танина. При потливости удается достигнуть весьма немногаго, все равно, назначать-ли при ограниченннхъ формахъ 5—10%-ныя ванны изъ танина или часто наносить таниновый спиртъ. Болѣе цѣннымъ мнѣ кажется танинъ при себорее, но только если пользоваться спиртнымъ растворомъ, и при различныхъ видахъ перепрѣлости, особенно при баланитѣ. Обыкновенно его смѣшиваютъ съ другими противосеборейными средствами. При кожныхъ болѣзняхъ часто полезно прибавлять танинъ къ вѣбальзуемымъ микстурамъ. Въ видѣ порошка дубильная кислота охотно прибавляется для прижиганія при острнхъ кондиломахъ къ травѣ донскаго можжевельника, *herb. sabinæ*.

Рис. 2. Цитата из книги «Распознавание и лечение экземы», Dr. S. Jessner, 1906
Fig. 2. A quote from the monograph "Identification and Treatment of Eczema", Dr. S. Jessner, 1906

Дубовая кора (*cort. quercus*) обязана своимъ дѣйствіемъ содержанию танина, но, по моему мнѣнію, она гораздо болѣе применима при леченіи кожныхъ болѣзней, чѣмъ сама дубильная кислота. Я охотно применяю ее для ножныхъ, ручныхъ, сидячихъ и полныхъ ваннъ. Фунтъ размельченной дубовой коры обливается 3 литрами воды, и затѣмъ его кипятятъ до тѣхъ поръ, пока не останется 2 литра. Полученный отваръ процеживается, и къ нему прибавляютъ столько воды, чтобы онъ имѣлъ видъ темнаго пива. Ванна всегда должна продолжаться $\frac{1}{2}$ —1 часъ. Показаніемъ къ этимъ ваннамъ является не только чрезвычайное потоотдѣленіе на рукахъ и ногахъ, но преимущественно сильный зудъ. Особенно полезное средство представляютъ сидячія ванны изъ дубовой коры при очень частомъ и мучительномъ зудѣ половыхъ органовъ (*pruritus genitalium*) и часто сопровождающей его экземѣ половыхъ органовъ и задняго прохода (*ekzema genitalium et ani*), а также при играющей роль этиологическаго момента геморроеѣ. Благоутворное дѣйствіе сидячихъ ваннъ, конечно, всегда въ сочетаніи со слѣдующимъ за ванной применениемъ лечебнаго средства, почти всегда оказываетъ хорошіе результаты. Также при немфигусѣ и другихъ пузырьковыхъ заболѣваніяхъ ванны изъ дубовой коры оказываютъ хорошія услуги. Танинофортъ (*Tanniofortum*) представляетъ

Рис. 3. Цитата из книги «Распознавание и лечение экземы», Dr. S. Jessner, 1906
Fig. 3. A quote from the monograph "Identification and Treatment of Eczema", Dr. S. Jessner, 1906

компонентом лечения больных дерматологического профиля. Благодаря вяжущему эффекту танины природного и синтетического происхождения широко применяются в комплексной терапии воспалительных заболеваний кожи.

До 1950-х годов использовали танины только природного происхождения. Экстракты из коры дуба назначали больным, например, при повышенной потливости стоп или воспалительных процессах в полости рта. Синтетический танин, полифенольный сложный препарат, был разработан в середине прошлого столетия. Танины действуют путем связывания структурных белков. Эти соединения образуются между аминогруппами, в основном щелочных аминокислот (аргинин, лизин) полипептидов и протеинов эксудата и фенольной гидроксильной группы синтетического танина.

Подсушивающие свойства синтетического танина обеспечиваются тонкой коагуляционной пленкой, которая образуется слоем химически связанных в сеть протеинов, что приводит к объединению коллоидных тканей верхних слоев кожи [4]. Преципитация протеинов, обусловленная местным применением танинов, определяет утолщение коллоидных структур с последующим уплотнением и стабилизацией клеточных мембран, уменьшением эксудации тканевой жидкости. Благодаря химико-физическому образованию этой тонкой когерентной защитной коагуляционной мембраны синтетические танины могут подсушивать мокнущую кожу и уменьшать зуд [5].

Противозудные свойства синтетических танинов были выявлены путем проведения экспериментальных проб *in vitro* и тестовых методик. Пушман и Мэтфис (Puschmann и Matthies) [6] доказали противозудный эффект танина методом гистамино-волдырного теста и методом стимуляции слизистой оболочки губ. Гистамино-волдырный тест был проведен на 85 здоровых добровольцах. Помимо вяжущего и противозудного, синтетический танин обладает противовоспалительным [7, 8], противомикробным действиями, уменьшает трансэпидермальную потерю воды.

Синтетический танин имеет существенные преимущества перед природными аналогами благодаря очистке действующего вещества от возможных примесей, точности дозирования, контролю качества на всех этапах производства и более длительному сроку годности. Благодаря высокому профилю безопасности они широко применяются у младенцев и детей. Системное действие у препарата отсутствует [9]. Кроме того, применение синтетического танина не приводит к таким отрицательным моментам, как окраска ванн, одежды и самой кожи при использовании [10].

В России синтетический танин доступен только в виде фенол сульфоната натрия, который выпускается под торговым названием Неотанин, представлен в трех формах: спрей, лосьон (суспензия), крем. Основными активными компонентами серии препаратов Неотанин являются синтетический танин и полидоканол. В форму лосьона, помимо синтетического танина и полидоканола, включен оксид цинка.

Активным компонентом серии препаратов Неотанин является полидоканол, который обладает противозудным действием. Противозудный эффект полидоканола развивается через 5–10 минут после нанесения на кожу, длительность действия составляет в среднем

3–4 часа. Полидоканол способен усиливать вяжущее, подсушивающее действие танина, способствует заживлению эрозий, обладает анестезирующим действием на кожу и слизистые, снижает чувствительность и проводимость чувствительных нервов.

Цели исследования серии препаратов Неотанин: 1) оценка эффективности и безопасности препаратов Неотанин спрея, лосьона (суспензии) и крема у пациентов с экзематозными дерматозами с учетом динамики изменений субъективных, объективных признаков, ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни); 2) оценка сроков разрешения клинических проявлений экзематозных дерматозов с использованием исследуемых препаратов серии Неотанин.

Материалы и методы

Клиническое исследование препаратов Неотанин спрея, лосьона (суспензии) и крема проводилось в 8 клинических центрах с июня 2017 г. по январь 2018 г.

Данное исследование было открытым несравнительным. В исследование было включено 68 пациентов обоего пола в возрасте от 1 месяца до 80 лет с экзематозными (спонгиозными) дерматозами, в стадии обострения с мокнутием, в том числе осложненные вторичной инфекцией (включая локализацию элементов на лице). В исследование были включены пациенты, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении: 28 мужчин (от 1 месяца до 80 лет) и 40 женщин (от 5 месяцев до 79 лет), среди которых 21 беременная (возраст от 20 до 40 лет). Диагностика дерматозов основывалась на комплексной оценке клинико-анамнестических и лабораторных данных.

Характеристика пациентов, включенных в исследование по нозологическим формам дерматозов (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (нозологическая форма дерматоза, абс. ч.)
Table 1. Characteristics of the patients included in the study (nosologic form of dermatosis, abs. num.)

Диагноз	Количество пациентов
Атопический дерматит	34
Экзема, в том числе микробная	23
Аллергический дерматит, в том числе контактный	8
Пеленочный дерматит	1
Почесуха Бенье	1
Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Хейли — Хейли	1
Итого	68

Давность заболевания у пациентов составила от 1 месяца до 79 лет.

Перед включением пациентов в исследование был изучен анамнез, демографические данные, сопутствующие заболевания, данные физикального обследования. При включении в исследование все больные предъявляли жалобы на зуд, жжение кожных покровов и бессонницу — 68 (100 %) пациентов (у детей первого года жизни отмечалось беспокойство и нарушение сна).

Схема назначения препарата включала два этапа: 1-й этап — на 1–5 дней назначался спрей или лосьон

(суспензия) Неотанин 3–4 раза в сутки — до полного подсушивания элементов; 2-м этапом назначался крем Неотанин 3 раза в сутки до исчезновения клинических проявлений дерматоза на коже. Длительность исследования составила от 5 до 14 дней, включала 5 визитов (для амбулаторных больных). По мере наступления ремиссии пациенты завершали участие в исследовании.

При каждом визите оценивались жалобы пациента и клиническая картина заболевания. Часть пациентов дополнительно получала сопутствующую терапию: энтеросорбенты, десенсибилизирующие средства, системные антигистаминные, наружно — эмоленды.

В ходе исследования не допускалось назначение топических и системных глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов, топических антигистаминных препаратов и антисептиков.

Оценка субъективных клинических признаков (жалобы пациента) проводилась по следующим показателям: патологические элементы на коже, зуд кожных покровов, жжение, бессонница.

Для оценки степени поражения кожных покровов использовались следующие объективные признаки воспаления: эритема, отек, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация, сухость кожи, трещины/эрозии.

Интенсивность каждого признака (субъективного и объективного) оценивалась по четырехуровневой шкале: 0 — отсутствие, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная.

Критериями эффективности исследуемого препарата являлись: динамика субъективных жалоб, объективная оценка состояния пациента (наличие и выраженность клинических симптомов), динамика ДИКЖ.

Для оценки эффективности терапии на первом этапе лечения — оценки уменьшения признаков экссудативного воспаления — использовались следующие критерии.

1. Выраженное улучшение: прекращение мокнутия, полное подсушивание элементов, уменьшение гиперемии и зуда.

2. Улучшение: частичное подсушивание старых элементов, уменьшение зуда.

3. Состояние без перемен: отсутствие изменений кожных покровов.

4. Ухудшение: усиление мокнутия, появление зуда, болезненности кожных покровов.

Для оценки эффективности терапии на втором этапе лечения использовались следующие критерии.

1. Выраженное улучшение: разрешение старых элементов, отсутствие зуда и болезненности кожных покровов.

2. Улучшение: неполное разрешение старых элементов, отсутствие зуда и болезненности кожных покровов.

3. Состояние без перемен: отсутствие изменений кожных покровов.

4. Ухудшение: ухудшение клинической картины, появление зуда, болезненности кожных покровов.

Результаты и обсуждение

Пациенты за время исследования отметили хорошую эффективность и переносимость наружных препаратов: спрея, лосьона (суспензии) и крема Неотанин.

Неотанин продемонстрировал выраженный противозудный эффект (рис. 4). Через 3 дня применения

препарата интенсивность зуда снизилась на 37,5 % у всех пациентов, на 75 % — через неделю применения препарата. На 10-й день применения Неотанина интенсивность зуда снизилась на 80 %.

Время прекращения зуда после нанесения от 3 до 15 минут (в среднем 5 минут). Длительность противозудного действия после нанесения составила от 1 до 6 часов (в среднем 3 часа).

Неотанин достоверно снижал выраженность эритемы (гиперемии) и отежности кожных покровов (рис. 5). Регресс эритемы отмечался у 79 % пациентов на 3-й день лечения. Через неделю от начала лечения эритема уже отсутствовала у 91 % пациентов. Выраженность отека уменьшилась у 86 % пациентов на 3-й день лечения. Через неделю применения отежность отсутствовала у 92 % пациентов. Через 2 недели у 100 % пациентов отсутствовали симптомы эритемы и отежности.

Полученные данные свидетельствуют, что препараты серии Неотанин достоверно снижали проявления воспалительной экссудации (рис. 6). Выраженное мокнутие прекратилось у 88 % пациентов на 3-й день применения Неотанина. Через неделю применения мокнутие отсутствовало у всех пациентов.

Применение препарата Неотанин достоверно уменьшало площадь поражения (воспаления кожи) (рис. 7). Площадь воспалительных изменений кожи уменьшалась через неделю на 43 % у 66 пациентов, к концу лечения — на 71 % от первоначального размера у 41 пациента, продолжавшего терапию до 5-го визита.

Для оценки состояния качества жизни всех пациентов, включенных в исследование, использовали Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ). Данный индекс применяется дерматологами для оценки степени негативного воздействия кожного заболевания на разные аспекты жизни пациента, характеризующие качество его жизни в целом. В среднем этот показатель до лечения составил 18. К окончанию терапии он снизился до 7. Так, если до начала терапии заболевание существенно ограничивало пациентов в повседневной деятельности, то к последнему визиту абсолютное большинство больных указало на незначительное влияние состояния кожи на полноценность жизнедеятельности.

