

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 94
№ 5
2018



Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

www.jgl.ru



Реклама

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.

** Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 94, № 5, 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. 5, 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)

Okhlopov 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

А. А. КУБАНОВА, Л. Е. МЕЛЕХИНА, А. А. КУБАНОВ
Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. Л. БАКУЛЕВ
Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. К. АЛЕКСАНДРОВА, В. А. СМОЛЪЯННИКОВА
Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена

А. А. КУБАНОВ, Ю. А. ГАЛЛЯМОВА, О. А. КОРАБЛЕВА
Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

С. В. КЛЮЧАРЕВА, И. В. ПОНОМАРЕВ, С. Б. ТОПЧИЙ,
А. Е. ПУШКАРЕВА
Лечение ринофимы с помощью лазера на парах меди

А. А. ХРЯНИН, О. В. РЕШЕТНИКОВ, Т. А. ШПИКС, М. В. РУССКИХ,
Г. А. КОВАЛЕНКО, И. О. МАРИНКИН
Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Е. В. СОКОЛОВСКИЙ, Г. Н. МИХЕЕВ, М. Г. РЫБАКОВА,
Е. Б. МАНАШЕВА, В. А. СЕРЕДИНА
Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розаи — Дорфмана)

А. Л. ЕВСЕЕВА, С. В. КОШКИН, В. В. РЯБОВА, О. С. КОВРОВА
Первичный сифилис экстрагенитальной локализации: описание клинических случаев

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

И. В. РЫЧКОВА, О. А. ПРИТУЛО
Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт

ORGANIZATION OF HEALTH CARE

ANNA A. KUBANOVA, LIDIA E. MELEKHINA, ALEXEY A. KUBANOV
Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017

LITERATURE REVIEW

ANDREY L. BAKULEV
Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis

SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEXANDRA K. ALEXANDROVA, VERA A. SMOLYANNIKOVA
Features of seborrheic keratoses in patients with carbohydrate metabolism disorders

ALEXEY A. KUBANOV, YULIA A. GALLYAMOVA, OLGA A. KORABLEVA
Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

SVETLANA V. KLYUCHAREVA, IGOR V. PONOMAREV,
SERGEI B. TOPCHIY, ALEXANDRA E. PUSHKAREVA
Treatment of rhinophyma using a copper vapor laser

ALEXEY A. KHRYANIN, OLEG V. RESHETNIKOV, TATYANA A. SHPIKS,
MARIA V. RUSSKIH, GLEB A. KOVALENKO, IGOR O. MARINKIN
HIV/AIDS awareness among young people and their sexual behaviour

CLINICAL CASES

EVGENY V. SOKOLOVSKY, GEORGY N. MIKHEEV, MARGARITA G. RYBAKOVA, ELIZAVETA B. MANASHEVA, VERA A. SEREDINA
Cutaneous sinus histiocytosis of face of the non-Langerhans cell histiocytoses type (cutaneous Rosai — Dorfman disease)

ANNA L. EVSEEVA, SERGEY V. KOSHKIN, VERA V. RYABOVA,
OLGA S. KOVROVA
Extragenital primary syphilis: a description of clinical cases

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

IRINA V. RYCHKOVA, OLGA A. PRYTULO
Effectiveness of resuming ustekinumab therapy in psoriasis patients with metabolic disorders. Clinical experience

9

26

33

39

50

59

66

72

77

роспечать
ОСНОВА

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2019 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 – П18012454/01; дата регистрации 19.11.2007; Полькортолон ТС – П18012544/01; дата регистрации 19.11.2007; Неомидин – ЛП-001997; 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 и др.); ожоги и отморожения I степени; вторичные инфекции после укусов насекомых.



Полькортолон ТС (Polcortolon TC)

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

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



Неомицин (Neomycin)

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

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

ЯХРОМА-МЕД

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ЛАЗЕРНЫЙ АППАРАТ

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

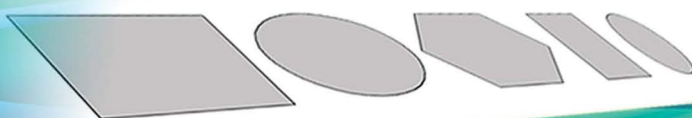
- НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ
- СОСУДИСТЫЕ ДЕФЕКТЫ
- ПИГМЕНТНЫЕ ПЯТНА
- ВЫРАВНИВАНИЕ РУБЦОВ
- ЛЕЧЕНИЕ УГРЕВОЙ СЫПИ
- ФОТООМОЛОЖЕНИЕ



ДЛИНА ВОЛНЫ
578 НМ, 511 НМ



ШАБЛОНЫ СКАНИРОВАНИЯ



Физический институт им. П.Н. Лебедева
119991, Москва, Ленинский проспект, 53
8 (495) 851-06-09 www.yachroma.com

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



БИОАНАЛОГИ



BIOSCAD СОЗДАЛ СОБСТВЕННУЮ ИНФРАСТРУКТУРУ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ



более 50 продуктов
в портфеле, из них
10 биологические



8 зарубежных офисов
и 4 производственные
площадки



более 40 препаратов
в разработке



более 1700
сотрудников



700 научных
сотрудников



30 действующих
лабораторий



ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!

- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

Janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Стелара®
(устекинумаб)

*бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энтезиты, спондилиты

1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.

2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170 (2):398-407

3. Papp K et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54

4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84

5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9

6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;67(12):1739-49

7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-1988.

8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.

9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52

10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14

11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9

12. Zwegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.

13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.

14. Vilarrasa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.

15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®), ЛП-001104, ЛСР-006465/09.

Электронный ресурс 06.10.2017 URL:

<http://gfs.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название - Стелара®

Международное непатентованное название - устекинумаб. Лекарственная форма - раствор для подкожного введения. Фармакокатегорическая группа - псориаза средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПСА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), беременность и лактация, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после

первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

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

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

* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозированной 45 мг.

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

PHRU/STE1117/0001

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

К 150-летию Клиники кожных и
венерических болезней Военно-медицинской
академии ИМ. С.М. КИРОВА

XIII САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

Юбилейная научно-практическая конференция
дерматовенерологов и косметологов

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

24-26 ОКТЯБРЯ 2019

ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- МИКОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО ДЛЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГОВ
- ИПП: 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
- ТРИХОЛОГИЯ
- 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
- СЕМИНАР ПО ТРИХОЛОГИИ

ОРГАНИЗАТОРЫ

- САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ ИМ. В.М. ТАРНОВСКОГО (ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ)
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
- ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
- ОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»
- ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР: ООО «АЙ СИ ЭС»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ **ДО 15 АПРЕЛЯ 2019 Г.**
ПРИЕМ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ **ДО 3 ИЮНЯ 2019 Г.**
ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ **ДО 3 СЕНТЯБРЯ 2019 Г.**



WWW.CONGRESS-PH.RU

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-9-25>

Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году

Кубанова А. А., Мелехина Л. Е.^{*}, Кубанов А. А.

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

В статье проанализировано состояние эпидемиологической ситуации по инфекциям, передаваемым половым путем, и дерматозам, динамика заболеваемости сифилисом, заболеваемость сифилисом среди мигрантов, заболеваемость дерматозами в Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Ключевые слова: заболеваемость и структура дерматозов и ИППП, заболеваемость сифилисом, врожденный сифилис, болезни кожи и подкожной клетчатки, диспансеризация, коечный фонд, стационарная и амбулаторная медицинская помощь населению

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

Для цитирования: Кубанова А. А., Мелехина Л. Е., Кубанов А. А. Основные задачи развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года. Результаты деятельности медицинских организаций по оказанию дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в 2017 году. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):9–25. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-9-25>



Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017

Anna A. Kubanova, Lidia E. Melekhina*, Alexey A. Kubanov

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

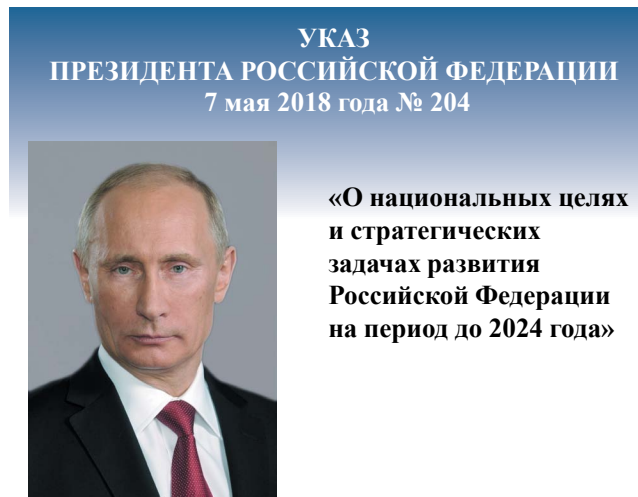
This article analyses the epidemiological situation concerned with sexually transmitted infections and dermatoses, as well as the dynamics of syphilis incidence, incidence of syphilis among migrants, incidence of dermatoses in the Russian Federation during the 2013–2017 period.

Keywords: incidence and structure of dermatosis and STIs, incidence of syphilis, congenital syphilis, skin and subcutaneous tissue diseases, clinical examination, hospital beds, inpatient and outpatient medical care

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

For citation: Kubanova A. A., Melekhina L. E., Kubanov A. A. Key objectives of dermatovenerological assistance to the Russian Federation population for the period up to 2024. Results of the activities of medical organizations in providing dermatovenerological assistance to the Russian Federation population in 2017. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):9–25. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-9-25>

■ Майский Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» определил национальные цели развития России до 2024 года. В указе установлены основные ключевые направления социально-экономического развития нашей страны, по которым должны быть разработаны национальные проекты (программы).



Одними из ключевых направлений майского указа Президента обозначены демография и здравоохранение. Первоочередными задачами в здравоохранении являются качество и доступность медицинской помощи населению, особенно это касается отдаленных населенных пунктов, переориентация системы здравоохранения на профилактику, сокращение дефицита медицинских кадров и цифровизация здравоохранения. Кадровый дефицит должен быть восполнен квалифицированными специалистами. Взаимодействие медицинских организаций определено государственной информационной медицинской системой в сфере здравоохранения и использованием цифровых технологий. Основная работа по качеству и доступности оказания медицинской помощи должна начинаться на уровне медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Согласно пункту 3 данного указа Правительству Российской Федерации при разработке национальной программы в сфере демографического развития и здравоохранения необходимо исходить из того, что к 2024 году необходимо обеспечить достижение следующих целей и целевых показателей:

(в сфере демографии)

- увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет;
- увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,7;
- увеличение доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, а также увеличение до 55 % доли граждан, систематически занимающихся физической культурой и спортом;

(в сфере здравоохранения)

Правительству Российской Федерации при разработке национального проекта в сфере здравоохранения исходить из того, что к 2024 году необходимо обеспечить:

а) достижение следующих целей и целевых показателей:

- снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения), смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения), смертности от новообразований, в том числе от злокачественных (до 185 случаев на 100 тыс. населения), младенческой смертности (до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся детей);
- ликвидация кадрового дефицита в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь;
- обеспечение охвата всех граждан профилактическими медицинскими осмотрами не реже одного раза в год;
- обеспечение оптимальной доступности для населения (в том числе для жителей населенных пунктов, расположенных в отдаленных местностях) медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь;
- оптимизация работы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, сокращение времени ожидания в очереди при обращении граждан в указанные медицинские организации, упрощение процедуры записи на прием к врачу;
- увеличение объема экспорта медицинских услуг не менее чем в четыре раза по сравнению с 2017 годом (до 1 млрд долларов США в год);

б) решение следующих задач:

- завершение формирования сети медицинских организаций первичного звена здравоохранения с использованием в сфере здравоохранения геоинформационной системы с учетом необходимости строительства врачебных амбулаторий, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов в населенных пунктах с численностью населения от 100 до 2 тысяч человек, а также с учетом использования мобильных медицинских комплексов в населенных пунктах с численностью населения менее 100 человек;
- завершение формирования сети национальных медицинских исследовательских центров;
- создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения;
- внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг состояния здоровья пациентов;
- обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами, включая внедрение системы непрерывного образования медицинских работников, в том числе с использованием дистанционных образовательных технологий;
- внедрение клинических рекомендаций и протоколов лечения и их использование в целях формирования тарифов на оплату медицинской помощи;
- разработка и реализация программ борьбы с онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, развития детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям;
- формирование системы защиты прав пациентов;
- совершенствование механизма экспорта медицинских услуг.

Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология»

По результатам проведенного анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля за период 2013–2017 годы установлено: оптимизация медицинских организаций продолжается, сокращается число кожно-венерологических диспансеров, увеличивается число центров специализированной медицинской помощи, расширяется число кожно-венерологических отделений и кабинетов при других медицинских организациях (при республиканских, краевых, областных больницах и т. д.).

Оказание медицинской помощи населению Российской Федерации по профилю «дерматовенерология» в 2017 году осуществлялось на базе 123 кожно-венерологических диспансеров, 8 центров специализированной медицинской помощи и 3243 отделений и кабинетов (рис. 1).

За период 2013–2017 годов число кожно-венерологических диспансеров в целом по Российской Федерации сократилось на 15,2 % на фоне увеличения числа центров специализированной медицинской помощи (+14 %). Сокращение числа кожно-венерологических диспансеров повлекло за собой уменьшение числа физических лиц врачей-дерматовенерологов, занятых в государственных и муниципальных организациях здравоохранения. В 2017 году численность врачей-дерматовенерологов в Российской Федерации составила 8332 против 9298 в 2013 году. Уменьшение числа специалистов составило более 10 %, в основном за счет врачей, занятых в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами была на уровне 0,57 на 10 000 населения, снизившись более чем на 12 % по отношению к 2013 году (0,65 на 10 000 населения).

Несмотря на снижение показателей обеспеченности населения врачами-дерматовенерологами, укомплектованность медицинских организаций специалистами данного профиля в 2017 году в Российской Федерации составила в целом по организациям 87 % (рис. 2, 3).

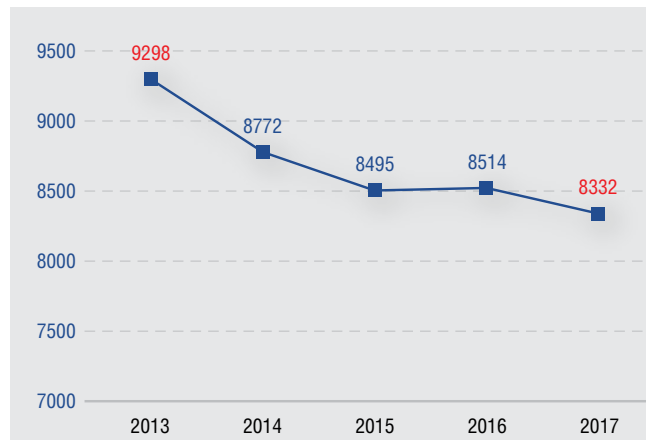


Рис. 2. Число физических лиц врачей-дерматовенерологов в РФ в 2013–2017 годы
Fig. 2. The number of dermatovenerologists in the Russian Federation, 2013–2017

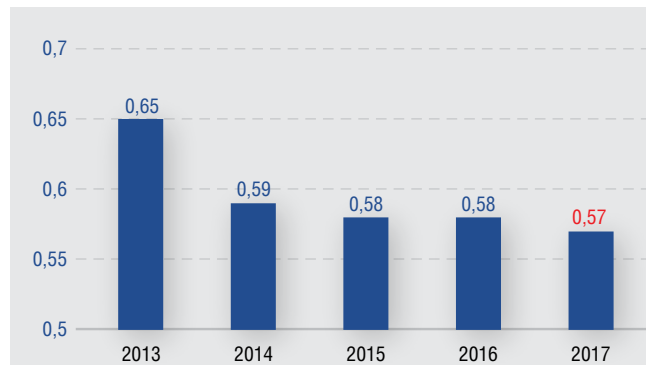


Рис. 3. Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в РФ в 2013–2017 годы (на 10 000 населения)
Fig. 3. Provision of the population with dermatovenerologists in the Russia Federation, 2013–2017 (per 10,000 of the population)

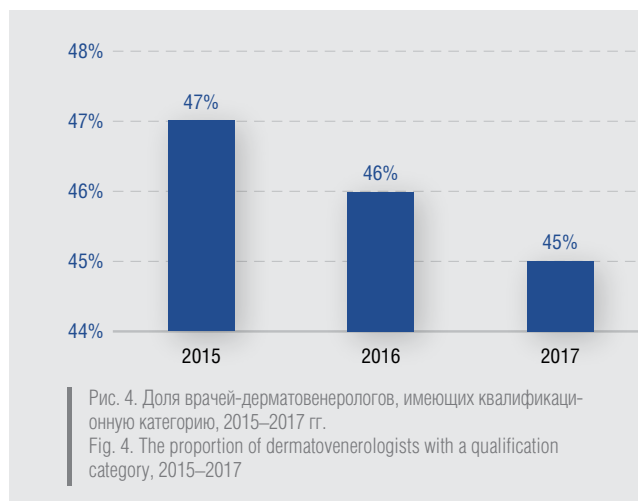


Рис. 1. Число медицинских организаций дерматовенерологического профиля в РФ в 2013 г., 2017 г. (абс. число)
Fig. 1. The number of medical organizations of a dermatovenerological specialization in the Russian Federation in 2013, 2017 (abs. number)

Из общего числа физических лиц врачей-дерматовенерологов 8332, работавших в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в 2017 году, квалификационную категорию имели 45 % (рис. 4). Квалификационные категории среди специалистов-дерматовенерологов распределились следующим образом: доля врачей, имеющих высшую категорию, составила 29 % (2452 специалиста), первую категорию — 11,5 % (957 специалистов), вторую — 4,5 % (384 специалиста). Доля врачей, не имеющих никакой категории, составила 55 % (4539 специалистов) (рис. 5).

Доля врачей, имеющих квалификационную категорию, в целом по Российской Федерации за последние три года снизилась (рис. 4).

Объемы оказания медицинской помощи населению в амбулаторно-поликлинических условиях по профилю «дерматовенерология» характеризуются следующими показателями. Общее число посещений, включая профилактические посещения, сделанные пациентами к врачам-дерматовенерологам, в целом по Российской Федерации в 2017 году составило 42 818 448, в том числе по поводу заболеваний — 25 095 784, профилактических — 17 722 664, что по сравнению с 2013 годом ниже на 5,7 % (2013 г. — 45 423 735).



В структуре посещений 2017 года обращения среди взрослых составляют 74 % (31 493 779), из них по поводу заболеваний 19 315 084 (45 %), профилактических — 12 178 695 (28 %). Доля посещений, сделанных детскими пациентами в возрасте 0–17 лет, составила 26 % от общего числа посещений (11 324 669). Из них по поводу заболеваний — 5 780 700 (14 %), профилактических — 5 543 969 (13 %). Таким образом, из общего числа посещений 59 % приходится на посещения по поводу заболеваний, из них среди взрослых 45 %, у детей 14 %. Общая доля профилактических посещений составила 41 %: среди взрослых 28 %, у детей 13 % (рис. 6, 7).

В 2017 году в Российской Федерации стационарная медицинская помощь пациентам дерматовенерологического профиля, требующим по своему состоянию круглосуточного наблюдения, была оказана на 9615 дерматовенерологических койках. В структуре круглосуточного коечного фонда число коек, развернутых для пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки, составило 7378 (76 %), из них 6251 койка для взрослых пациентов и 1127 коек для детей. Из общего числа развернутых коек на 2237 (24 %) койках была оказана медицинская помощь пациентам инфекциями, передающимися половым путем, в том числе 2164 койки для взрослого контингента и 73 койки для детского (табл. 1).