Оценка эффективности терапии Неотанином производилась по динамике уменьшения признаков экссудативного воспаления (оценка первого этапа лечения,

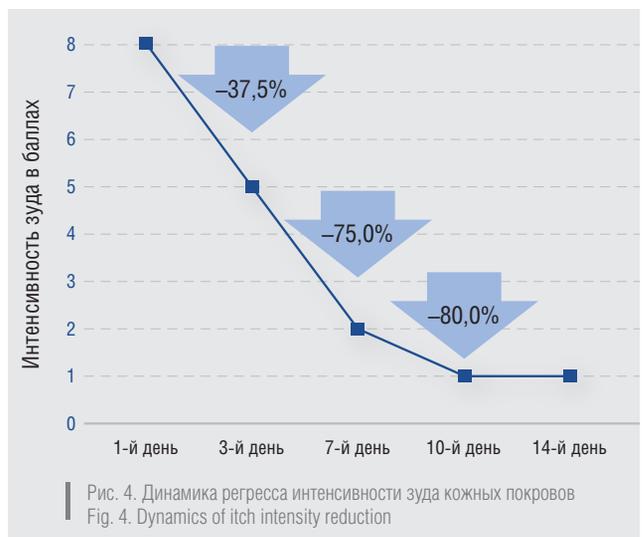


Рис. 4. Динамика регресса интенсивности зуда кожных покровов
Fig. 4. Dynamics of itch intensity reduction

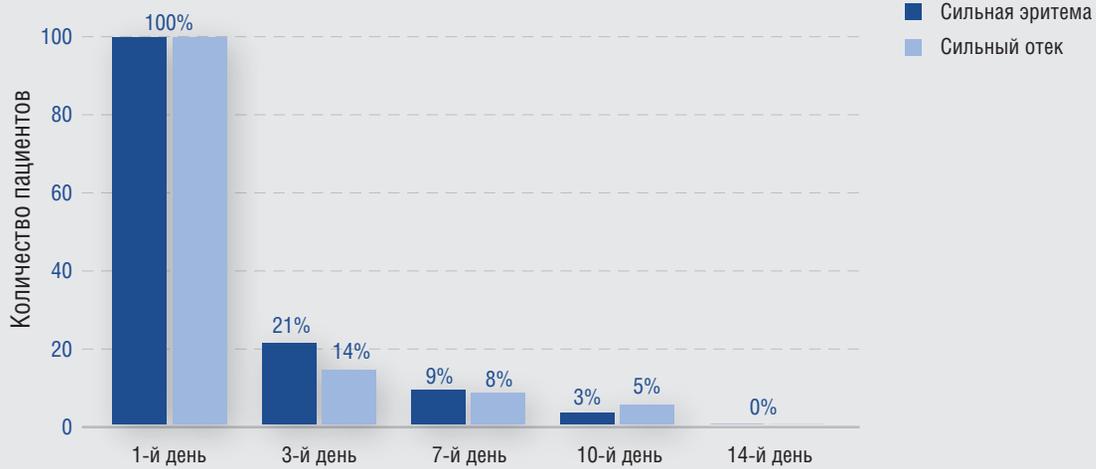


Рис. 5. Динамика регресса эритемы и отечности кожных покровов (% пациентов, сутки)
Fig. 5. Dynamics of skin erythema and edema regression (% of patients, 24 hours)

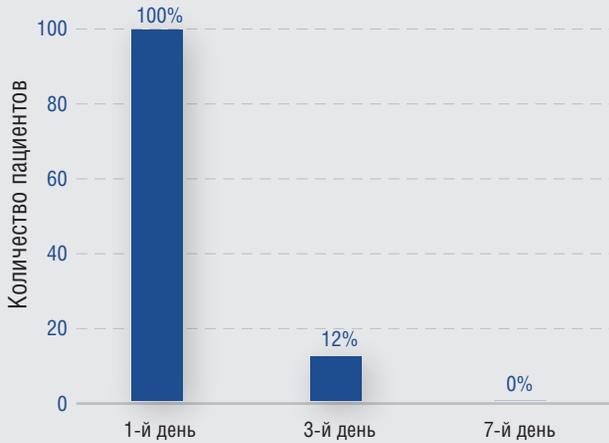


Рис. 6. Динамика регресса мокнутия (% пациентов, сутки)
Fig. 6. Dynamics of skin vesicle regression (% of patients, 24 hours)

рис. 8). У 82 % пациентов с экзематозными дерматозами наблюдалось выраженное улучшение и улучшение состояния кожных покровов, у 18 % пациентов — состояние без перемен или ухудшение.

На фоне проведенной терапии препаратами Неотанин спрей или лосьон (суспензия) и крем для наружного применения получены следующие данные по оценке эффективности терапии на втором этапе лечения (табл. 2).

На 3-й день от начала лечения выраженное улучшение (разрешение старых элементов, отсутствие зуда и болезненности кожных покровов) отмечалось у 14,7 % пациентов, улучшение (неполное разрешение старых элементов, отсутствие зуда) — у 67,6 % пациентов. На 7-й день от начала лечения (± 2 дня) выраженное улучшение отмечалось у 40,3 % пациентов, улучшение — у 41,8 % пациентов. На 10-й день от начала лечения (± 2 дня) выраженное улучшение отмечалось у 35,3 % пациентов, улучшение — у 52,9 % пациентов. На 14-й день от начала лечения (± 2 дня) выраженное улучшение отмечалось у 55,3 % пациентов, улучшение — у 42,1 % пациентов.

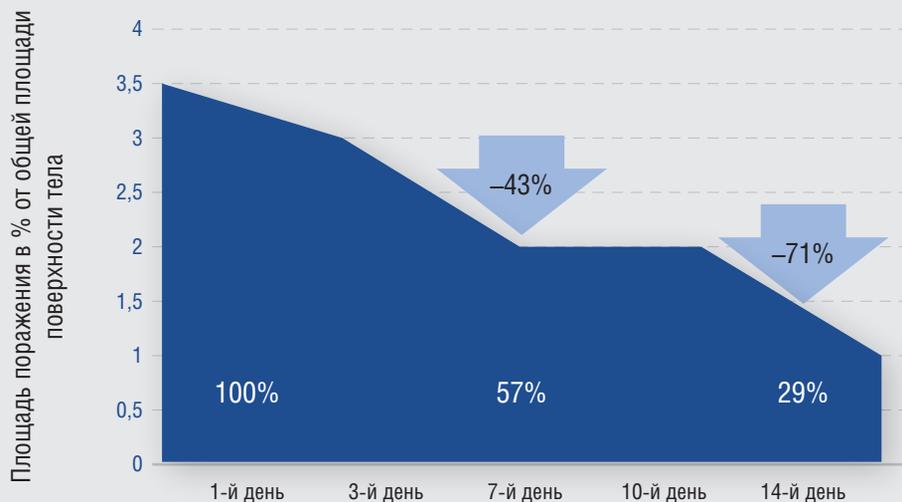


Рис. 7. Динамика уменьшения площади поражения (воспаления) кожи
Fig. 7. Dynamics of a decrease in the surface area of skin lesions (inflammation)



Таблица 2. Оценка эффективности терапии (2-го этапа лечения)
Table 2. Evaluation of the therapy efficacy (2 stages of treatment)

Оценка	Визиты			
	2	3	4	5
Выраженное улучшение	14,7	40,3	35,3	55,3
Улучшение	67,6	41,8	52,9	42,1
Состояние без перемен	16,2	11,9	5,9	2,6
Ухудшение	1,5	6,0	5,9	0
Всего	100	100	100	100

До лечения / Before treatment



Через 5 дней / 5 days following the beginning of treatment



Рис. 9. Фото клинического случая (Заславский Д. В., Туленкова Е. С.) Пациент 5 месяцев. Диагноз: Атопический дерматит. Младенческая стадия, тяжелое течение. Местно: Неотанин спрей + крем
Fig. 9. The photo of a clinical case (Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S.) 5-month-old patient. Diagnosis: atopic dermatitis. Infant stage, severe disease course. Locally: Neotanin spray + Neotanin cream

До лечения / Before treatment



Через 5 дней / 5 days following the beginning of treatment



Рис. 10. Фото клинического случая (Заславский Д. В., Туленкова Е. С.) Пациент 6 лет. Диагноз: Атопический дерматит. Распространенная форма, тяжелое течение, осложненное искусственным дерматитом.
Местно: Неотанин лосьон 3 раза в день + крем (9 дней)
Fig. 10. The photo of a clinical case (Zaslavsky D. V., Tulenkova E. S.) 6-year-old patient. Diagnosis: atopic dermatitis. Widely-distributed form, severe disease course, complicated with dermatitis artificialis.
Locally: Neotanin lotion 3 times per day + Neotanin cream (9 days)

До лечения / Before treatment



Через 15 дней / 15 days following the beginning of treatment



Рис. 11. Фото клинического случая (Кондратьева Ю. С.)
 Пациентка 19 лет. Диагноз: Микробная экзема лица, средняя степень тяжести, стадия мокнутия. Местно: Неотанин спрей + крем (15 дней)
 Fig. 11. The photo of a clinical case (Kondratieva Yu. S.)
 19-year-old patient. Diagnosis: microbial facial eczema, mild disease course, oozing lesion stage. Locally: Neotanin spray + Neotanin cream (15 days)

До лечения / Before treatment



Через 5 дней / 5 days following the beginning of treatment



Рис. 12. Фото клинического случая (Тамразова О. Б.)
 Пациент 1 год. Диагноз: Микробная экзема. Токсидермия. Местно: Неотанин спрей
 Fig. 12. The photo of a clinical case (Tamrazova O. B.)
 1-year-old patient. Diagnosis: microbial eczema. Drug eruption. Locally: Neotanin spray

У пациентов, принимавших участие в исследовании, не было зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления тяжелой степени, представляющего угрозу жизни, вызвавшего постоянную или значительную утрату трудоспособности, необходимость госпитализации либо потребовавшего интенсивной неотложной терапии.

Было зарегистрировано 1 несерьезное нежелательное явление средней степени тяжести, потребовавшее отмены препарата: у пациентки с экземой кистей средней степени тяжести при первом нанесении препарата было отмечено жжение кожи, несмотря на которое, лечение было продолжено. На 10-й день лечения пациентка прекратила участие в исследовании из-за усиления жжения, зуда, отека и эритемы; после нанесения топи-

ческих ГКС и приема антигистаминного препарата все симптомы купировались. У двух пациенток при переходе со спрея на крем было зарегистрировано усиление зуда и гиперемии, при возврате в терапию спрея в дополнение к крему Неотанин все симптомы купировались, пациентки завершили исследование по протоколу.

Выводы

Проведенное клиническое исследование подтверждает эффективность и безопасность спрея, лосьона (суспензии) и крема Неотанин в терапии пациентов, страдающих экзематозными дерматозами, и позволяет рекомендовать данные препараты у пациентов разных возрастов (с рождения), в том числе у беременных, с различными клиническими проявлениями заболеваний.

1. Препараты Неотанин высокоэффективны в острую и подострую стадию воспалительного процесса в качестве противозудного средства. Через неделю применения выраженность зуда уменьшилась на 75 %. Зуд купировался в течение 5 минут после нанесения препаратов, противозудный эффект длился в среднем 3–4 часа.

2. Неотанин показал выраженное регенерирующее действие, что проявлялось быстрым восстановлением целостности кожных покровов. Уже на 3-й день выраженные эскориации отсутствовали у 85 % пациентов.

3. Неотанин продемонстрировал выраженное противовоспалительное действие. Так, через неделю применения симптомы эритемы и отечности регрессировали у 92 % пациентов, достоверно уменьшились проявления воспалительной эксудации, уже через неделю мокнутие отсутствовало у 100 % пациентов.

4. Площадь поражения (воспаления) кожи уменьшилась на 71 % через 2 недели применения препарата.

5. Лекарственные формы Неотанина позволяют дифференцированно назначать его в зависимости от стадии воспалительного процесса в коже: в стадии обострения с мокнутием — спрей и лосьон (суспензия), при остром или подостром воспалении без мокнутия — крем.

6. Отсутствие серьезных нежелательных эффектов у пациентов за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности данного препарата.

Заключение

Таким образом, Неотанин спрей, лосьон (суспензия) и крем для наружного применения показали высокую эффективность у пациентов с экзематозными дерматозами, в том числе с мокнутием и вторичным инфицированием. ■

Литература/References

1. Павлов С. Т. Учебник кожных и венерических болезней. Москва: Медицина, 1969:464. [Pavlov S. T. Textbook of skin and venereal diseases. Moscow: 1969:464. (In Russ.)]
2. Самцов А. В., Барбинов В. В. Дерматовенерология. Учебник. Санкт-Петербург: Спецлит, 2008:351. [Samzov A. V., Barbinov V. V. Dermatovenereology. Textbook. Saint Petersburg, 2008:351. (In Russ.)]
3. Дарье Ж. Основы дерматологии. Москва; Ленинград: Государственное издательство: 1930:1068. [Darier J. Precis de dermatologie. Moscow; Saint Petersburg, 1930:1068. (In Russ.)]
4. Гебра Ф. Руководство к изучению болезней кожи. Санкт-Петербург: Издание О. И. Бакста: 1876:781. [Hebra F. A guide to the study of skin diseases. Saint Petersburg: The edition of O. I. Bakst: 1876:781. (In Russ.)]
5. Sulzberger M. B., Goodman J. The Relative Importance of Specific Skin Hypersensitivity in Adult Atopic Dermatitis. J.A.M.A. 1936;106:1000.
6. Malcolm M. Diseases of the Skin. An Outline of the Principles and Practice of Dermatology. London: Cassell and Company, 1903:642.
7. Sigurdsson V. et al. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and P-selectin on endothelium in situ in patients with erythroderma, mycosis fungoides and atopic dermatitis. J Cutan Pathol. 2000;27(3):436–440.
8. Fierro M. T. et al. Expression pattern of chemokine receptors and chemokine release in inflammatory erythroderma and Sezary syndrome. Dermatology. 2006;213(2):284–292.
9. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee P. McKee's Pathology of the Skin, 4rd ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2011:1096.
10. Haslam E. et al. Astringency and polyphenol protein interactions. In: Romeo JT, ed. Phytochemicals in human health protection, nutrition, and plant defense. 1999:289–319.
11. Fölster-Holst, Eva Latussek. Synthetic Tannins in Dermatology — A Therapeutic Option in a Variety of Pediatric Dermatoses. Pediatric Dermatology. 2007;24(3):296–301.
12. Puschmann M., Matthies C. Synthetischer Gerbstoff im antipruriginösen und lokalanästhetischen Wirksamkeitstest. Kinderarzt. 1985;16:715–717.
13. Wiedow O. et al. The effect of tamol on human mast cell chymase and plasmin. Skin Pharmacol. 1997;10:90–96.
14. Mrowietz U. et al. Selective inactivation of human neutrophil elastase by synthetic tannin. J Invest Dermatol. 1991;97:529–533.
15. Fölster-Holst R. Indications for tannin therapy in dermatology. European Society for Pediatric Dermatology 8th Congress. Budapest, 2005:31–32.
16. Mrowietz U., Keine P., Wiedow O. Lokalthherapie mit synthetischem Gerbstoff — Erfahrungen mit einer neuen Anwendungsform. Dt Dermatol. 1995;43:563–569.