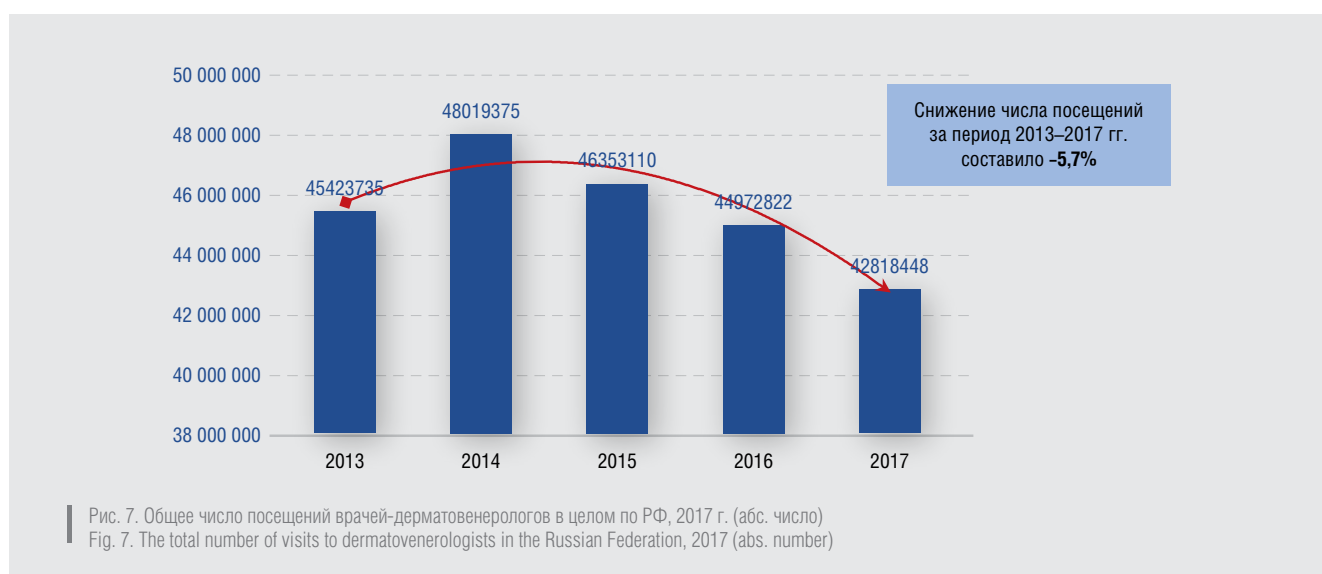
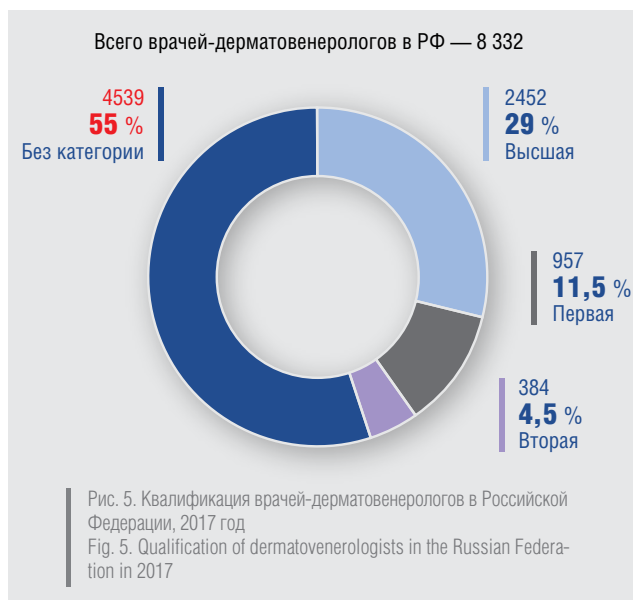


Таблица 1. Число дерматовенерологических коек, развернутых в 2017 году в целом по РФ, абс. число
Table 1. The number of new dermatovenerological hospital beds in the Russian Federation in 2017, abs. number

Всего круглосуточных дерматовенерологических коек 9615			
из них			
дерматологических 7378		венерологических 2237	
для взрослых 6251	для детей 1127	для взрослых 2164	для детей 73

Число развернутых дерматовенерологических коек в круглосуточных стационарах в 2017 году по отношению к 2013 году сократилось более чем на ¼ часть, составив 26 % (2013 г. — 12 992 койки, 2017 г. — 9615 коек). Обеспеченность населения Российской Федерации круглосуточными койками составила 0,65 на 10 000 населения против 0,91 в 2013 году. В 2017 году большая часть дерматовенерологических коек — 7307 коек, что составило 76 % круглосуточного коечного фонда, была развернута в кожновенерологических диспансерах. В центрах специализированной медицинской помощи функционировало 740 дерматовенерологических коек (7,7 %). В клиниках научных организаций и вузов была развернута 691 койка (7,2 %). В отделениях краевых, республиканских, окружных и областных больниц — 138 коек (1,4 %). Число дерматовенерологических коек в городских больницах составило 363 (3,8 %), в центральных районных и районных больницах — 363 койки (3,8 %), в специализированных больницах — 13 коек (0,1 %).

Рациональное перераспределение ресурсов в дерматовенерологической службе в целом по Российской Федерации в последние пять лет позволило к 2017 году интенсифицировать работу круглосуточной дерматовенерологической койки на 3,6 %, увеличив среднюю длительность занятости койки в году с 305 (2013 г.) до 314 дней в 2017 году (рис. 8).

Работа дерматовенерологической койки по отдельным профилям в целом по Российской Федерации в 2017 году варьировала в разных пределах. В среднем 316 дней койка была занята больными болезнями кожи и подкожной клетчатки. Дерматологическая койка для взрослых пациентов работала 314 дней в году, для дет-

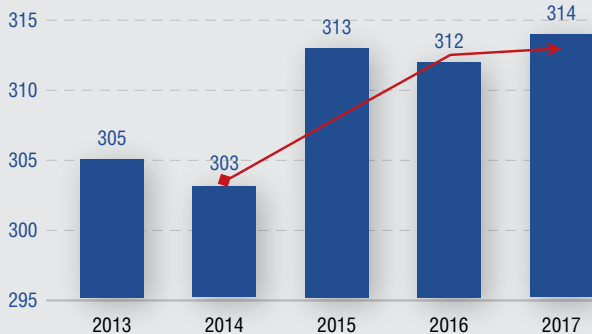


Рис. 8. Динамика работы дерматовенерологических круглосуточных коек (дней) в целом по РФ, 2013–2017 годы
Fig. 8. Dynamics of overnight dermatovenerological hospital beds in the Russian Federation, 2013–2017

ских пациентов 324 дня. Сравнительная характеристика интенсивных показателей работы дерматологической койки 2013 года по отношению к 2017 году показала интенсификацию работы койки для детского контингента, прирост койко-дней составил 11 % и отрицательный баланс — 2,5 % в работе койки дерматологического профиля для взрослых пациентов (табл. 2).

Сокращение избыточного числа коек, предназначенных для пациентов инфекциями, передающимися половым путем, способствовало увеличению работы койки венерологического профиля в целом за анализируемый период, с 263 дней в 2013 году до 309 дней в 2017 году, прирост составил 17,5 %. Работа венерологической койки для взрослых пациентов увеличилась на 15,9 % в (2013 г. — 268,3, в 2017 г. — 309 дней), для детей — 62,0 % (2013 г. — 154,9, в 2017 г. — 251 день) (табл. 2).

Несмотря на наметившуюся положительную тенденцию работы дерматовенерологической койки в целом по Российской Федерации, требуется дальнейшая рационализация коечного фонда круглосуточного стационара дерматовенерологического профиля с учетом потребности населения в койках данного профиля.

Немаловажную роль в интенсификации работы койки играет показатель средней длительности пребывания больного на койке. Снижение числа дней пребывания больного на койке приводит к увеличению показателя оборота койки (число пролеченных больных). В 2017 году показатель средней длительности пребывания больного на дерматовенерологической койке в Российской Федерации составил 14,5 дня, что на 8,2 % ниже аналогичного показателя 2013 года (2013 — 15,8 дня). В среднем в 2017 году показатель средней длительности пребывания больного на койке сократился на 3 дня по отношению к 2013 году. Это привело к увеличению числа пролеченных больных на 16,0 % (2013 г. — 18,7, 2017 г. — 21,7) (табл. 3).

Анализ статистических данных по средней длительности занятости круглосуточной дерматовенерологической койки в 2017 году в разрезе федеральных округов по сравнению с показателями 2013 года продемонстрировал аналогичную тенденцию интенсификации работы койки практически по всем округам. Диапазон прироста показателя работы койки был в пределах от 0,3 % в Приволжском федеральном округе до 27,6 % в Уральском федеральном округе. Показатель работы дерма-

Таблица 2. Работа дерматовенерологической койки в Российской Федерации, 2013–2017 гг.
Table 2. The efficiency of dermatovenerological beds in the Russian Federation, 2013–2017

Профиль койки	Работа койки, дней		Изменение показателя, %
	2013 г.	2017 г.	
Дерматовенерологическая	305	314	+3,0 %
Дерматологическая	317,5	316	-
в том числе для взрослых	322	314	-2,5 %
для детей	292	324	+11,0 %
Венерологическая	263	309	+17,5 %
в том числе для взрослых	268,3	311	+15,9 %
для детей	154,9	251	+62,0 %

Таблица 3. Оборот и средняя длительность пребывания больного на круглосуточной койке, 2016–2017 гг.
Table 3. Turnover and average duration of stay in dermatovenerological departments, 2016–2017

Профиль койки	Оборот койки, больных		Изменение показателя, %	Средняя длительность пребывания, дней		Изменение показателя, %
	2013	2017		2013	2017	
Дерматовенерологическая	18,7	21,7	+16,0	15,8	14,5	-8
Дерматологическая для взрослых	20,0	22,1	+10,5	16,2	14,2	-12,3
Дерматологическая для детей	17,3	23,1	+33,5	16,9	14,0	-17,2
Венерологическая для взрослых	16,5	20,1	+21,8	16,0	15,5	-3,1
Венерологическая для детей	11,1	18,3	+65,0	14,0	13,7	-2,1

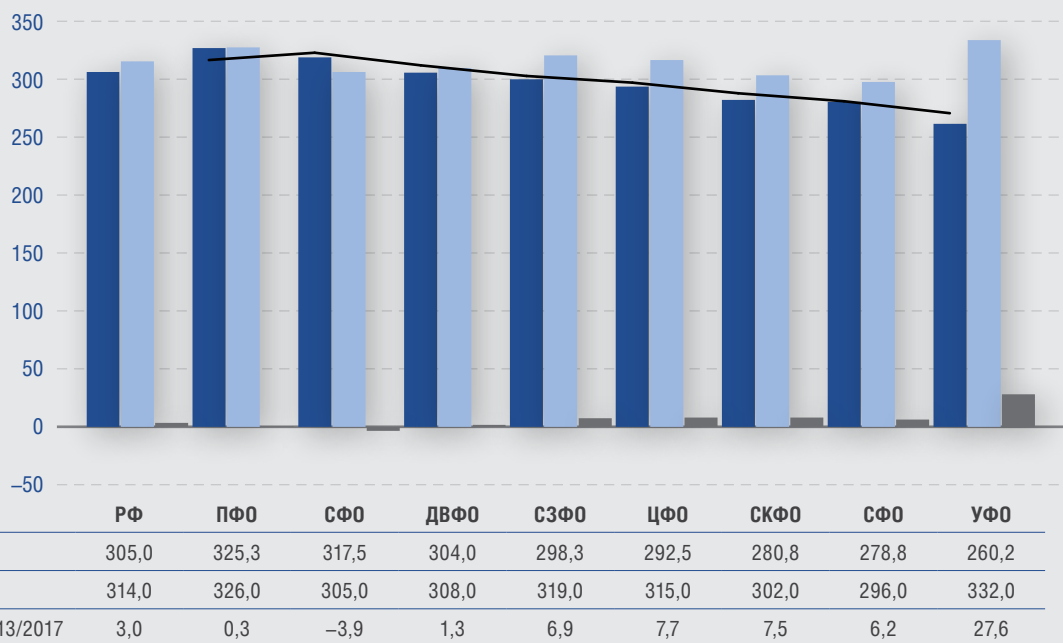


Рис. 9. Показатель работы дерматовенерологической койки в разрезе федеральных округов и в РФ, 2013 г., 2017 г. (в днях)
Fig. 9. Work of dermatovenerological hospital beds in the RF Federal districts and in the Russian Federation on the whole, 2013, 2017 (in days)

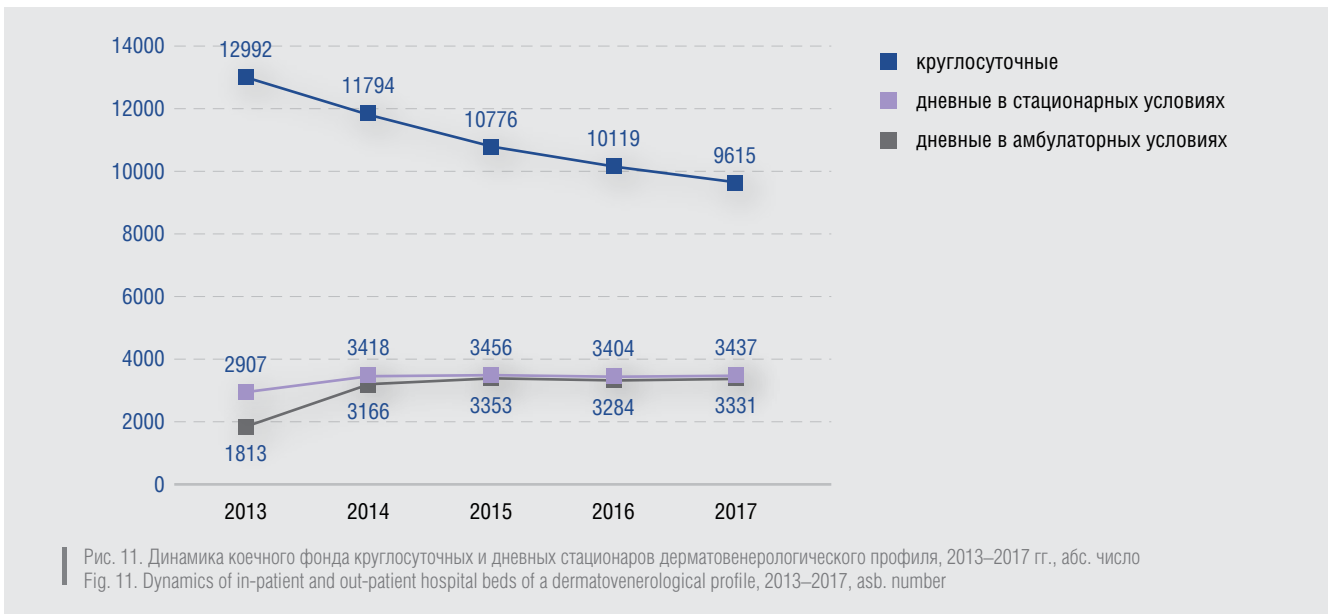
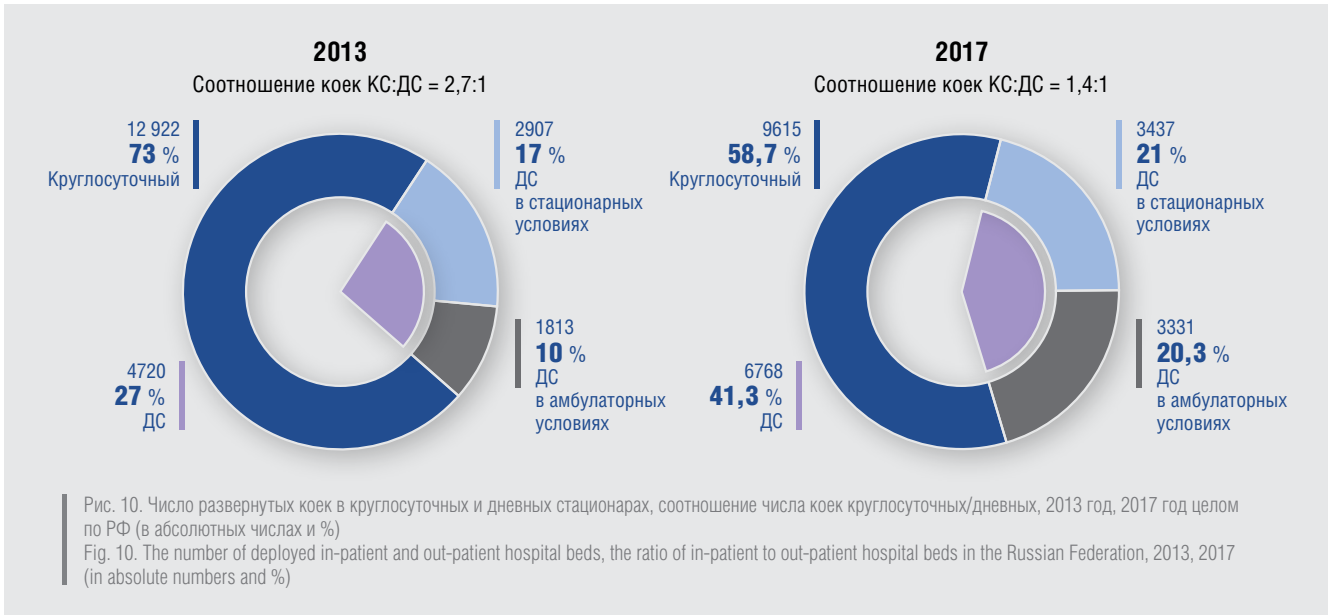
товенерологической койки в Сибирском федеральном округе снизился на 3,9 % (рис. 9).

В 2017 году показатели работы дерматовенерологической койки выше среднероссийского показателя (314 дней) наблюдались в Уральском (332 дня), Приволжском (326 дней) и Северо-Западном (319) федеральных округах. Ниже среднероссийского уровня отмечаются в Северо-Кавказском (302 дня), Сибирском (305 дней) и Дальневосточном (308 дней) федеральных округах. Самая низкая работа дерматовенерологической койки была зарегистрирована в Южном федеральном округе (296 дней).

Как отмечалось выше, структурные преобразования коечного фонда в дерматовенерологической службе продолжают, на фоне сокращения числа коек круглосуточных стационаров идет активное развитие дневных стационаров с увеличением коек и койко-мест. В 2017 году в Российской Федерации всего было развернуто 6768 коек и койко-мест в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и в амбулаторных условиях, что на 43,4 % больше, чем в 2013 году (4720). Доля коек

дневных стационаров в общем коечном фонде круглосуточных и дневных стационаров дерматовенерологического профиля (16 383 — общий коечный фонд круглосуточных и дневных стационаров) составила 41 % (2013 год — 27 %), а соотношение коек дневных и круглосуточных стационаров — 1:1,4, 2013 год — 2,7:1. Более активно идет развертывание коек дневных стационаров при стационарных условиях, число которых к 2017 году за анализируемый период времени увеличилось почти в 2 раза. Менее интенсивно формируется коечный фонд дневных стационаров, развернутых в амбулаторных условиях, прирост коек составил всего +18,2 % (рис. 10).

Коечный фонд дневных стационаров обоих типов формировался неравномерно. Наибольший прирост коек дневных стационаров наблюдался в 2014 году. Число коек дневного стационара, развернутого при больничных условиях, выросло на 17,5 %, а при амбулаторных условиях число койко-мест увеличилось на 74,5 %. В дальнейшем расширение коечного фонда идет более медленно, а 2016 году отмечается отрицательный прирост. Это может свидетельствовать

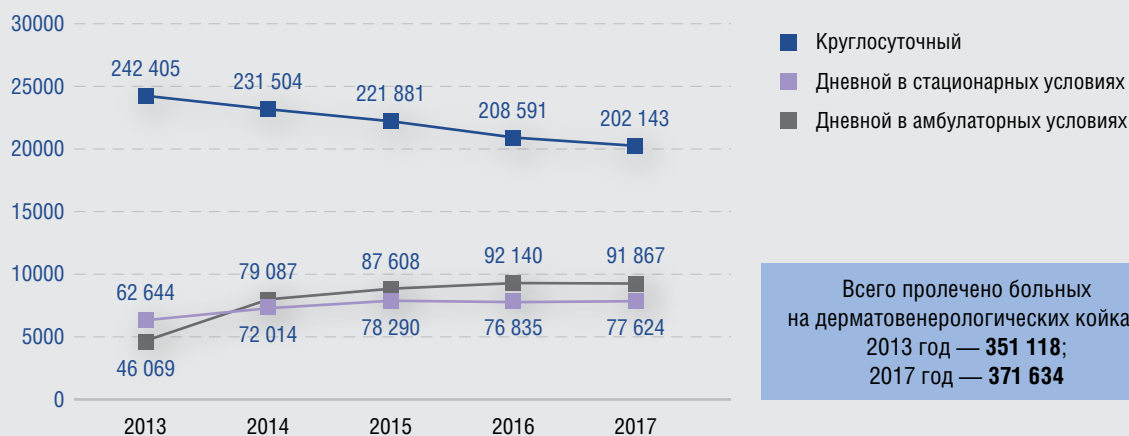


о том, что реструктуризация коечного фонда продолжается, что в какой-то степени негативно отражается на работе коек и койко-мест. Показатель работы койки и койко-места остается на низком уровне (рис. 11, табл. 4).