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

Елена Сергеевна Туленкова — врач отделения кожных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Константин Николаевич Монахов — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наталья Александровна Холодилова — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юлия Сергеевна Кондратьева — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии Алтайского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Ольга Борисовна Тамразова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии МИ ФПК МР Российского университета дружбы народов

Ольга Борисовна Немчанинова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Магомед Охабович Гулиев — к.м.н., заведующий курсом дерматовенерологии, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова

Ирена Леонидовна Шливко* — д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Приволжского исследовательского медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irshlivko@gmail.com

Ирина Евгеньевна Торшина — д.м.н., заведующая кафедрой дерматовенерологии, косметологии и ДПО Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Denis V. Zaslavsky — Dr. Sci. (Medicine), Professor, Professor of the Department of a Dermatovenereology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: venerology@gmail.com

Elena S. Tulenkova — Doctor of the Department of Dermatology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Konstantin N. Monakhov — Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of a Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Natal'ya A. Kholodilova — Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of a Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Yuliya S. Kondratieva — Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of a Dermatovenereology and Cosmetology and Immunology, Altai Medical State University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: julia_jsk@mail.ru

Ol'ga B. Tamrazova — Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of a Dermatovenereology, People's Friendship University of Russia

Ol'ga B. Nemchaninova — Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of a Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Magomed O. Guliev — Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department, Associate Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Kabardino-Balkarian State University

Irena L. Shlivko* — Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Irina E. Torshina — Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Chair Dermatovenereology, Cosmetology and Additional Vocational Education, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76>

Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии

Бакулев А. Л.^{1,*}, Фитилева Т. В.², Новодережкина Е. А.², Гиллотю И.³, Тиан Х.⁴, Ховэ Т.⁵, Петри Г.⁶

¹ Саратовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 410028, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Провиантская, д. 22

² ООО «Новартис Фарма»

125315, Российская Федерация, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, стр. 3

³ Новартис Фарма АГ

4056, Швейцария, г. Базель, Фабрикштрассе, д. 2

⁴ Новартис Фармасьютикалс Корпорейшн

07936, США, штат Нью-Джерси, г. Восточный Ганновер, пл. Здоровья, д. 1

⁵ Компания «ГФК» (GfK)

E14 5AB, Великобритания, г. Лондон, пл. Канады, д. 25

⁶ Компания «Data Pyxis Ltd.»

AL1 1NS, Великобритания, графство Хартфордшир, г. Сент-Олбанс, пр. Артура, д. 13

Цель: Установить демографические и клинические характеристики псориаза, коморбидных ему состояний и подходы к лечению российских пациентов, которым была показана терапия системными препаратами; оценить влияние данного дерматоза на качество жизни и работоспособность пациентов, а также оценить степень согласованности оценок о тяжести заболевания, жалоб/объективных проявлений и удовлетворенности лечением псориаза между пациентами и дерматологами.

Методы. Использовались данные, полученные в Глобальной программе сбора доказательных данных в условиях повседневной клинической практики Growth from Knowledge (GfK) Disease ATLAS, проводившейся в девяти странах. В работе представлены результаты только по российской выборке. В исследовании участвовали пациенты со среднетяжелым или тяжелым псориазом, которые получали системную терапию по поводу данного заболевания. В рамках наблюдательной программы ATLAS специалисты регистрировали данные о пациентах, их заболевании и проводимом лечении в специально разработанных формах. Больные псориазом, участвовавшие в исследовании, самостоятельно отвечали на вопросы о своем заболевании. Дерматологами оценивались тяжесть псориаза, имеющиеся жалобы, коморбидности и проводимое лечение, в то время как пациенты заполняли опросники по оценке качества жизни и работоспособности (дерматологический индекс качества жизни [Dermatology Life Quality Index, DLQI] и опросник производительности труда и повседневной активности [Work Productivity and Activity Impairment, WPAI] соответственно).

Конкордантность оценок пациентов и дерматологов оценивалась по каппа-коэффициенту Коэна.

Результаты: Всего в программе ATLAS в мире участвовали 3821 пациент, из которых 300 были российскими. Среднее время с момента постановки диагноза псориаза составило 9,9 года. 51 % пациентов предъявляли жалобы на зуд в очагах поражения. Псориатический артрит зарегистрирован в 19 % случаев. Среди коморбидностей наиболее часто регистрировали тревожность либо депрессия (11 % соответственно). Доля пациентов с зудом и сопутствующими коморбидными состояниями увеличивалась по мере нарастания тяжести псориаза. Заболевание отрицательно сказывалось на качестве жизни пациентов (среднее значение DLQI 7,1) и работоспособности (снижение работоспособности составило 33,2 %), причем данные показатели ухудшались по мере нарастания тяжести заболевания. Несмотря на доминирование среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у участников исследования, 60 % пациентов получали только терапию топическими лекарственными средствами. Установленная степень конкордантности между пациентами и дерматологами по оценке тяжести псориаза и общей удовлетворенности достигнутыми результатами проводимой терапии была низкой.

Вывод. Несмотря на проводимую терапию системными препаратами, качество жизни пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом оставалась сниженной. Согласованность представлений об успешности результатов лечения данного дерматоза между пациентами и дерматологами была низкой.

Ключевые слова: псориаз, качество жизни, исследование в реальной клинической практике, терапевтические подходы

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

Для цитирования: Бакулев А. Л., Фитилева Т. В., Новодережкина Е. А., Гиллотю И., Тиан Х., Ховэ Т., Петри Г. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии. Результаты опроса пациентов и врачей, проведенного в медицинских организациях в России. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):67–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76>



Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues

Andrey L. Bakulev^{1,*}, Tat'yana V. Fitileva², Evgeniya A. Novodezherkina², Isabel Gilloteau³, Haijun Tian⁴, Tanya Howe⁵, Guilhem Pietri⁶

¹ Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Provyantskaya str., 22, Saratov, 410028, Russian Federation

² Novartis Pharma LLC
Leningradskiy prospekt, 72, bldg 3, Moscow, 125315, Russian Federation

³ Novartis Pharma AG
Fabrikshtrasse, 2, Basel, 4056, Switzerland

⁴ Novartis Pharmaceuticals Co.
Health Plaza, 1, East Hannover, 07936, New Jersey, United States of America

⁵ GfK Company
Canada Square, 25, London, E14 5AB, United Kingdom

⁶ Data Pyxis Ltd
Arthur Avenue, 13, St. Albans, AL1 1NS, Hertfordshire, United Kingdom

Aim. This study sets out to establish the demographic and clinical features of psoriasis and its co-morbidities; to describe approaches to treating patients in Russia, to whom the systemic therapy of drugs has been recommended; to assess the effects of this dermatosis on the patients' quality of life and work productivity; to assess the degree of consistency between dermatologists' and patients' estimates concerning the severity of the disease, complaints/objective manifestations and treatment satisfaction.

Methods. Data from the GfK Disease Atlas was used. This ATLAS was filed within a global programme Growth from Knowledge that collected reliable data in the context of everyday clinical practice in 9 countries. The paper presents the results solely for the Russian sample. The study involved patients with moderate or severe psoriasis who were receiving systemic therapy for this disease.

Using specially developed forms, ATLAS specialists registered data about patients, their disease and received treatment. The patients affected by psoriasis, who participated in the study, were questioned about their disease. Dermatologists assessed the severity of psoriasis, the patients' complaints, co-morbidities and received treatment. The patients completed questionnaires aimed at assessing the quality of their life [Dermatology Life Quality Index, DLQI] and their work productivity [Work Productivity and Activity Impairment, WPAI].

The concordance between the patients' and the dermatologists' estimates was assessed using Cohen's kappa coefficient.

Results. Overall, 3,821 patients participated in the ATLAS programme, out of whom 300 patients were Russians. The average time since psoriasis diagnosis amounted to 9.9 years. 51 % of the patients complained about itching in the lesion areas. Psoriatic arthritis was registered in 19 % of the cases. Among co-morbidities, anxiety or depression was most often recorded (11 %, respectively). The proportion of patients with pruritus and related comorbid conditions increased with psoriasis severity. The disease negatively affected the quality of patients' life (the average value of DLQI was 7.1) and their work productivity (a decrease in the work productivity reached 33.2 %), with these indicators deteriorating with psoriasis severity. Despite the dominance of moderate and severe psoriasis forms among the participants, 60 % of the patients received therapy only with topical medications. The concordance rate between the patients and the dermatologists concerning the estimation of psoriasis severity and treatment satisfaction was low.

Conclusion. Despite the therapy with systemic drugs, the patients' quality of life affected by severe or moderate psoriasis forms remained low. The consistency between the views on the treatment success between the patients and the dermatologists was low.

Keywords: psoriasis, quality of life, real clinical practice study, therapeutic approaches

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

For citation: Bakulev A. L., Fitileva T. V., Novoderezhkina E. A., Gilloteau I., Tian H., Howe T., Pietri G. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):67–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-67-76>

■ Псориаз — хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата. Псориаз часто сопровождается развитием коморбидностей, что дополнительно увеличивает неблагоприятное влияние заболевания на качество жизни пациентов, страдающих данным дерматозом.

Распространенность псориаза в общей популяции по всему миру составляет от 2 до 3 %. В различных странах эти показатели варьируются от 0,09 до 11,4 % в зависимости от возраста пациентов, региона проживания и генетических факторов. В Европе псориазом страдают примерно 14 миллионов человек [1–5]. На долю хронического бляшечного псориаза приходится более 90 % общего числа случаев [6]. Примерно у трети пациентов заболевание характеризуется рецидивирующим течением, от средней тяжести до тяжелого. Хотя причины псориаза не до конца ясны, общепризнанными факторами риска являются, в частности, семейный анамнез и такие внешние воздействия, как, в частности, курение, стресс, ожирение и употребление алкоголя [7].

В последние годы зуд при псориазе стал встречаться значительно чаще, чем раньше, и регистрируется у 60–85 % пациентов [8, 9]. При этом большинство лиц, страдающих данным дерматозом, отмечают, что зуд ухудшает качество их жизни, нарушает сон и работоспособность [10].

В настоящее время считается общепризнанным, что псориаз является не только заболеванием кожи. У трети пациентов с данной патологией развивается псориазический артрит. Кроме того, различные коморбидные состояния (болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и ожирение) ассоциированы с псориазом и являются результатом системного иммунного воспалительного процесса в организме [11, 12]. Помимо влияния на физическое состояние больных, псориаз серьезно нарушает психологическое благополучие пациентов, у которых часто диагностируется тревожность и депрессия [13]. Эти коморбидности ограничивают возможности физической активности пациентов в повседневных условиях [14].

Зуд, шелушение и боль в суставах снижают качество жизни пациентов, что наряду с финансовыми и психосоциальными последствиями нарушает самооценку, способствует стигматизации, ощущениям гнева, стеснительности и стыду, о чем говорят данные Национального фонда псориаза (National Psoriasis Foundation) [15].

В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении псориаза у больных, что связано с появлением генно-инженерных биологических препаратов. Европейский консенсус по определению задач терапии позволил выработать фундамент для оптимизации лечения псориаза путем стандартизации терапевтических решений на основании конечных точек и объективных параметров, оцениваемых на протяжении определенных

периодов времени [16, 17]. В настоящее время Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом схожи с аналогичными руководствами, действующими в других странах. Ими предусмотрено, что для лечения пациентов с данным дерматозом в зависимости от тяжести и распространенности заболевания могут использоваться разнообразные средства и методы лечения. Как правило, при легких формах заболевания применяют топические препараты. Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм дерматоза используют фототерапия, системные лекарственные препараты (метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды). Генно-инженерные биологические препараты применяют как после неэффективности другой терапии, так и при тяжелом течении дерматоза у больных [18].

Целью данного исследования являлось описание демографических, клинических характеристик, коморбидностей и подходов к лечению российских пациентов с псориазом, у которых имелись показания к назначению системной терапии, а также оценка влияния псориаза на качество жизни и работоспособность пациентов. Кроме того, проводилась оценка согласованности мнений пациентов и дерматологов о тяжести, жалобах / объективных признаках и удовлетворенности результатами терапии псориаза.

Материал и методы исследования

Источники данных. Глобальная программа сбора доказательных данных в условиях реальной практики (Growth from Knowledge (GfK) Disease ATLAS) представляла собой объединенный ретроспективный опрос по методу «поперечных срезов», проводимый с участием 524 дерматологов и 3821 пациента в девяти странах (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Россия, Южная Корея, Бразилия и Мексика) с сентября 2015-го по январь 2016 года.

Врачи-дерматологи, принимавшие участие в исследовании, должны были иметь опыт практической работы по специальности от трех лет и более; заниматься лечением и динамическим наблюдением не менее 10 пациентов с псориазом в месяц. Пациенты, которым была показана системная терапия, определялись на основании наличия в настоящее время или когда-либо в анамнезе среднетяжелого или тяжелого псориаза согласно оценкам дерматологов, которые на момент опроса получали какую-либо системную и (или) топическую терапию по поводу заболевания. Специалисты-дерматологи заполняли специально разработанные формы онлайн на основании имевшейся у них медицинской документации о наблюдавшихся пациентах. Больные псориазом, участвовавшие в исследовании, самостоятельно отвечали на вопросы о своем заболевании в письменной форме во время визита к специалисту.