Проведенный анализ работы медицинских организаций по оказанию специализированной медицинской помощи в условиях стационара пациентам дерматовенерологического профиля показал, что общее число пролеченных больных на круглосуточных и дневных койках увеличилось и составило в 2017 году 371 634, в 2013 — 351 118 пациентов в целом по Российской Федерации. Число больных, пролеченных на койках в круглосуточных стационарах, за данный период сократилось на 40 262 (17 %). В то же время число больных, пролеченных на койках дневных стационаров, увеличилось на 56 % (на 60 778). Таким образом, общий объем медицинской помощи, оказанный населению в условиях круглосуточного и дневного стационара по профилю

Таблица 4. Работа койки и койко-места в дневных стационарах в целом по РФ, 2017 г.
Table 4. Work of hospital beds in out-patient departments in the Russian Federation, 2017

Профиль койки	Работа койки и койко-места в дневных стационарах, развернутых при стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях 2017 год (дней)	
	Койка	Койко-место
Дерматовенерологическая	287	299
Дерматологическая для взрослых	290	303
Дерматологическая для детей	298	272
Венерологическая для взрослых	252	287
Венерологическая для детей	121	191



Всего пролечено больных на дерматовенерологических койках:
2013 год — 351 118;
2017 год — 371 634

Рис. 12. Число пациентов, которым оказана медицинская специализированная дерматовенерологическая помощь в различных типах медицинских организаций, в динамике, 2013–2017 гг. (абс. число)
Fig. 12. Dynamics of the patient number having received specialized dermatovenerological assistance in various medical organizations, 2013–2017, (abs. number)

«дерматовенерология», не сократился, а к 2017 году вырос на 6 % (рис. 12).

Состояние эпидемиологического благополучия по ИППП и болезням кожи и подкожной клетчатки

По последним официальным статистическим данным, в 2017 году в Российской Федерации зарегистрировано всего 206 963 вновь выявленных случаев инфекций, передающихся половым путем. Заболеваемость ИППП в целом составила 140,9 на 100 000 тысяч населения, что почти на 40 % ниже аналогичного показателя 2013 года (2013 г. — 233,4).

Ежегодный темп снижения заболеваемости в среднем на 11–12 % за анализируемые 2013–2017 годы сохраняется (рис. 13).

Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в федеральных округах регистрировалась в пределах от 93,4 до 204,2 на 100 000 населения. Ниже среднероссийского показателя (140,9) она наблюдалась в Северо-Кавказском (93,4), Южном (103,5) и Центральном (104,1) федеральных округах. В остальных пяти округах показатели заболеваемости инфек-

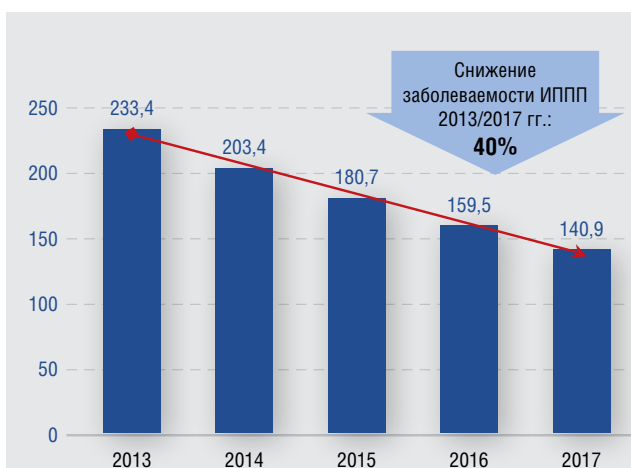


Рис. 13. Динамика заболеваемости ИППП в целом по РФ, 2013–2017 гг.
Fig. 13. Dynamics of STI incidence in the Russian Federation on the whole, 2013–2017



Рис. 14. Динамика заболеваемости ИППП в целом по РФ и федеральным округам в 2017 году, на 100 тысяч населения
Fig. 14. Dynamics of STI incidence in the Russian Federation and RF Federal districts in 2017, per 100,000 of the population

циями, передаваемыми половым путем, были выше среднероссийского показателя. Высокие показатели по сравнению другими федеральными округами сохраняются в Сибирском (193,3) и Дальневосточном (204,2) федеральных округах, превышая среднероссийский показатель на 37,2 и 44,9 % соответственно.

Из общего числа зарегистрированных случаев инфекций, передающихся половым путем, в 2017 году в Российской Федерации было зарегистрировано: 28 639 вновь выявленных случаев сифилиса, показатель заболеваемости составил 19,5 на 100 тысяч населения, гонококковой инфекции — 11,1 (16 312 случаев), трихомоноза — 48,0 (70 520 случаев), хламидийных инфекций — 30,4 (44 571 случаев), аногенитальной герпетической вирусной инфекции — 12,2 (17 866 случаев) и аногенитальных вирусных бородавок — 19,8 (29 055 случаев). Как и в предыдущие годы, самая высокая активность снижения заболеваемости за 2013–2017 годы отмечается у гонококковой инфекции, составляя 62,8 %. Темп ее снижения был наивысшим среди всех инфекций, передающихся половым путем, и был в среднем равен 12,6 %, в результате в ранговом распределении ИППП заболеваемость гонококковой инфекцией занимает последнее место. В федеральных округах уровень заболеваемости гонококковой

инфекцией был неравнозначным. Низкий показатель регистрировался в Центральном федеральном округе: 4,8 на 100 тысяч населения, ниже среднероссийского показателя в 2,3 раза и в 7 раз ниже самого высокого показателя Дальневосточного федерального округа (33,8 на 100 тысяч населения) (рис. 15).

На 42,8 и 41,5 % снизилась заболеваемость хламидийными инфекциями и трихомонозом соответственно, заболеваемость сифилисом — на 32,5 %, аногенитальная герпетическая вирусная инфекция — на 20,8 % и аногенитальные бородавки — на 16,5 % (рис. 16).

В 2017 году в структурном разрезе заболеваемости сифилисом заболеваемость ранними формами отмечалась на уровне 11,2 на 100 тысяч населения, поздними формами — 4,7, другими и неуточненными формами сифилиса — 3,6 (рис. 17).

Среди ранних форм сифилиса заболеваемость первичным сифилисом составила — 0,8, вторичным — 2,7, ранним нейросифилисом — 0,2, сифилисом ранним скрытым — 7,6 на 100 тысяч населения. Заболеваемость ранними формами сифилиса по сравнению с показателем 2013 года снизилась на 51,3 %. Продолжается рост заболеваемости поздними и другими и неуточненными формами сифилиса. В 2017 году, по отношению к 2013 году, заболеваемость поздними

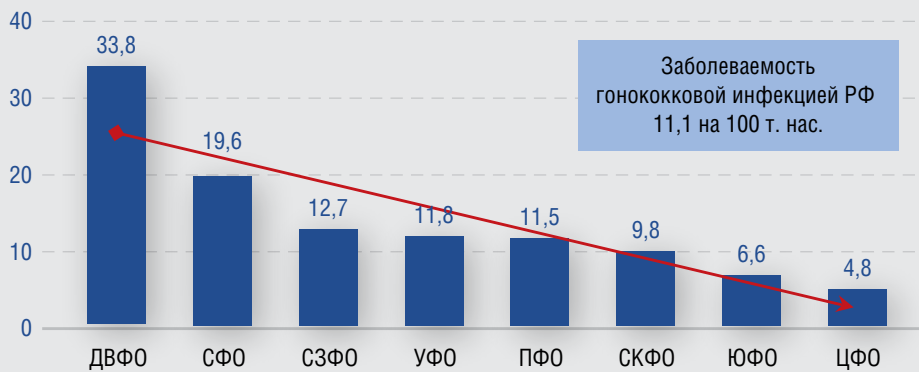


Рис. 15. Заболеваемость гонококковой инфекцией в ФО, на 100 тыс. нас., 2017 год
Fig. 15. Incidence of gonococcal infections in the RF Federal districts, 2017, per 100,000 of the population

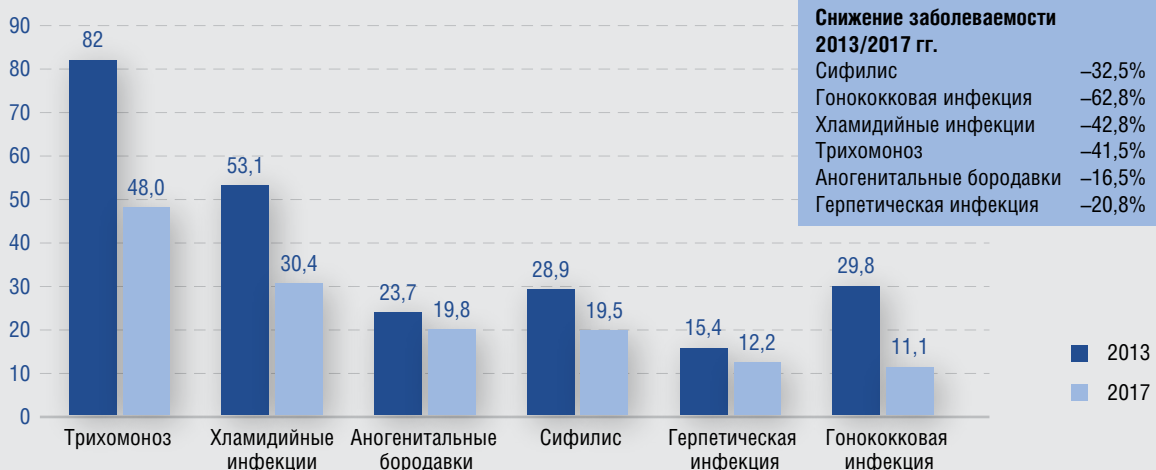


Рис. 16. Заболеваемость по нозологиям в структуре ИППП на 100 тысяч населения, 2013 г., 2017 г.
Fig. 16. The structure of STI in 2013, 2017, per 100,000 of the population.



Рис. 17. Динамика заболеваемости сифилисом в целом по РФ, в структурном разрезе, на 100 тысяч населения, 2013–2017 годы
Fig. 17. The structure of syphilis incidence in the Russian Federation, 2013–2017, per 100,000 of the population

Таблица 5. Изменение показателя заболеваемости различными формами сифилиса, на 100 тысяч населения, 2013–2017 гг.
Table 5. Variation in the incidence rate of various syphilis forms, 2013–2017, per 100,000 of the population

Форма сифилиса	Заболеваемость (на 100 тысяч населения)		Изменение показателя заболеваемости, %
	2013 год	2017 год	
Ранний сифилис:	23,0	11,2	- 51,3
первичный сифилис	2,4	0,8	- 66,7
вторичный сифилис	7,0	2,7	- 61,4
ранний нейросифилис	0,2	0,2	-
сифилис ранний скрытый	13,5	7,6	- 43,7
Поздний сифилис:	3,5	4,7	+ 34,3
поздний нейросифилис	0,7	0,9	+ 28,6
сифилис поздний скрытый	2,7	3,6	+ 33,3
Другие и неуточненные формы сифилиса	2,3	3,6	+ 56,5

ми формами увеличилась на +34,3 %, а другими и неуточненными формами на +56,5 % (табл. 5).

В структуре раннего сифилиса обращает на себя внимание заболеваемость ранним нейросифилисом, которая остается на прежнем уровне, несмотря на активное снижение первичного и вторичного сифилиса. Поздний нейросифилис продолжает расти, прирост за пятилетний период составил почти 30 %, увеличившись на одну треть по сравнению с аналогичным показателем 2013 года. Более медленное снижение ранних скрытых форм сифилиса по сравнению с другими ранними формами и рост позднего и неуточненных форм сифилиса может негативно отразиться на эпидпроцессе и привести к его активизации.

Не менее важное значение имеет проблема с врожденным сифилисом, которая по настоящее время остается открытой. В 2017 году всего было зарегистрировано 38 случаев раннего врожденного сифилиса, практически в каждом федеральном округе (в 23 субъектах Российской Федерации) и 1 случай позднего врожденного сифилиса в Чеченской Республике.

Наибольшее число случаев врожденного сифилиса зарегистрировано в Приволжском (12 случаев), Цен-

Таблица 6. Число случаев и заболеваемость врожденным сифилисом в целом по РФ и ФО, 2013 г., 2017 г., в абс. числе и на 100 тысяч населения
Table 6. The number of cases and incidence of congenital syphilis in the Russian Federation as a whole and its Federal districts, 2013, 2017, in abs. numbers and per 100,000 of the population

Федеральный округ	Врожденный сифилис			
	2013 г.		2017 г.	
	абсолютное число	на 100 тысяч детского населения	абсолютное число	на 100 тысяч детского населения
Российская Федерация	47	0,19	38	0,15
Центральный	14	0,2	9	0,15
Северо-Западный	3	0,1	3	0,14
Южный	5	0,2	2	0,07
Северо-Кавказский	4	0,2	7	0,31
Приволжский	9	0,2	12	0,23
Уральский	1	0,04	2	0,09
Сибирский	9	0,2	4	0,11
Дальневосточный	2	0,2	0	0,00

тральном (9 случаев) и в Северо-Кавказском (7 случаев) федеральных округах. В Сибирском федеральном округе — 4 случая, Северо-Западном — 3 случая, Южном и Уральском федеральных округах по 2 случая (табл. 6).

Заблеваемость врожденным сифилисом напрямую связана с дородовым наблюдением беременных женщин в женских консультациях. Женщины, не наблюдающиеся в женских консультациях в период беременности или встающие на учет на поздних сроках, как правило, рожают детей, больных врожденным сифилисом, в связи с отсутствием или не успев получить специфического лечения. Часто стали встречаться случаи необоснованного отказа беременных женщин, больных сифилисом, от лечения, продолжают иметь место случаи некорректного ведения беременных, несвоевременного выявления у них заболевания. Все это негативно отражается не только на исходах беременности, но и приводит к рождению детей, больных врожденным сифилисом.

Из приведенных данных видно, что заболеваемость сифилисом снизилась за данный период времени на 31 %. В то же время число женщин, больных сифилисом, сократилось на 40 %, что, соответственно,

изменило соотношение числа больных мужчин и женщин, сместившись в сторону мужчин (2013 г. — 1м:1ж; 2017 г. — 1м:0,7ж). Из общего числа беременных женщин с вновь установленным диагнозом «сифилис» в 2017 году не получили лечения до исхода беременности 7,8 % против показателя 2013 года — 7,2 %, выявлены в период родов — 6 % (2013 год — 6,4 %), не получили лечения по окончании родового периода — 1,7 % (2013 год — 1,9 %) (табл. 7). В 2017 году не было зарегистрировано ни одного случая мертворождений с морфологически подтвержденным диагнозом «сифилис» (2013 год — 4), и число умерших детей с врожденным сифилисом сократилось до 2 случаев (2013 год — 3). Учитывая сложившуюся динамику показателей, все же можно предполагать, что наметилась тенденция к корригированию ситуации с беременными женщинами, больными сифилисом.

Несмотря на высокий процент снижения заболеваемости сифилисом детей 0–14 лет, который составил почти 40 %, и снижение уровня заболеваемости к 2017 году до 0,55 на 100 тысяч населения детей данного возраста по сравнению с 2013 годом (2013 г. — 1,4), некоторые проблемы, которые непосредственно влияют на уровень заболеваемости детей сифилисом, остаются открытыми. Так, заболеваемость сифилисом среди детей 0–14 лет могла бы снизиться, если бы не было усугубляющих обстоятельств. Одна четвертая часть показателя заболеваемости сифилисом детей 0–14 лет приходится на врожденный сифилис и три четверти на приобретенный. В связи с этим следует обратить внимание на источники заражения сифилисом детей данного возраста. В 2017 году по сравнению с 2013 годом число детей, инфицированных трансплацентарным путем, снизилось на 67 %, половым — 76,2 %, неуточненным путем — 57,1 % и бытовым путем — 56,5 %. Однако доля детей, инфицированных бытовым путем, по отношению ко всем зарегистрированным детям, больным сифилисом, увеличилась с 49 % в 2013 году до 63,2 % в 2017 году. В возрастной группе 0–1 года бытовой путь увеличился с 8 до 13,5 %, в группе 2–14 лет с 41,4 до 50 %. Прирост показателя бытового пути заражения составил 13,8 %. Кроме того, «процент» снижения инфицирования детей бытовым путем оказался наименьшим, а по сравнению с предыду-

Таблица 7. Сравнительные данные о женщинах и беременных женщинах с вновь установленным диагнозом «сифилис» в целом по РФ, 2013 г., 2017 г., абс. число, %
Table 7. Comparative data on new syphilis diagnoses among women and pregnant women in the Russian Federation, 2013, 2017, abs. number, %

Сифилис у беременных женщин	2013 год	2017 год	Изменение показателя, %
Число женщин с вновь установленным диагнозом «сифилис»	19 842	11 921	-40
Число беременных женщин с вновь установленным диагнозом «сифилис»	3847	1863	-51,6
Не получили лечения до исхода беременности	278	145	-52,2
Выявлены в период родов	245	111	-54,7
Не получили лечения по окончании родов	72	31	-57

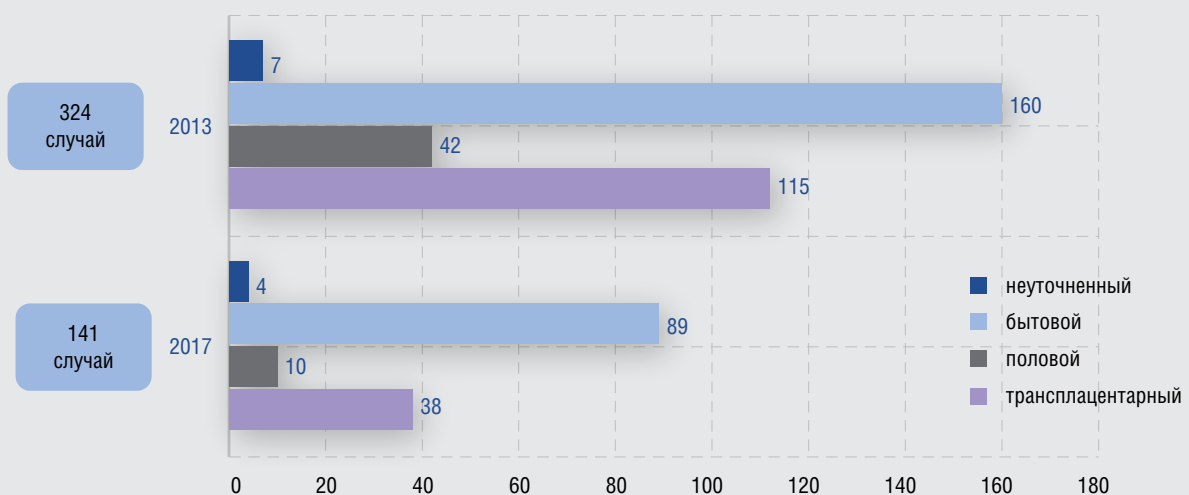


Рис. 18. Пути инфицирования детей сифилисом в целом по РФ, 2013 г., 2017 г., абс. число
Fig. 18. Pathways of infecting children with syphilis in the Russian Federation, 2013, 2017, abs. number

щим, 2016 годом наблюдается даже его рост на 12,7 %. В 2017 году было всего 89 случаев приобретенного бытовым путем сифилиса детей 0–14 лет (возрастной ценз: 0–1 года — 19; 2–8 лет — 63; 9–12 лет — 7), что составило 63,1 % от всех 141 зарегистрированного случая. В связи с этим необходимо проводить целевые исследования для решения выявленных проблем (рис. 18).

Другим не менее важным обстоятельством, влияющим на уровень заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, являются миграционные процессы.

В 2017 году число случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, составило 5820, что на 2682 случая больше, чем в 2013 году (3138). Доля иностранных граждан, больных сифилисом, в 2013 году составляла 7,5 % от всех зарегистрированных случаев сифилиса в Российской Федерации. В 2017 году она увеличилась до 20 %, почти в 3 раза. Показатель заболеваемости сифилисом в целом по России в 2013 году составлял 28,9 на 100 тысяч населения. Чистый показатель заболеваемости населения сифилисом в России, без учета