В данной публикации представлен субанализ данных из выборки участников исследования в российских центрах, принимавших участие в данном протоколе. В данном исследовании принимали в России принимали участие 50 врачей-дерматовенерологов, в том числе 23 специалиста — в Приволжском федеральном округе; 9 (18%) — в Сибирском; 9 (18%) — в Южном; 7 (14%) — в г. Москве; 1 (2%) — в Северо-Западном федеральном округе; 1 (2%) — в Северо-Кавказском федеральном округе.

Оцениваемые параметры. Демографические характеристики и характеристики заболевания. Данные, регистрируемые в этом опросе, включали: демографические параметры (возраст, пол); профиль заболевания (длительность и тяжесть заболевания); процент пораженной площади поверхности тела (BSA); общую оценку врача/исследователя (индексы PGA/IGA); анамнез заболевания (режимы лечения в прошлом и в настоящее время); текущую симптоматику (например, зуд, шелушение); наличие псориатического артрита и коморбидных состояний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, а также тревожность или депрессию).

Тяжесть псориаза оценивалась на основании абсолютных значений по шкале PASI (Psoriasis Area and Severity Index — индекс тяжести и распространенности псориаза), отмечаемых дерматологом, с разделением на следующие категории: полное или практически полное отсутствие изменений ($PASI \leq 5$), легкая форма ($5 < PASI \leq 10$), средняя тяжесть ($10 < PASI \leq 20$) и тяжелая форма ($PASI > 20$). Поскольку системная терапия показана как при средней тяжести, так и при тяжелых формах псориаза, такие пациенты при проведении анализа были объединены в общую категорию «средней тяжести и тяжелых форм» ($PASI > 10$).

Качество жизни и работоспособность. Качество жизни оценивалось на основании подсчета индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологического индекса качества жизни) [19]. Он представляет собой инструмент оценки медицинских аспектов качества жизни, специфичный для дерматологических заболеваний. Нарушения работоспособности и повседневной деятельности, связанные с псориазом, оценивались с помощью опросника производительности труда и повседневной активности WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) [20], который позволяет оценить общее снижение работоспособности, пропущенное время работы, время сниженной трудоспособности при фактическом присутствии на работе, а также нарушение активности за предшествующие семь дней. Утрата работоспособности оценивалась на основании совокупности как пропущенного времени работы, так и времени нарушенной трудоспособности при фактическом присутствии на работе. Пациенты, сообщившие, что «на данный момент нетрудоустроены», предоставляли данные лишь по домену, отражающему падение активности. *Конкордантность, или согласованность, оценок между пациентами и дерматологами.* Данные определялись как предоставление пациентом и дерматологом идентичных ответов на один и тот же вопрос, что оценивалось по следующим вопросам, задаваемым как пациентам, так и дерматологам:

— тяжесть псориаза по шкале IGA/PGA из 5 баллов (полное / практически полное отсутствие изменений [1 или 2], легкая степень [3], средняя тяжесть или тяжелая степень [4 или 5]);

— наличие или отсутствие симптоматики (шелушения, зуда; боли в суставах, трещин на коже, ощущений жжения, онихолизиса, иных деформации ногтей);

— степень зуда по шкале от 1 балла (практически полное отсутствие) до 10 баллов (настолько выраженный зуд в коже, насколько только можно себе представить);

— удовлетворенность общим достигнутым контролем над течением псориаза по шкале от 1 балла (полное отсутствие удовлетворенности) до 7 баллов (полная удовлетворенность).

Статистический анализ. Была выполнена описательная статистика по демографическим характеристикам пациентов (возрасту, полу), по характеристикам псориаза (тяжесть, симптоматика, длительность заболевания, анамнез, коморбидности и параметры, отмечаемым самими пациентами (DLQI и WPAI), как по всей выборке пациентов, так и в зависимости от тяжести псориаза (полное или практически полное отсутствие заболеваний, легкая степень, средняя тяжесть и тяжелая степень, а также по шкале PASI). Кроме того, были представлены значения DLQI и WPAI в зависимости от наличия псориатического артрита и имевшихся коморбидностей (сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, а также тревожности или депрессии). Для оценки конкордантности между пациентами и дерматологами по вопросам тяжести заболевания, имевшихся жалоб и объективных признаков, а также общей удовлетворенности достигнутым контролем заболевания проводился расчет каппа-коэффициента Коэна. Значения коэффициента каппа (κ) составляли от <0 (отсутствие соответствия/конкордантности) до 1 (полное соответствие / конкордантность) [21]. Уровень конкордантности, основанный на значениях κ , определялся следующим образом: отсутствует ($\kappa \leq 0$), от отсутствующей до слабой (0,01–0,20), низкий (0,21–0,40), умеренный (0,41–0,60), значимый (0,61–0,80) и практически полный ($>0,8$). Все статистические анализы выполнялись с использованием программного обеспечения SPSS® Statistics в версии 22.0 (IBM Corp, США) и R (<https://www.r-project.org/>).

Результаты и их обсуждение

Демографические характеристики и характеристики заболевания. Из общего числа 3821 включенный в исследование пациент, которым была показана системная терапия, 300 человек были включены в России. Из них 53 % были мужчинами. Средний возраст пациентов с псориазом составил 43,6 года (стандартное отклонение [CO] равнялось 14,3) а среднее время с момента постановки диагноза псориаза составило 9,9 года (CO = 11,2) (табл. 1). Тяжесть псориаза на момент проведения опроса варьировалась от отсутствия изменений до тяжелой формы, несмотря на проводимую терапию, а среднее абсолютное значение PASI составляло 9,0 (CO = 7,6). Пациенты с тяжелым псориазом были старше и с большей длительностью заболевания по сравнению с пациентами, у которых течение псориаза было легким. Число пациентов с полным / практически полным отсутствием псориатических высыпаний, легким или среднетяжелым псориазом было выше в молодом и среднем возрасте (<45 лет), в то время как тяжелый псориаз был более распространен у пациентов старше 45 лет. У большинства пациентов (67 %) на момент включения в исследование имелся псориаз как на открытых, так и на закрытых участках кожи; у 43 % пациентов — проявления псориаза лица, волосистой части головы и гениталий.

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики заболевания в зависимости от тяжести псориаза на момент проведения опроса
Table 1. Demographic and disease characteristics depending on the severity of psoriasis at the time of the survey

	Полное / практически полное отсутствие изменений	Легкая форма	Средняя тяжесть	Средняя тяжесть и тяжелые формы	Тяжелая форма	Всего
Пациенты, n (%)	111 (37)	84 (28)	76 (25)	105 (35)	29 (10)	300 (100)
Возраст, средний ± CO	41,5 ± 14,6	42,7 ± 13,1	44,6 ± 14,8	46,6 ± 14,6	52,1 ± 12,6	43,6 ± 14,3
18–35 лет, %	39	32	37	29	7	33
36–44 года, %	16	24	11	13	21	17
45–54 года, %	22	21	20	23	31	22
55–64 года, %	19	18	24	25	28	21
65+ лет, %	5	5	9	10	14	7
Пол, мужской, n (%)	55 (50)	48 (57)	40 (53)	57 (54)	17 (59)	160 (53)
Длительность заболевания, средняя ± CO, лет	8,5 ± 9,6	9,9 ± 11,6	8,9 ± 10,4	11,4 ± 12,4	18,0 ± 14,8	9,9 ± 11,2
Абсолютное значение PASI, среднее ± CO	2,3 ± 1,4	7,4 ± 1,5	13,7 ± 2,7	17,2 ± 6,8	26,3 ± 5,6	9,0 ± 7,6
Коморбидности (%):						
ССЗ, ожирение или СД2	8 (7)	5 (6)	3 (4)	11 (10)	8 (28)	24 (8)
псориатический артрит	11 (10)	22 (26)	8 (11)	24 (23)	16 (55)	57 (19)
тревожность или депрессия	6 (5)	11 (13)	10 (13)	16 (15)	6 (21)	33 (11)
Локализация бляшек, n (%):						
как на видимых, так и на невидимых участках тела**						194 (67)
только на невидимых участках тела						96 (33)
как в чувствительных, так и в нечувствительных областях тела**						125 (43)
только в нечувствительных областях тела						165 (57)

* Случаи средней тяжести и тяжелые случаи были объединены в категорию «Средняя тяжесть и тяжелые формы».

** Открытые участки определялись как участки тела, не покрытые одеждой (волосистая часть головы, лицо, тыльная поверхность кистей, ладони, пальцы, ногти) и, таким образом, видимые для окружающих; чувствительные участки тела определялись как участки тела, кожа в которых тоньше и отличается более высокой чувствительностью к лечению (гениталии, волосистая часть головы, лицо). Согласно определениям Psoriasis Association [22] и данным, полученным в опросе.

ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания; DLQI = дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index); PASI = индекс тяжести и распространенности псориаза (Psoriasis Area and Severity Index); CO = стандартное отклонение; СД2 = сахарный диабет типа 2.

* Moderate and severe psoriasis cases were combined into the category "Moderate and severe psoriasis forms".

** Open areas were defined as parts of the body not covered with clothing (scalp, face, back surface of the hands, palms, fingers, nails) and thus visible to others; sensitive areas of the body were defined as body parts, whose skin is thinner and more sensitive to treatment (genitals, scalp, face). According to the definitions of the Psoriasis Association [22] and the data obtained in the survey.

ССЗ = cardiovascular disease; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; CO = standard deviation; СД2 = diabetes mellitus type 2.

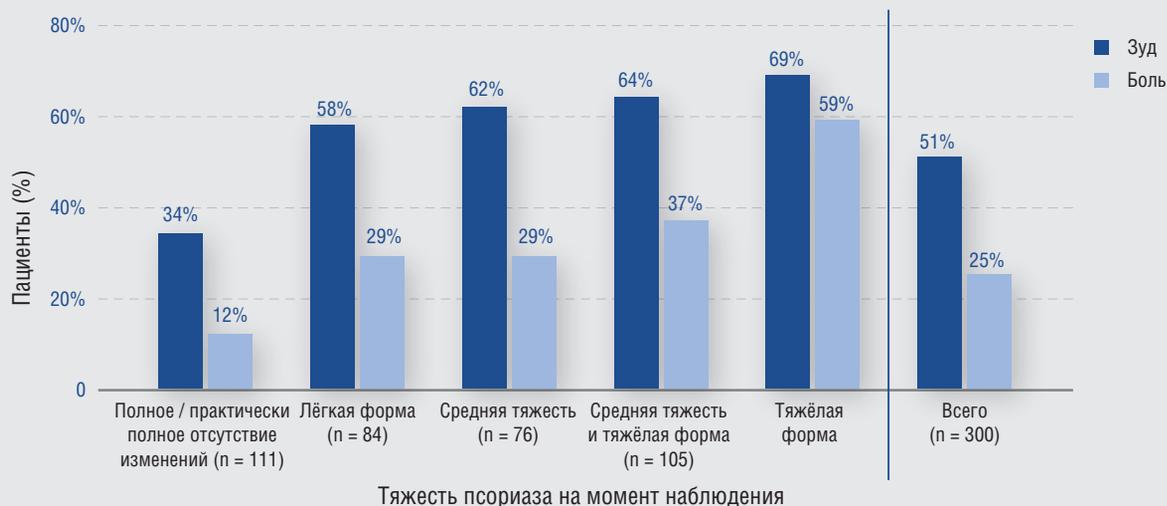


Рис. 1. Кожный зуд у пациентов с псориазом в зависимости от его тяжести
Fig. 1. Skin itching in patients with psoriasis, depending on its severity

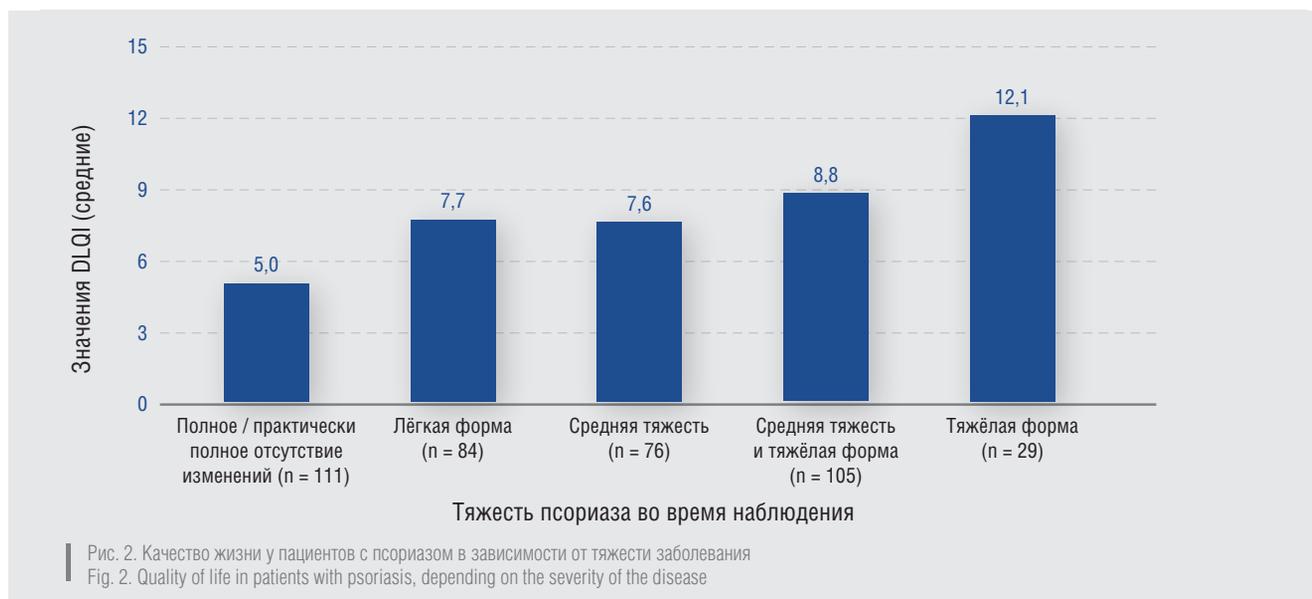
У 51 % пациентов имелся зуд (согласно оценкам дерматологов). Доля пациентов с зудом нарастала по мере увеличения тяжести псориаза (рис. 1). Кроме того, зуд рассматривался пациентами с псориазом в качестве жалобы, причинявшей наибольшее беспокойство (23 %).