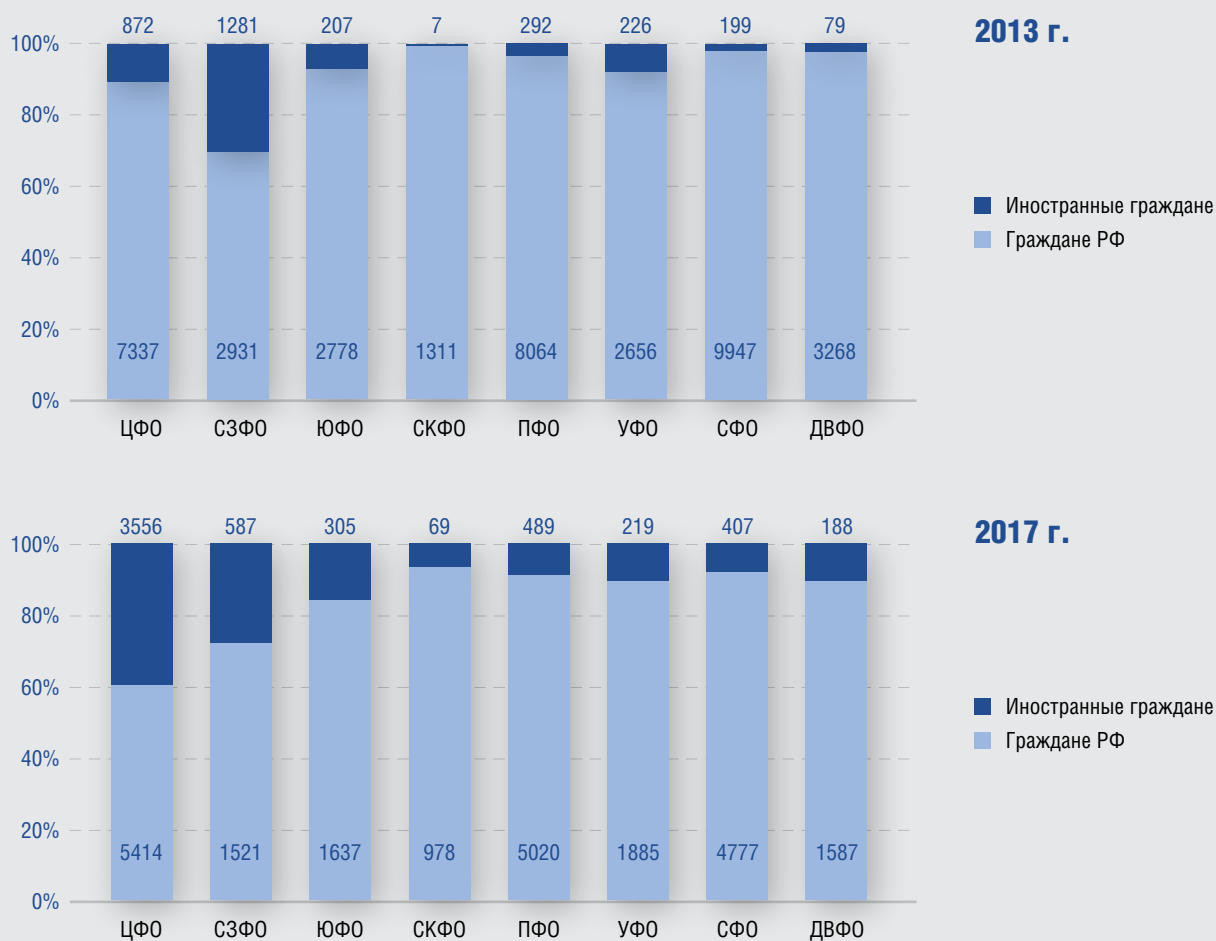


Рис. 19. Динамика зарегистрированных случаев сифилиса среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан по федеральным округам, 2013–2017 гг.
Fig. 19. Dynamics of registered syphilis cases among RF and foreign citizens in RF Federal districts, 2013–2017

Таблица 8. Динамика числа случаев сифилиса среди мигрантов в РФ, 2013–2017 гг., абс. число, %
Table 8. Dynamics of the number of syphilis cases among migrants in Russian Federation, 2013–2017, abs. number, %

Год	Число случаев сифилиса среди иностранных граждан	В том числе выявлено при медицинских осмотрах			
		все формы	ранний	поздний	другие и неуточненные формы
2013	3138	2490	1375	839	276
2014	3513	2891	1347	1053	491
2015	5701	4908	2016	1083	1809
2016	6028	5488	2199	1727	1562
2017	5820	5339	1600	1987	1752
Прирост 2017/2013 гг.	85 %	114 %	16 %	137 %	535 %



мигрантов, был 26,7, в 2017 году среди всего населения — 19,5 на 100 тысяч населения, без мигрантов — 15,5. Прирост показателя за счет мигрантов к 2017 году увеличился почти в 2 раза (+85,5 %), (2013 г. — [28,9 – 26,7 = 2,2], 2017 г. — [19,5 – 15,5 = 4]).

В 2017 году по сравнению с 2013 годом доля числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, от числа всех зарегистрированных случаев сифилиса в каждом федеральном округе выросла: в Центральном федеральном округе — с 10 % в 2013 году до 40 % в 2017 году, в Южном — с 6,9 до 15,7 %, в Северо-Кавказском — с 0,5 до 7 %, в Приволжском — с 3,5 до 8,9 %, в Уральском — с 7,8 до 10,4 %, в Сибирском — с 2 до 8 % и в Дальневосточном — с 2,4 до 10,6 %. В Северо-Западном федеральном округе снижение показателя было незначительным, составив 27,8 % в 2017 году против 30,4 % в 2013 году. Однако в течение анализируемого времени в данном округе доля мигрантов, больных сифилисом, была и остается одной из самых высоких (рис. 19).

Как положительное можно отметить, что увеличение среди мигрантов числа случаев сифилиса, выявленного при медицинских осмотрах, может свидетельствовать об улучшении качества профилактической работы как в миграционной службе, так и в кожно-венерологических диспансерах (табл. 8).

Наиболее сложным разделом в работе дерматовенерологической службы является оказание специализированной медицинской помощи больным дерматозами. Многочисленные научные исследования как в России, так и за рубежом доказали, что на возникновение дерматозов оказывает влияние ряд различных факторов. Дерматозы в Российской Федерации распространены во всех возрастно-половых группах населения. Ежегодный прирост дерматозов в целом по России составляет в пределах 5–6 тысяч человек на 100 тысяч населения, из них более 4 тысяч пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «дерматоз». В 2017 году распространенность и заболеваемость дерматозами в России составили: распространенность 5723, заболеваемость 4098 на 100 тысяч населения, что ниже аналогичных показателей 2013 года соответственно на 12,8 и 7 %. Показатель заболеваемости составляет 72 % от общего



показателя распространенности дерматозов в России. Такое соотношение показателей может свидетельствовать о недостатках в работе амбулаторно-поликлинического звена в медицинских организациях (рис. 20).

Заболееваемость дерматозами в настоящее время в Российской Федерации остается на достаточно высоких цифрах. В по возрастной структуре распространенности и заболеваемости соотношение числа больных дерматозами детей, подростков и взрослых остается без изменений. Болезни кожи и подкожной клетчатки более широко распространены среди детской возрастной группы 0–17 лет по сравнению с взрослым населением. Самая высокая распространенность и заболеваемость дерматозами наблюдается среди подростков, составив в 2017 году в Российской Федерации 10 556 и 7256 на 100 тысяч подросткового населения соответственно. Среди детей 0–14 лет распространенность и заболеваемость остается на высоком уровне — 9195 и 6969 на 100 тысяч детей данного возраста и наимень-

Атопический дерматит**Псориаз**

Рис. 21А. Распространенность атопического дерматита и псориаза по возрастным группам в целом по РФ на 100 тыс. соответствующего населения, охват диспансерным наблюдением в %, 2013, 2017 год
Fig. 21A. Prevalence of atopic dermatitis and psoriasis by age groups in the Russian Federation, per 100,000 age-related population, coverage by dispensary observation, %, 2013, 2017

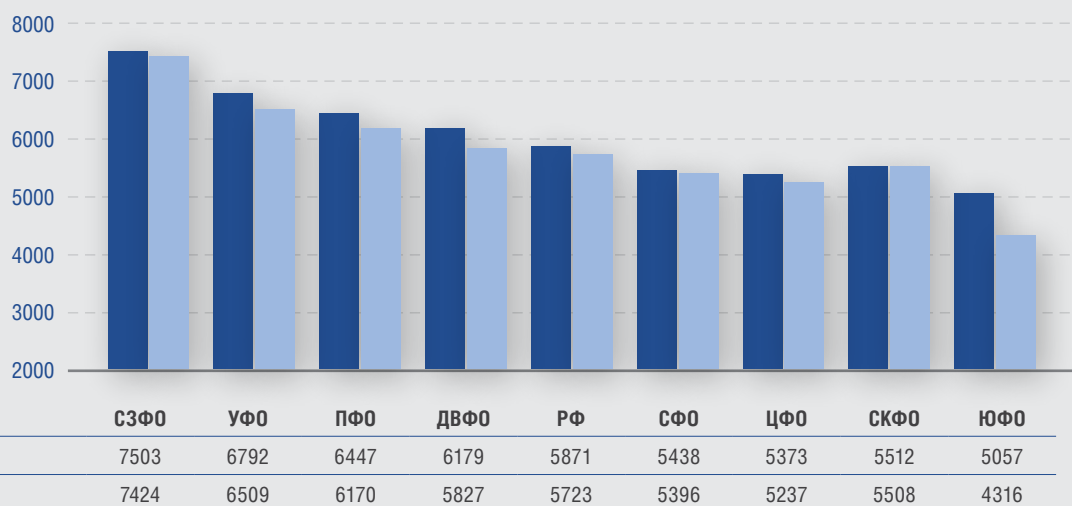


Рис. 22. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди всего населения по федеральным округам (2016–2017 гг.), на 100 тыс. нас.
Fig. 22. Prevalence of skin and subcutaneous tissue across the entire RF population in RF Federal districts, 2016–2017, per 100,000 population

шая среди взрослых — 4802 и 3365 на 100 тысяч взрослого населения (рис. 21, 21А). Различие в показателях распространенности и заболеваемости в федеральных округах обусловлено рядом факторов, которые присущи данному субъекту (социально-экономические, климатические, развитость промышленности и т. д.) (рис. 22). Самая высокая распространенность болез-

ней кожи и подкожной клетчатки отмечается в СЗФО (2017 г. — 7424 на 100 тысяч населения), наименьшая — в ЮФО (4316 на 100 тысяч населения).

В общей структуре заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки к наиболее распространенным, сложным и тяжелым дерматозам, которые являются хроническими, часто рецидивирующими, ухудшающи-

ми качество жизни пациента, относятся атопический дерматит, различные формы экземы, псориаз, локализованная склеродермия, дискоидная красная волчанка и ряд других сложных дерматозов. Почти половина всех заболеваний (50 %), зарегистрированных во всех возрастных группах, приходится на вышеперечисленные дерматозы. В детской возрастной группе 0–14 лет доля контактного дерматита составляет 22 %, атопического — 17,5 %, экземы — 6,5 %, псориаза — 1 % и т. д. Только у детей первого года жизни в 2017 году было зарегистрировано 227 221 заболевание, впервые в жизни установленное по классу L00-98, из них 14 583 заболевания на первом месяце жизни ребенка. С увеличением возраста процентное соотношение в структуре заболеваний постепенно изменяется, и уже в возрасте 18 лет и старше доля псориаза составляет почти 6 %, экзема увеличивается до 9,5 %, контактный дерматит остается практически на прежнем уровне — 21,3 %, а атопический снижается до 3,3 %.