У 19 % (57 человек) пациентов имелся псориатический артрит. При оценке коморбидных состояний в 8 % случаев (24 человека) были выявлены сердечно-сосудистые заболевания ожирение или сахарный диабет 2-го типа. У 11 % (n = 33) пациентов имелись тревожность или депрессия. Встречаемость коморбидностей нарастала по мере увеличения тяжести заболевания, несмотря на небольшой размер выборки.

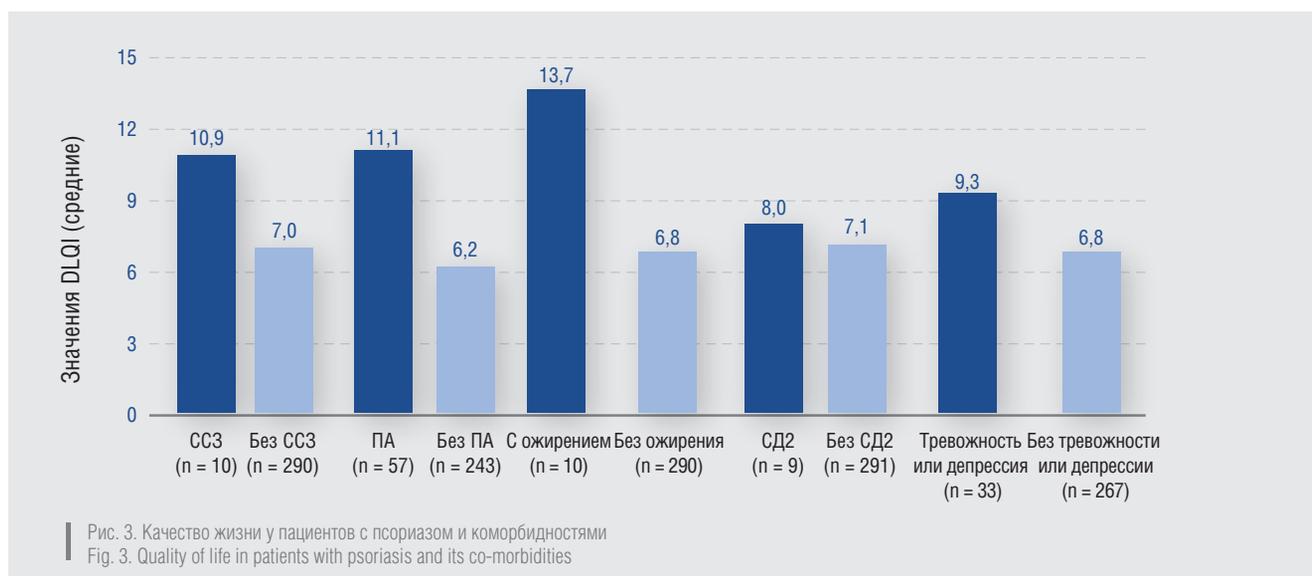
Среднее значение качества жизни, оцененное с помощью индекса DLQI, составило 7,1, что соответствует умеренному эффекту влияния заболевания на качество жизни пациентов. В целом влияние псориаза на качество жизни пациентов нарастало по мере увеличения его тяжести (рис. 2).

В целом наличие псориатического артрита и коморбидных состояний коррелировало с ухудшением качества жизни, при этом наиболее выраженным это влияние было зарегистрировано у пациентов с псориазом и сопутствующим ожирением (рис. 3).

Среди трудоустроенных пациентов среднее снижение работоспособности составило 33,2 %. Средний процент пропущенного времени работы в связи с пси-



Значения индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) составляли от 0 до 30; более высокие значения говорили о худшем качестве жизни (0–1 = отсутствие влияния на жизнь пациента; 2–5 = небольшое влияние; 6–10 = умеренное влияние; 11–20 / 21–30 = весьма / крайне выраженное влияние). DLQI values (Dermatology Life Quality Index) ranged from 0 to 30; higher values correspond to a lower quality of life (0–1 = no effect on a patient's life; 2–5 = minor effect; 6–10 = moderate impact; 11–20 / 21–30 = very/extremely pronounced effect).



Значения индекса DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) составляли от 0 до 30; более высокие значения говорили о худшем качестве жизни. ССЗ = сердечно-сосудистые заболевания; ПА = псориатический артрит; СД2 = сахарный диабет типа 2. DLQI values (Dermatology Life Quality Index) ranged from 0 to 30; higher values correspond to a lower quality of life. ССЗ = cardiovascular disease; ПА = psoriatic arthritis; СД2 = diabetes mellitus type 2.

риазом составил 8,6 %, средняя доля времени нарушенной трудоспособности при фактическом присутствии на работе составила 27,9 %, а среднее снижение активности — 36,2 % (рис. 4). Более того, констатирована тенденция к увеличению снижения работоспособности по мере увеличения тяжести заболевания. Наличие коморбидностей коррелировало с более выраженным общим нарушением работоспособности у пациентов с псориазом (кроме пациентов с сахарным диабетом 2-го типа). Наиболее выраженное снижение работоспособности наблюдалось у пациентов с ожирением (45 %), после чего следовали пациенты с тревожностью или депрессией (44,3 %), сердечно-сосудистыми заболеваниями (43,4 %), псориатическим артритом (38,3 %) и сахарным диабетом 2-го типа (26,9 %).

Большинство участвовавших в этом исследовании пациентов, которым была показана системная терапия, получали только топические препараты (60 %), за которыми по распространенности следовали комбинации стандартных системных и топических препаратов (33 %) (рис. 5). Фототерапия (фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов либо узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия) применялась в лечении заболевания у пациентов в 17 % наблюдений. Не более чем 2 % пациентов получали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (среди них в 83 и 17 % случаев применялись инфликсимаб и устекинумаб соответственно).

Наблюдалась низкая согласованность между пациентами и дерматологами по оценке тяжести псориаза ($\kappa = 0,320$), а доля случаев, в которых дерматологи и пациенты соглашались друг с другом по оценке тя-

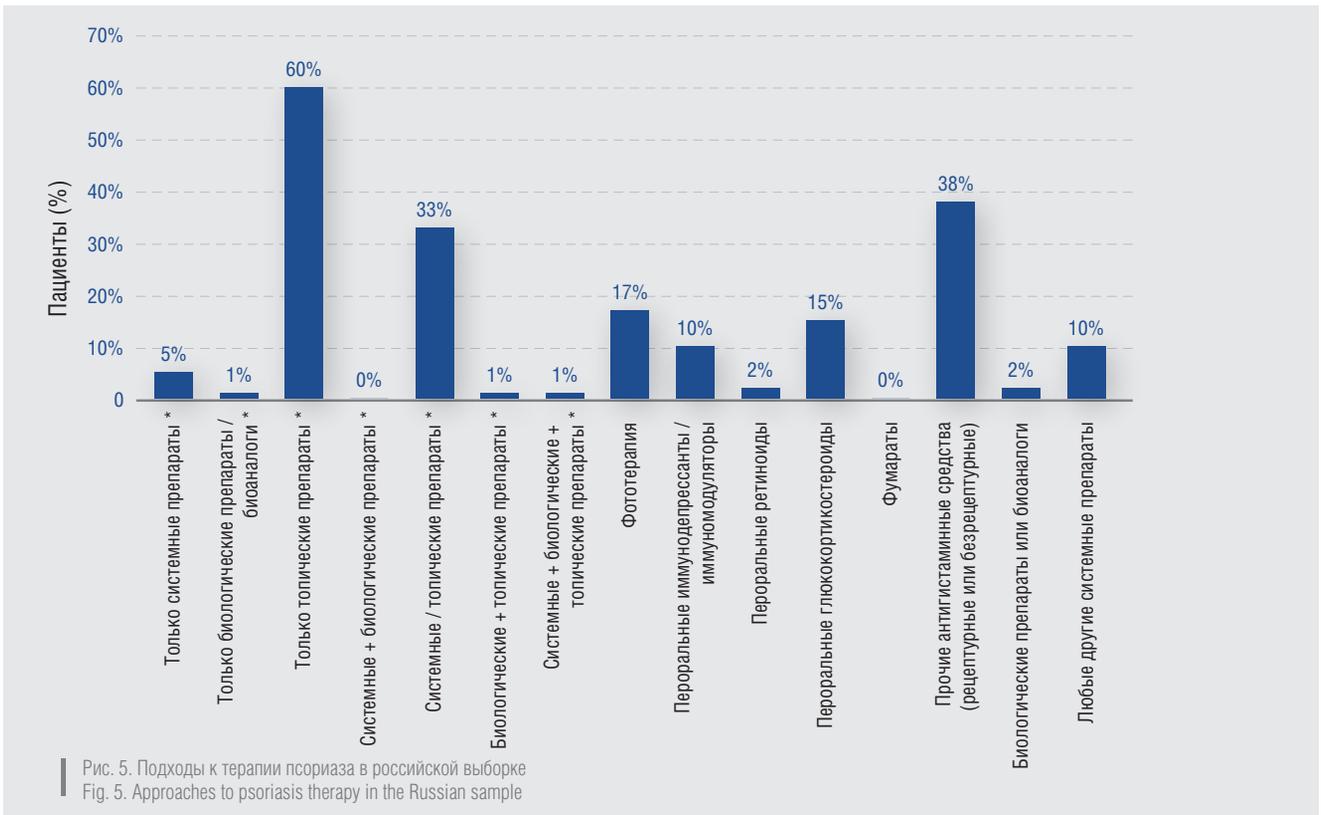
жести заболевания, составила 58 % (рис. 6). Согласованность мнений по наличию симптоматики варьировалась от низкой до значимой, при этом наиболее низкая и наиболее высокая конкордантность наблюдалась при оценке выраженности шелушения псориатических эф-флоресценций (соответствие в 69 % случаев, $\kappa = 0,356$) и выраженности суставной боли (соответствие в 93 % случаев, $\kappa = 0,714$). Конкордантность оценок дерматологов и пациентов была минимальной в отношении интенсивности зуда (соответствие в 34 % случаев; $\kappa = 0,261$). Между дерматологами и пациентами наблюдалась слабая согласованность (соответствие в 34 % случаев; $\kappa = 0,160$) по удовлетворенности достигнутым в результате проводимой терапии общим контролем над заболеванием.

Таким образом, субанализ данных глобального исследования, проводившийся среди пациентов и дерматологов, позволил получить информацию о реально существующих подходах к лечению и влиянии псориаза на качество жизни и работоспособность российских пациентов, имевших показания к назначению системной терапии дерматоза.

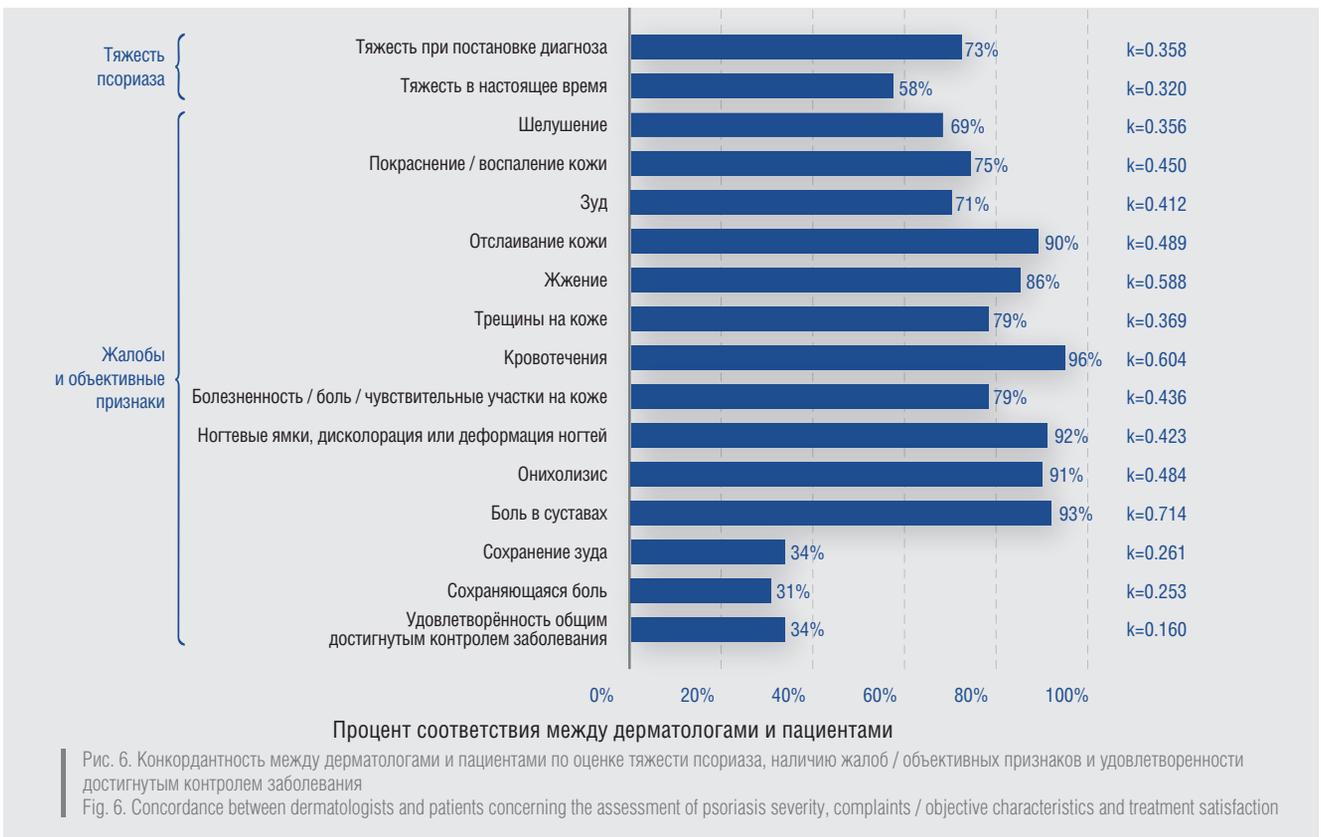
Среди взрослых пациентов, относившихся к молодым возрастным группам, наблюдалась высокая распространенность среднетяжелого и тяжелого псориаза, хотя тяжелый псориаз встречался чаще у пациентов старше 45 лет. Наличие тяжелой формы заболевания, поражений со стороны опорно-двигательного аппарата и (или) коморбидностей (как соматических, так и психологических) дополнительно увеличивало у этих пациентов неблагоприятное влияние заболевания на качество жизни и работоспособность. Отмечалась тенденция



Показатели по шкале WPAI (Work Productivity and Activity Impairment — опросник производительности труда и повседневной активности) составляли от 0 до 100 %; более высокие значения соответствовали большей выраженности нарушений и меньшей работоспособности.
WPAI scale indicators (Work Productivity and Activity Impairment) ranged from 0 to 100 %; higher values correspond to a greater severity of disorders and lower work productivity.



* Семь этих взаимоисключающих подгрупп охватывают 100% пациентов. Оставшиеся режимы терапии относятся к какой-либо из этих семи подгрупп.
* Seven of these mutually exclusive sub-groups cover 100% of the patients. The remaining therapy modes are related to one of these 7 subgroups.



Коэффициент каппа (κ) по Коэну составлял от 0 (отсутствие соответствия / конкордантности) до 1 (полное соответствие / конкордантность). Значения κ и соответствующие уровни конкордантности определялись следующим образом: ≤0 — отсутствует; 0,01–0,20 — от отсутствующей до слабой; 0,21–0,40 — низкая; 0,41–0,60 — умеренная; 0,61–0,80 — значимая; >0,80 — практически полная.
Cohen's kappa coefficient (κ) ranged from 0 (lack of conformity/concordance) to 1 (full compliance/concordance). The values of κ and the corresponding concordance levels were determined as follows: ≤0 — absent; 0.01–0.20 — from absent to weak; 0.21–0.40 — low; 0.41–0.60 — moderate; 0.61–0.80 — significant; > 0.80 — almost full.

к росту потери работоспособности по мере увеличения тяжести заболевания. Вместе с тем в связи с небольшим размером выборки проводимые анализы носили только описательный характер; таким образом, представляется затруднительным объяснить относительно высокую степень нарушения работоспособности у пациентов с легким псориазом. В целом полученные результаты соответствуют данным других исследований, свидетельствуя о высоком неблагоприятном влиянии псориаза на жизнь больных, сравнимым с инвалидизирующими последствиями других значимых заболеваний [23–25]. Важно отметить, что у всех включенных пациентов, даже несмотря на проводимое лечение псориаза на момент опроса, отмечалось снижение качества жизни и падение работоспособности.

Также было выявлено, что подходы к лечению псориаза у российских пациентов были в первую очередь основаны на топической терапии, которая использовалась в 60 % случаев, в то время как у 33 % пациентов проводилась комбинированная терапия системными (метотрексат, циклоспорин, ароматические ретиноиды) и топическими (преимущественно глюкокортикостероидными) препаратами. Хотя появление генно-инженерной биологической терапии с доказанной эффективностью принципиально изменило подходы к лечению псориаза за последние несколько лет [26, 27], данные лекарственные препараты назначались весьма небольшой доле пациентов (2 %), участвовавших в этом исследовании. Более того, хотя проведение назначенной специалистом терапии псориаза являлось одним из критериев включения участников в данное исследование, более чем у трети пациентов сохранялись проявления псориаза средней или тяжелой степени, что демонстрирует сохраняющуюся актуальность проблемы эффективного лечения больных, страдающих данным дерматозом. Степень соответствия оценок удовлетворенности достигнутым общим контролем заболевания между пациентами и дерматологами была довольно низкой: лишь 34 % случаев у пациентов и у дерматологов степень удовлетворенности проводимой терапией совпала. Кроме того, между пациентами и дерматологами была низкая степень совпадения по оценкам таких субъективных симптомов, как зуд кожи или суставная боль. Последнее

позволяет предполагать недостаточное понимание дерматологами представлений пациентов о течении заболевания, о влиянии псориаза на повседневную деятельность и об опыте проведения предшествующей терапии. Таким образом, можно предположить, что успешность лечения должна предполагать учет точки зрения пациента в процессе принятия решений о выборе терапии, о чем также говорят результаты и нескольких других исследований [28, 29].

Данное исследование характеризуется рядом ограничений, включая небольшой размер выборки, описательный характер анализов, отсутствие статистического контроля над потенциальными факторами, искажающими интерпретацию данных, и невозможность определить причинно-следственную связь между псориазом и коморбидностями. Дизайн этого исследования, основанный на методе поперечных срезов, не позволил изучить динамику параметров, отмечаемых самими пациентами, с течением времени относительно изменений тяжести заболевания. Такие общие параметры, оцениваемые самими пациентами, как шкала WPAI, могут оказаться недостаточно чувствительными для интерпретации результатов этого опроса в отсутствие схожих российских данных, которые были получены в других исследованиях. Таким образом, для понимания динамики у российских пациентов с псориазом требуются дополнительные исследования, основанные на данных динамического наблюдения.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о значимом неблагоприятном влиянии псориаза на качество жизни пациентов, страдающих данным дерматозом,

Наличие соматических и психологических коморбидностей у больных псориазом ассоциировано с более тяжелым течением псориазического процесса на коже и должно учитываться врачом-дерматовенерологом при выборе средств (методов) терапии дерматоза у больных.

Понимание представлений самих пациентов о псориазе, их оценка и учет в процессе принятия решений о выборе терапии являются важными условиями эффективного лечения заболевания. ■

Литература/References

- Glickman F. S. Leprosy, psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1986 May;14(5 Pt 1):863–866.
- Pariser D. M., Bagel J., Gelfand J. M., Korman N. J., Ritchlin C. T., Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation Clinical Consensus on Disease Severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239–242.
- Global report on psoriasis. WHO 2016. Retrieved from WHO website: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf
- Ortonne J. P., Prinz J. C. Alefacept: a novel and selective biologic agent for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2004;14(1):41–45.
- Sommer R., Mrowietz U., Radtke M. A., Schäfer I., von Kiedrowski R., Strömer K., Enk A., Maul J. T., Reich K., Zander N., Augustin M. What is psoriasis? — Perception and assessment of psoriasis among the German population. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):703–710.
- Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271.
- Huerta C., Rivero E., Garcia Rodriguez L. A. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1559–1565.
- Sampogna F., Gisondi P., Melchi C. F., et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;151(3):594–599.
- Yosipovitch G., Goon A., Wee J., Chan Y. H., Goh C. L. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):969–973.
- Amatya B., Wennersten G., Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):822–826.

11. Gottlieb A. B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):5–21.
12. Yeung H., Takeshita J., Mehta N. N., et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–1179.
13. Kurd S. K., Troxel A. B., Crits-Christoph P., Gelfand J. M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891–895.
14. Helmick C. G., Lee-Han H., Hirsch S. C., Baird T. L., Bartlett C. L. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Prev Med.* 2014;47(1):37–45.
15. Armstrong, A. W. et al., Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: Findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003–2011. *PloS one.* 2012;7(12):e52935.
16. Reich K., Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(7):566–574.
17. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1–10.
18. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. EDF in cooperation with EADV and IPC. Available at: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous> [Accessed on 1 Aug 2017].
19. Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19(3):210–216.
20. Reilly M. C., Zbrozek A. S., Dukes E. M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993;4(5):353–365.
21. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement.* *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37–46.
22. Psoriasis association. 2016. Types of psoriasis. [ONLINE] Available at: <https://www.psoriasis-association.org.uk> [Accessed 15 February 2016].
23. Finlay A. Y., Coles E. C. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):236–244.
24. Rapp S. R., Feldman S. R., Exum L., et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;1(3 Pt 1):401–407.
25. Stern R. S., Nijsten T., Feldman S. R., et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–139.
26. Ahn C. S., Gustafson C. J., Sandoval L. F., Davis S. A., Feldman S. R. Cost effectiveness of biologic therapies for plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):315–326.
27. Anis A. H., Bansback N., Sizto S., Gupta S. R., Willian M. K., Feldman S. R. Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(2):65–74.
28. Feuerhahn J., Blome C., Radtke M. A., Augustin M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):433–441.
29. Lebwohl M. G., Bachelez H., Barker J., et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):871–881.e1–30

Информация об авторах

Андрей Леонидович Бакулев* — д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского; e-mail: al_ba05@mail.ru

Татьяна Владимировна Фитилева — к.м.н., руководитель отдела специализированных препаратов ООО «Новартис Фарма»

Евгения Алексеевна Новодережкина — медицинский советник ООО «Новартис Фарма», Россия

Изабель Гиллотю — директор отдела фармакоэкономики бизнес-подразделения иммунологии и дерматологии, «Новартис Фарма АГ»

Хайжун Тиан — менеджер компании «Новартис Фармасьютикалс Корпорейшн»

Таня Ховэ — менеджер компании ГФК (GfK), Великобритания

Гуэльхем Петри — менеджер компании Data Pyxis Ltd., Великобритания

Information about the authors

Andrey L. Bakulev* — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: al_ba05@mail.ru

Tat'yana V. Fitileva — Cand. Sci. (Medicine), Head of the Specialized Drugs Department, Novartis Pharma LLC

Evgeniya A. Novodezerkina — Medical Advisor, Novartis Pharma LLC

Isabel Gilloteau — Director, Department of Pharmacoeconomics, Business Section of Immunology and Dermatology, Novartis Pharma AG

Haijun Tian — Manager, Novartis Pharmaceuticals Co.

Tanya Howe — Manager, GfK Company

Guilhem Pietri — Manager, Data Pyxis Ltd

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>

Успешная последовательная иммуноэпигенетическая терапия эритродермической формы грибовидного микоза

Горенкова Л. Г.^{1*}, Кравченко С. К.¹, Ковригина А. М.¹, Коломейцев О. А.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина

Министерства здравоохранения Российской Федерации

115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Грибовидный микоз (ГМ) относится к эпидермотропным Т-клеточным лимфомам и по своему только клиническому проявлению и течению представлен более чем 10 подтипами, одним из которых является эритродермическая форма ГМ (ЭГМ). Данный вариант болезни имеет развернутую симптоматику в виде эритродермии и наличия интенсивного кожного зуда, агрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз. Прогноз также коррелирует с возрастом, предшествующим анамнезом длительного приема системных глюкокортикостероидных препаратов (ГКС), повышенной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гиперэозинофилией.

Лечение ГМ определяется стадией, соматическим статусом пациента, и, как правило, при ЭГМ необходимо сочетанное применение потенциально эффективных препаратов, основываясь на пациент-индивидуализированном подходе. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является одним из рекомендуемых методов лечения, однако наилучшие результаты демонстрирует при синдроме Сезари или ЭГМ с лейкоемизацией. Применение новых препаратов (моноклональные антитела, эпигенетические агенты) в сочетании или последовательно с иммунотерапией является перспективным изучаемым направлением, открывающим возможность успешного лечения, в том числе для пациентов старше 75 лет.

В приведенном клиническом случае у пожилого пациента с эритродермическим вариантом грибовидного микоза без лейкоемического состава периферической крови с мультимодальными факторами неблагоприятного прогноза, такими как возраст, повышенная активность ЛДГ, анамнез длительного неэффективного приема ГКС и эозинофилия, полного продолжительного ответа удалось достичь в результате последовательной иммуноэпигенетической терапии при удовлетворительной переносимости лечения и сохранения хорошего качества жизни больного.

Ключевые слова: грибовидный микоз, эритродермическая форма грибовидного микоза, эпигенетическая терапия, вориностат, рефрактерное течение, гиперэозинофилия, терапия пожилых пациентов, ремиссия

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

Для цитирования: Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Коломейцев О. А. Успешная последовательная иммуноэпигенетическая терапия эритродермической формы грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):77–84. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>



Successful sequential immune epigenetic therapy of erythrodermic mycosis fungoides

Lilia G. Gorenkova^{1*}, Sergey K. Kravchenko¹, Alla M. Kovrigina¹, Oleg A. Kolomeitsev²

¹National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Zykovsky Novy proezd, 4, Moscow, 125167, Russian Federation

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Mucosis fungoidea (MF) belongs to the class of epidermotropic T-cell lymphomas. MF is represented by over 10 sub-types only in terms of its clinical manifestations, with one of them being erythrodermic MF (EMF). This disease is characterized by diverse symptomatology in the form of erythroderma and intense skin itch, aggressive clinical course and unfavorable prognosis. The disease prognosis also correlates with age, previous history of long-term systemic gluco-corticosteroid treatment (GCS), increased activity of lactate dehydrogenase (LDH) and hypereosinophilia.

The choice of MF treatment is determined by the disease stage and somatic status of the patient. In EMF, a therapy combining various effective preparations and taking into account the specifics of the given case is required. Extracorporeal photopheresis (ECP) is frequently an approach of choice; however, it has demonstrated the highest efficacy in Sezary disease or in EFM associated with leucemization. Application of new pharmaceuticals (monoclonal antibodies, epigenetic agents) in combination or in sequence with immune therapy is a promising direction, particularly for treating patients older than 75 years.

In this paper, we describe the clinical case of an elderly patient suffering from EMF without peripheral blood leukemia with multimodal factors of unfavorable prognosis, such as age, increased lactate dehydrogenase activity, history of prolonged inefficient treatment with gluco-corticosteroid preparations and eosinophilia. A long-term positive response to the treatment using sequential immune epigenetic therapy has not been achieved, although the treatment tolerability and the patient's life quality were satisfactory.

Keywords: mucosis fungoidea, erythrodermic mucosis fungoidea, epigenetic therapy, Vorinostat, refractory disease, hypereosinophilia, elderly patient therapy, remission

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

For citation: Gorenkova L. G., Kravchenko S. K., Kovrigina A. M., Kolomeitsev O. A. Successful sequential immune epigenetic therapy of erythrodermic mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):77–84. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>

Введение

Грибовидный микоз является самостоятельной нозологической единицей и самым распространенным заболеванием среди всех лимфом с первичным поражением кожи (более 50 %). Впервые как «поражение кожи неясной этиологии со смертельным исходом» описано французским дерматологом Алибером уже более двух столетий назад [1–3].

Субстратом опухоли являются атипичные лимфоциты малых и/или средних размеров с фенотипом Т-хелперов.

Частота возникновения заболевания представлена шестью-семью случаями на миллион населения в год в США [4, 5]. Эпидемиологические данные частоты встречаемости ГМ на территории РФ в настоящее время не рассчитаны, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием единой учетной системы по регистрации случаев заболевания в практике врачей дерматологического и онкологического профиля.

По данным некоторых авторских коллективов, не исключена возможность генетической предрасположенности к заболеванию, например при близкородственных браках у евреев, в то же время обсуждается связь развития болезни с длительной антигенной стимуляцией, хроническими заболеваниями кожи, иммуносупрессией после трансплантации органов и т. д. [6–8, 23]. Вместе с тем возможна трансформация хронических дерматозов в грибовидный микоз, но в этом случае хронический дерматоз протекает многие годы, и хотя абсолютное большинство дерматологов считает мелкокбляшечный парапсориаз хроническим доброкачественным воспалительным дерматозом, существуют мнения, что последний может рассматриваться как начальная стадия грибовидного микоза [24]. Также пациенты, заболевшие грибовидным микозом, имеют повышенный риск развития вторых и более онкозаболеваний и часто ассоциированы с другими лимфолифтерациями, такими как лимфоматоидный папулез, лимфома Ходжкина, анапластическая крупноклеточная лимфома [9].

Грибовидный микоз имеет собственную систему стадирования, предложенную рабочей группой авторов по изучению кожных лимфом — ISCL/EORTC, принцип которой основан на характере, объеме кожного поражения и наличии специфического поражения лимфатических узлов, внутренних органов и периферической крови [10]. Эритродермическая форма ГМ относится к поздним стадиям заболевания (Т4, III–IV).

Внешние проявления заболевания широковариабельны, что подтверждает наличие более 10 отдельно выделенных клинических вариантов болезни. Однако чаще встречаемой является так называемая классическая форма, при которой очаги представлены пятнами, бляшками или опухолями, формируя прогрессивную стадийность — последовательный переход пятна в бляшечный элемент и в опухолевый кожный узел. Эритродермическая форма грибовидного микоза — одно из проявлений болезни в виде развития эритродермии больше 80 % кожи тела, которая может развиваться вследствие длительного течения заболевания при отсутствии адекватного лечения или противоопухолевого ответа на специфическую терапию. Данные формы являются достаточно редким явлением — по данным крупного исследования, где

были изучены 1197 пациентов с ГМ/СС, только у 1,5 % больных описан эритродермический ГМ [11]. Однако проявления в виде эритродермии могут быть клиническим симптомом синдрома Сезари при классическом течении, эритродермического варианта грибовидного микоза либо проявлением неопухолевых дерматозов, среди которых — псориаз эритродермия, синдром псевдолимфомы или другие эритродермии, вызванные лекарственными препаратами, экзематозная эритродермия, эритродермия при актиническом ретикулоиде. Крайне важной и трудной является дифференциальная диагностика между этими состояниями, особенно при отсутствии тщательно собранного анамнеза проявления кожных изменений, так как синдром Сезари и грибовидный микоз в настоящее время являются разными нозологическими формами Т-клеточных лимфом, что было доказано при проведении иммунофенотипического и генетического исследований. Субстратом синдрома Сезари являются опухолевые центральные клетки памяти, при ГМ — эффекторные клетки памяти, которые соответственно имеют разный профиль экспрессии генов [1–3, 12–14]. Эритродермия в сочетании с генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих опухолевых Т-лимфоцитов (клеток Сезари) ≥ 1000 клеток/мм³ без предшествующего анамнеза ГМ свидетельствует в пользу синдрома Сезари (СС). Если первоначально был диагностирован ГМ, а затем выявлено вовлечение периферической крови и/или лимфоузлов — речь идет о генерализации заболевания.

Верификация диагноза ГМ основана на клинической картине, течения болезни, данных гистологического исследования, при котором определяется паттерн поверхностного периваскулярного дерматита — эпидермотропизм, формирование полосовидного инфильтрата в верхних отделах дермы за счет атипичных лимфоцитов малого/среднего размера с конвалюнтными ядрами, формирование микроабсцессов Потрие в эпидермисе, галолимфоциты, размеры лимфоцитов в эпидермисе больше, чем в дерме а также выявление клональной реаранжировки генов бета- и гамма-цепи Т-клеточного рецептора методом ПЦР. Интересным является факт, что у 63 % пациентов с эритродермическими формами ГМ/СС выявляется клональная экспансия лимфоцитов в коже [11].

Роль иммуногистохимического исследования, особенно на ранних стадиях, является достаточно спорным моментом и зачастую может только усложнить интерпретацию результатов при проведении дифференциальной диагностики с другими дерматологическими заболеваниями [23, 29]. Немаловажными являются работы последних лет о повышенной экспрессии STAT4 в ранних стадиях ГМ по сравнению с кожей здоровых лиц и пациентов, страдающих бляшечным парапсориазом, определяемым методом ПЦР [28].

Неоспорима необходимость проведения ИГХ при бляшечной и опухолевой стадиях ГМ — опухолевые клетки имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (bF1⁺CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD8⁻), а также для исключения трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, в частности по наличию экспрессии активационного антигена CD30 в виде мембранного окрашивания и образования dot-like реакции более чем в 25 % крупных клеток с анапластической морфологией [15, 27].

Терапевтические подходы являются стадийно обоснованными. Так, для ранних форм (I–IIA) успешно применима локальная наружная терапия. Эффективно направленное лечение поздних форм (IIB–IVB) имеет либо сочетанное воздействие иммунофототерапии, химиотерапевтических агентов в монорежиме, либо применение эпигенетических препаратов (ингибиторы гистондеацетилаз) [16].

В случае эритродермических форм ГМ согласно рекомендациям USCLC применимы методы лечения, одним из основных принципов которых является иммунотерапия, направленная на поддержание и эскалацию иммунного ответа, а именно, экстракорпоральный фотоферез, облечение кожи быстрыми электронами, препараты интерферона-альфа и ретиноиды, вориностат. Необходимо придерживаться как можно более отсроченного использования химиотерапии. Известно, что химиотерапия как первая линия лечения эГМ ассоциирована с высоким риском смерти и неэффективностью лечения данных вариантов заболевания [17, 18].

Экстракорпоральный фотоферез одобрен FDA для лечения ГМ/СС в 1988 году, медиана общего ответа и полной ремиссии составляет 63 и 20 % соответственно. Однако известно, что данный метод имеет большую эффективность в случае лейкоемических форм ГМ, так как ответ по крови достигается быстрее и имеет более длительную продолжительность, чем по коже, в связи с чем ЭКФ не является обязательной опцией лечения эГМ без лейкоемического состава периферической крови [19].

Эпигенетическая терапия с применением ингибитора гистондеацетилаз (вориностат) используется с 2006 года в лечении кожных Т-клеточных лимфом. Посредством ингибирования HDAC вориностат приводит к накоплению ацетильных групп, изменению экспрессии генов и активности белкового синтеза, активация же транскрипции в опухолевой клетке вызывает остановку клеточного цикла и их апоптоз.

Третья фаза исследования MAVORIC, в котором произведена оценка эффективности применения данного препарата на 186 пациентах (критерии ответа на терапию оценивались как по коже, так и по другим вовлеченным зонам, в том числе по крови и/или костному мозгу), показала медиану выживаемости без событий 3,1 месяца у пациентов с рефрактерными формами ГМ/СС как минимум после трех линий предшествующей терапии [20]. Сообщения о выделении эГМ *de novo* для оценки эффективности вориностата в доступной нам литературе не встречались.

Прогноз и медиана выживаемости при эритродермическом ГМ хуже, чем при классической форме. Так, медиана общей выживаемости составляет 5,1 года, а общая пяти- и десятилетняя выживаемость составляет 51 и 19 % соответственно. Значимыми прогностическими факторами являются возраст и активность лактатдегидрогеназы, а также, по некоторым данным, длительное применение системных глюкокортикостероидов и гиперэозинофилия в периферической крови [11, 21, 22].

Таким образом, эритродермический ГМ *de novo* является крайне редкой клинической формой, значимо отягощенной снижением качества жизни пациента за счет мучительного зуда и вторичных инфекционных поражений, трудностью диагностики, неблагоприятным прогнозом, часто рефрактерным течением в результате нескольких линий терапии.

Клинический пример

Мы приводим описание клинического случая успешной последовательной иммуноэпигенетической терапии при резистентном течении эритродермической формы грибвидного микоза.

Пациент Б., 1938 г. р., впервые изменения на коже в виде появления распространенной сыпи с выраженным зудом и покраснением кожных покровов туловища отметил в 2010 году. С предположительными диагнозами (экзема, токсикодермия, псориаз) наблюдался у дерматолога и получал симптоматическую терапию, в том числе антигистаминные препараты, дезинтоксикационную терапию (парентеральное введение раствора глюкозы, гепатопротекторы), наружную терапию глюкокортикостероидными мазями длительно. В клиническом анализе крови практически с момента появления кожных изменений обнаруживалось абсолютное повышение количества эозинофилов до 22 %. Из сопутствующих заболеваний — ИБС, стенокардия напряжения ФК II, гипертоническая болезнь II, дискинезия желчевыводящих путей в детском возрасте.

В результате проводимой терапии отмечался, как правило, очень кратковременный и неполный ответ, процесс продолжал прогрессировать в виде появления новых высыпаний и формирования эритродермии, истончения кожи, увеличения интенсивности зуда. Впервые биопсия кожи и регионарного лимфоузла выполнена через шесть лет с момента появления первых признаков болезни, по данным гистологического исследования выявлены признаки гипер- и паракератоза, в сосочковом слое дермы густой инфильтрат из лимфоцитов различных размеров, в том числе присутствовали малые лимфоциты с несколько неправильной формы ядрами. Таким образом, морфологическая картина с большей степенью вероятности соответствовала эпидермотропной лимфоме кожи, однако было выполнено иммуногистохимическое исследование: в клетках лимфоидного ряда отмечалась экспрессия CD3, CD5, CD2, CD4 с примесью CD8, уровень пролиферативной активности (индекс Ki-67) низкий. Данные результаты были интерпретированы как лихеноидный дерматит. В лимфатическом узле — неспецифическая картина дерматопатического лимфаденита.

Пациенту была продолжена симптоматическая терапия и начато применение системных ГКС в дозе 5 мг в постоянном режиме, что способствовало минимальному улучшению в виде частичной регрессии эритродермии, зуд сохранялся. Однако через 2–3 месяца — выраженная отрицательная динамика в виде возврата эритродермии, эскориаций вследствие мучительного зуда.

Впервые с данной клинической картиной больной обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в апреле 2016 года (рис. 1 а–в), повторно выполнена биопсия кожи: гиперпаракератоз, минимальные признаки эпидермотропизма, в верхних отделах дермы рыхлый полусовидный лимфоидный инфильтрат из небольших клеток с церебриформными ядрами (рис. 2 а, б). По данным молекулярно-генетического исследования отсутствовали моноклональные пики по генам гамма-цепи, но выявлена клональная реаранжировка генов по бета-цепи Т-клеточного рецептора. Таким образом, на основании клинической картины, характерного паттерна при гистологическом исследовании, молекулярно-



Рис. 1. Внешний вид пациента на момент верификации диагноза
Fig. 1. Appearance of the patient at the time of diagnosis

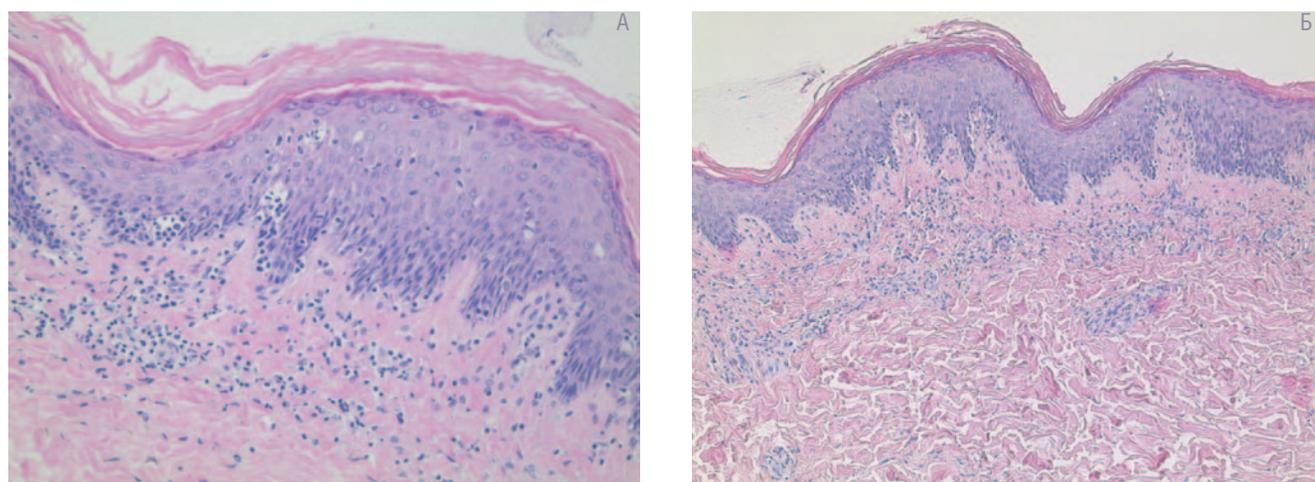


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата кожи, увеличение $\times 50$: а) эпидермотропизм, микроабсцессы Потрие; б) полосовидный пролиферат из лимфоцитов малого/среднего размера с конволютными ядрами
Fig. 2. Histological examination of skin biopsies, magn. $\times 50$: а) epidermotropism, Pautrier micro-abscesses; б) band-shaped proliferates of small/medium-sized lymphocytes with convoluted nuclei

генетического исследования верифицирован диагноз: грибвидный микоз, эритродермическая форма.

Для исключения лейкомизации выполнено гистологическое и молекулярно-генетическое исследование костного мозга — признаков поражения не выявлено, а также иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, в котором также не обнаружено популяции Т-клеток с aberrантным фенотипом. В клиническом анализе крови на момент первичного обращения — гиперэозинофилия 26 %. Таким образом, пациенту уточнена стадия заболевания — IIIA (T4N0M0B0) и начата терапия первой линии препаратами интерферона-альфа в стандартных дозах. После трех месяцев иммунотерапии отмечалась положительная динамика в виде частичной регрессии эритродермии, однако сохранялся интенсивный кожный зуд, в клиническом анализе крови — гиперэозинофилия 26 %. Учитывая частичный противоопухолевый

эффект, пациенту начата комбинированная иммуноцитостатическая терапия — увеличение дозы препаратов интерферона-альфа до 6 млн Ед в сутки и начало приема метотрексата перорально в дозе 25 мг в неделю. Через шесть месяцев сочетанной терапии при контрольном визите отмечалась стабилизация заболевания в виде исчезновения кожных проявлений, однако сохранялся мучительный кожный зуд, в клиническом анализе крови количество эозинофилов 14 %. Стоит отметить, что больной отмечал достаточно тяжелую переносимость терапии в виде снижения массы тела на 10 кг, слабости, нарушения сна и депрессии. Таким образом, учитывая вышеописанные явления, решено было сменить схему терапии: отменены препараты интерферона-альфа и малые дозы метотрексата и назначен вориностат в дозе 400 мг внутрь ежедневно. Через два месяца приема вориностата при контрольном визите: полностью

регрессировал зуд и эритродермия (рис. 3 а–в), в клиническом анализе крови — эозинофилы 5 %, концентрация ЛДГ 234 Е/л, что соответствует нормальным значениям. Переносимость препарата удовлетворительная, отмечалась тромбоцитопения 2-й степени без геморрагического синдрома.

На момент публикации в течение 12 месяцев продолжается эпигенетическая терапия, сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия (отсутствие эритродермии и зуда, формула периферической крови в пределах нормальных значений) с хорошим качеством жизни пациента (восстановление стабильного веса, адекватные физические нагрузки — спортивная ходьба, катание на лыжах, утренняя гимнастика).

Обсуждение

Эритродермическая форма грибовидного микоза является редким вариантом эпидермотропных кожных Т-клеточных лимфом, что составляет не более 1,5 % (не включая случаи синдрома Сезари). Диагностика эрит-

родермии как впервые выявленного состояния составляет большую проблему для дифференциальной диагностики с неопухолевыми состояниями, в том числе с доброкачественными воспалительными дерматозами, характеризующиеся эритродермией (например, активный ретикулоид или синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы), которые характеризуются отсутствием клональной реаранжировки бета-цепи Т-клеточного рецептора и отсутствием связи с приемом препарата либо повышенной чувствительности кожи к видимому или ультрафиолетовому спектру излучения, также с псориатической и экзематозной эритродермией, которые можно дифференцировать по типичной гистологической картине.

Выполнение биопсии помогает в значительном большинстве случаев облегчить верификацию диагноза, так как характерная гистологическая картина заболевания, α/β -фенотип опухолевых клеток и выявление клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора в совокупности позволяют подтвердить нозологическую форму заболевания.

Стандарты терапевтических подходов эГМ в настоящее время не разработаны, чаще всего применимы нехимиотерапевтические стратегии, такие как экстракорпоральный фотоферез, иммуно- и эпигенетическая терапия. Однако, как показано в одном из крупных сравнительном исследовании, применение вориноста-та в монорежиме показывает неудовлетворительные результаты, что диктует необходимость сочетанного применения потенциально эффективных препаратов, основываясь на пациент-индивидуализированном подходе.

Прогноз при эГМ коррелирует с возрастом, предшествующим анамнезом длительного приема ГКС, повышенной концентрацией ЛДГ и, по данным некоторых авторов, гиперэозинофилией, что наблюдалось в нашем представленном описании.

В данном клиническом случае у пациента с редко и сложно диагностируемой эритродермической формой грибовидного микоза без вовлечения перифери-



А



Б



В

Рис. 3. Внешний вид пациента после двух месяцев терапии вориноста-том
 Fig. 3. Appearance of the patient following a two-month therapy with Vorinostat

ческой крови и костного мозга продемонстрирована схема сочетанной успешной иммуноэпигенетической терапии: рациональное использование в первой линии лечения иммунотерапии, которая позволила добиться частичного стабильного эффекта по коже, но не привело к уменьшению зуда и снижению количества эозинофилов в периферической крови. Увеличение же дозы препаратов интерферона-альфа и добавление малых доз метотрексата не позволило получить дальнейшее увеличение глубины противоопухолевого ответа, однако сопровождалось тяжелой соматической переносимостью и значимым снижением качества жизни пациента. Однако добавление эпигенетической терапии с отменой предшествующей комбинированной схемы лечения позволило в короткий промежуток времени добиться полной регрессии мучительного зуда и эритродермии при хорошей переносимости препарата и в течение периода наблюдения 12 месяцев — сохранения полной ремиссии заболевания с возобновлением и сохранением полноценной активной жизни у пожилого пациента с первично

рефрактерной эритродермической формой грибовидного микоза. Согласно исследованиям эффективность вориностата продемонстрирована у пациентов, ранее резистентных к многим видам лечения, что, возможно, объясняется отсутствием перекрестной резистентности и независимостью противоопухолевого действия препарата от эффективности предшествующего лечения [25]. Также опыты *in vitro* показали, что ингибиторы HDAC действуют синергично с ретиноидами, ультрафиолетовым облучением, интерфероном [26].

Заключение

В нашем клиническом описании продемонстрировано, что выбранная последовательная тактика иммуноэпигенетической терапии позволила добиться достижения полного клинического ответа у больного старшей возрастной группы с длительным инвалидизирующим характером течения эритродермической формы грибовидного микоза после нескольких лет безуспешной терапии, в том числе глюкокортикостероидными гормонами. ■

Литература/References

1. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–3785.
2. Fink-Puches R., Zenahlik P., Back B., et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002;99:800–805.
3. Ralfkiaer E., Cerroni L., Sander C. A., et al. Mycosis fungoides. In Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
4. Criscione V. D., Weinstock M. A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol*. 2007;143:854–859.
5. Saunes M., Lund Nilsen T. I., Johannesen T. B. Incidence of primary cutaneous T0cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009;160:376–379.
6. Hodak E., Klein T., Gabay B., et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:393–402.
7. Rodriguez-Gil Y., Palencia S. I., Lopez-Rios F., et al. Mycosis fungoides after solid organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:150–155.
8. Amin A., Burkhart C., Groben P., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma following organ transplantation in a 16-year-old boy. *Ped Dermatol*. 2009;26:112–113.
9. Vaakeva L., Pukkala E., Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2000;115:62–65.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
11. Kelley A., Rakhshandra T., Roland L., et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *International Journal of Dermatology*. 2009;48:243–252.
12. Laharanne E., Oumouhou N., Bonnet F., et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1707–1718.
13. Van Doorn R., van Kester M. S., Dijkman R., et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 2009;113:127–136.
14. Campbell J. J., Clark R. A., Watanabe R., et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116:761–777.
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. М.: ООО «Буки Веди», 2016. С. 85–91 [Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I. V. Poddubnaya, V. G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2016. Pp. 85–91 (In Russ)].
16. Горенкова Л. Г., Пенская Е. А., Кравченко С. К. Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):366–71. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371 [Gorenkova L. G., Penskaya E. A., Kravchenko S. K. Treatment of resistant mucosis fungoidea forms and Sezary syndrome. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(3):366–371. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371 (In Russ)].
17. Olsen E. A., Rook A. H., Zic J., et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (US-CLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:352–404.
18. Quagliano P., Maule M., Prince H. M., et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Annals of Oncology*. 2017;28:2517–2525.
19. Edelson R., Berger C., Gasparro F. P., et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med*. 1987;316:297–303.
20. Kim K. Y. et al. Anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab, demonstrates significant improvement in PFS compared to vorinostat in pa-

tients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): results from the Phase III MAVORIC Study. In Press, 2017.

21. Kim Y. H., Bishop K., Varghese A., et al. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:1003–1008.

22. Tancrede-Bohin E., Ionescu M. A., de la Salmoniere P., et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 2004;140:1297–1302.

23. Lorenzo Cerroni. Mycosis fungoides — clinical and histopathologic features differential diagnosis and treatment. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2018 March;37:1–9.

24. Сыдииков А. А., Заславский Д. В., Зайцев В. С., Насыров Р. А. Об эволюции взглядов на группы парасориазов Брока. Современные проблемы науки и образования. 2013;5:317 [Sydikov A. A., Zaslavsky D. V., Zaitsev V. S., Nasyrov R. A. On the evolution of views on Broca parapsoriasis. *Contemporary Problems in Science and Education.* 2013;5:317 (In Russ)].

25. Stowel J. C., Huot R. I., Van Voast L. The synthesis of N-hydroxy-N'-phenyloctanediamide and its inhibitory effect on proliferation of AXC rat prostate cancer cells. *L Med Chem.* 1995;38(8):1411–1413.

26. Olsen Elise A., Kim Youn H., Kuzel Timothy M., et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology.* 2007;25(21):3009–3015.

27. Keehn C. A., Belongie I. P., Shistik G., et al. The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14(2):102–111.

28. Litvinov I., Cordeiro B., Fredholm S., et al. Analysis of STAT 4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014;13(18):2975–2982.

29. Massone C., Kodama K., Keri H., Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):550–560.

Информация об авторах

Лилия Гамилевна Горенкова* — к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: l.aitova@mail.ru

Сергей Кириллович Кравченко — к.м.н., доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Алла Михайловна Ковригина — д.б.н., профессор, заведующая отделением патанатомии Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Олег Александрович Коломейцев — врач-онкогематолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Lilia G. Gorenkova* — Cand. Sci. (Medicine), Researcher, Clinical Research Department of Hemoblastosis Chemotherapy, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: l.aitova@mail.ru

Sergey K. Kravchenko — Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Clinical Research Department of Hemoblastosis Chemotherapy, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Oleg A. Kolomeitsev — Oncohematologist, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДVK 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.
- VII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.
Псков, 7 сентября 2018 г.

Планируемые мероприятия

- 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.

ПРЕПАРАТ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

БЕРЕЖНО ВОЗВРАЩАЕТ РАДОСТЬ ЖИЗНИ



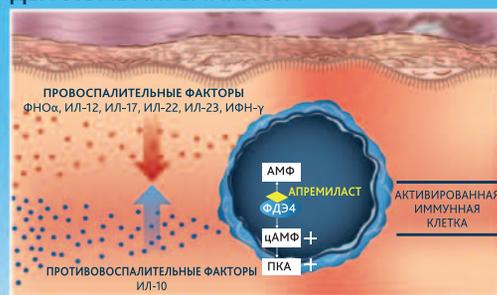
ОТЕСЛА®

(апремиласт) 30 мг
таблетки

- ◆ Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴
- ◆ Благоприятный профиль безопасности⁴⁻⁵
- ◆ Таблетированная форма выпуска



ДЕЙСТВИЕ АПРЕМИЛАСТА



AMF – аденозинмонофосфат, cAMF – циклический AMF, ПКА – 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 циклоспориин, 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:** утомляемость. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела. **Передозировка.** Апремиласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозозамитирующей 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