Высокий уровень распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации требует модернизации лечебно-профилактического процесса в медицинских организациях дерматовенерологического профиля, особенно амбулаторно-поликлиническом звене. Основным резервом в решении данного вопроса может быть оптимизация профилактической и диспансерной работы по раннему выявлению и наблюдению больных дерматозами для своевременного предупреждения активизации и рецидивов заболевания. В настоящее время работа в данном аспекте находится на недостаточном уровне. Охват диспансерным наблюдением остается низким, в то время как число посещений врачей-дерматовенерологов падает. При этом отмечается увеличение числа заболеваний у детей, особенно в возрасте до 5 лет. Вторичные обращения пациентов по поводу заболевания, зарегистрированного в предыдущие годы, составляют всего от впервые выявленных заболеваний 15–20 %. Диспансерное наблюдение пациентов с заболеваниями дерматовенерологического профиля должно проводиться в соответствии с действующими нормативно-правовыми документами: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ст. 46, ч. 5, ст. 54; приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного

наблюдения» в отношении лиц старше 18 лет, приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1348н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных учреждениях»; приказ Минздрава СССР № 770 от 30.05.1986 в редакции от 09.12.1997 «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения». Понятно, что отсутствие единого подхода в данном вопросе, вызванное различием нормативно регламентированных документов и законодательных актов, определяет ряд сложностей в работе врачей-дерматовенерологов. Усиление профилактической работы позволит оказывать своевременную и качественную специализированную медицинскую помощь населению. Средства для проведения данной работы должны выделяться в рамках ОМС территориальными фондами обязательного медицинского страхования.

Таким образом, исследование показало, что проводимые структурные преобразования привели к позитивным тенденциям в дерматовенерологической службе:

- Оптимизировалась работа «стационарной» помощи населению. Показатель работы дерматовенерологической койки в целом по Российской Федерации вырос за анализируемый период на 3 % и составил в 2017 году 314 дней, снизилось число дней пребывания больного на койке, увеличился оборот койки. Продолжается разветвление дневных стационаров обоих типов. Общий объем стационарной помощи вырос на 6 %.

- Эпидемиологическая ситуация с ИППП стабилизировалась, заболеваемость по всем возрастным группам населения продолжает снижаться.

- Проблемы, связанные с хроническими дерматозами, остаются актуальными, так как их распространенность и заболеваемость во всех возрастных группах населения стабильно регистрируется на высоких цифрах. Длительность и хроническое течение дерматозов негативно сказываются на трудоспособности и качестве жизни пациентов. Поздняя обращаемость пациентов в медицинские организации и низкая активность со стороны больного по соблюдению профилактических мероприятий и медицинских работников по проведению диспансерной работы приводит к негативным последствиям. Большая роль в поддержании ремиссии у больных дерматозами должна отводиться диспансерной работе. ■

Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2013–2017 годы [Статистические материалы]. Москва. [Resources and activities of the medical organizations of a dermatovenerological profile. The incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin diseases in 2013–2017 [Statistical materials]. Moscow. (In Russ.)]
2. Формы федерального статистического наблюдения:
3. № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями»; № 34 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за 2013–2017 годы; № 32 «Сведения

- о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» 2013, 2017 годы; № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», 2013, 2017 гг.; № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», 2013–2017 гг.; 14ДС «Сведения о деятельности дневных стационаров» 2013–2017 гг. [No. 9 "Information about the incidence of diseases"; No. 34 "Information about sexually transmitted infections and infectious skin diseases" in 2013–2017; No. 32 "Information about medical care for women in pregnancy, childbirth and in the puerperal period" 2013, 2017; No. 12 "Information about the number of diseases registered in pa-

tients living in the service area of medical organizations", 2013, 2017; No. 14 "Information about the activities of medical organization subdivisions providing in-patient medical assistance" 2013–2017; 14DS "Information on the activities of out-patient hospitals" 2013–2017. (In Russ.)]

4. Указ Президента Российской Федерации от 07.05. 2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation from 07.05. 2018 No. 204 "About the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period of 2024". (In Russ.)]

5. Итоговый доклад «О задачах развития дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации на период до 2024 года». А.А. Кубановой д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, на XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов. М., 2018. [Report "About the objectives of dermatovenereological assistance to the population of the Russian Federation for the period up to 2024" delivered by A.A. Kubanova Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the State Research Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, at the 18th All-Russian Congress of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Moscow, 2018. (In Russ.)]

6. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ст. 46, ч. 5, ст. 54. [Federal Law issued 21.11.2011 No. 323-FL "On the basis of the protection of public health in the Russian Federation", article 46, part 5, article 54. (In Russ.)]

7. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения» в отношении лиц старше 18 лет. [Order of the RF Ministry of Health dated 21.12.2012 No. 1344n "On the approval of the procedure for dispensary observation" in relation to persons over 18 years old. (In Russ.)]

8. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 № 1348н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных учреждениях». [Order of the RF Ministry of Health dated 21.12.2012 No. 1348n "On the approval of the procedure of dispensary adolescent observation, including during the period of training and education in educational institutions". (In Russ.)]

9. Приказ Минздрава СССР № 770 от 30.05.1986 в редакции от 09.12.1997 «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения». [Order of the RF Ministry of Health of the USSR No. 770 dated 30.05.1986 amended 09.12.1997 "On the order of the medical examination of the RF population". (In Russ.)]

Информация об авторах

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

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

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

Information about the authors

Anna A. Kubanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

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

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Senior Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32>

Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом

Бакулев А. Л.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В обзоре обсуждается системный характер псориаза. Понимание специалистами, что данный дерматоз не является исключительно заболеванием кожного покрова, а патогенетически взаимосвязан с развитием ряда коморбидных состояний, не только имеет важное теоретическое значение, но также позволяет обсуждать целесообразность изменения терапевтической стратегии в отношении пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами дерматоза, сопровождающимися непрерывно-рецидивирующим течением и наличием коморбидных состояний. Долгосрочное применение средств системной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов, в таких случаях является теоретически обоснованным и обеспечивает контроль над основными клиническими проявлениями заболевания.

Приводятся данные по влиянию отечественного оригинального препарата BCD-085 — ингибитора IL17 — на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза, его эффективность и безопасность у лиц, имеющих среднетяжелые и тяжелые формы данного дерматоза.

BCD-085 демонстрирует быстрый и высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение первых 12 недель терапии. Согласно данным, имеющимся на данный момент, BCD-085 обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием значимой с клинической точки зрения иммуногенности.

Ключевые слова: псориаз, коморбидные состояния, терапия, генно-инженерные биологические препараты, BCD-085, эффективность, безопасность, иммуногенность

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

Для цитирования: Бакулев А. Л. Эволюция представлений о псориазе и терапевтических подходах по ведению пациентов. BCD-085 — первый отечественный генно-инженерный биологический препарат для лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):26–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32>

Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis

Andrey L. Bakulev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachia str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

This review paper discusses the systemic character of psoriasis. For medical specialists, it is of crucial importance to understand that psoriasis is not exclusively a skin disease; rather, it is pathogenetically connected with the development of a number of comorbid conditions. This fact has a practical significance in terms of choosing therapeutic strategies for managing patients with medium and severe dermatoses characterized by relapses and comorbid conditions. The long-term use of systemic medications in such cases, including genetically engineered biological ones, seems to be theoretically reasonable, since it facilitates control over the main clinical manifestations of the disease.

This paper presents information on the innovative Russian drug — BCD-085-inhibitor IL17 — and its effects on the key stages of psoriasis immunopathogenesis. The efficacy and safety of this drug for patients with moderate and severe psoriasis are discussed.

BCD-085 is found to exhibit a fast and high therapeutic response in terms of the PASI75, PASI90, PASI100 and sPGA indexes during the first 12 weeks of therapy. According to the available data, BCD-085 is characterized by a favourable safety profile and the absence of immunogenicity from the clinical standpoint.

Keywords: psoriasis, comorbid conditions, therapy, genetically engineered biologic preparations, BCD-085, efficacy, safety, immunogenicity

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

For citation: Bakulev A. L. Evolution of the understanding of psoriasis and therapeutic approaches used to manage such patients. BCD-085 is the first Russian genetically-engineered biological preparation for the treatment of patients suffering from psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):26–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-26-32>

В последние годы произошла эволюция в представлениях о сути псориазического процесса. Вместо исключительно заболевания кожи данный дерматоз стали ассоциировать с системным патологическим процессом в организме больных, взаимосвязанным с Т-лимфоцитами [1]. Последнее обстоятельство в нашей стране впервые нашло официальное отражение в Федеральных клинических рекомендациях 2015 года, где псориаз рассматривается как системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [2].

В пользу системного характера псориаза свидетельствует ряд фактов. Прежде всего это иммунопатогенез заболевания, многие аспекты которого были существенно образом уточнены в связи с разработкой новых классов терапевтических средств — селективных ингибиторов сигнальных путей и генно-инженерных биологических препаратов. В настоящее время показано, что иммунопатофизиологический процесс запускается в организме путем презентации различных антигенов дендритными антиген-презентирующими клетками, что стимулирует образование и выброс Т-клетками IL12 и IL23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции — Th-1 и Th-17. Последние начинают экспрессировать гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов воспалительного процесса. Так, Th-1 преимущественно стимулирует выработку IL-2, IFN- γ , TNF- α , играющих важную роль в генерации и поддержании воспалительного процесса. Th-17 вырабатывают IL21 и IL22 (обеспечивают защиту организма от разнообразных патогенов), а также IL17. Последний мощно стимулирует и способен оркестрировать процессы тканевого воспаления и индуцировать активацию и гиперпролиферацию кератиноцитов кожи. В свою очередь, сами кератиноциты в условиях тканевого воспаления обладают способностью усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в коже приводит к акантозу и нарушениям дифференцировки кератиноцитов эпидермиса [3–5].

Участие в патогенезе псориаза большого числа цитокинов, выступающих в качестве универсальных провоспалительных агентов, является важнейшим фактором для манифестации и поддержания системного иммунного воспалительного процесса в организме пациентов в целом. Помимо самих цитокинов (ФНО- α , IFN- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-17) маркерами системного иммунного воспаления в настоящее время принято также считать СРБ и другие острофазовые белки, адипокины, лептин, хемокины, VCAM-1, ICAM-1 [6]. Наличие коморбидных состояний, которые выявляются у лиц, страдающих данным дерматозом, значительно чаще, чем в популяции в целом, связывают именно с наличием в организме хронического иммунного воспаления [1, 7, 8].

В настоящее время к состояниям, коморбидным псориазу, принято относить артериальную гипертен-

зию, сахарный диабет II типа, гиперлипидемию, ожирение, метаболический синдром, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, депрессию и тревожность. Установлено, что степень тяжести псориазического процесса, продолжительность заболевания и возраст пациентов являются важными факторами, определяющими частоту развития коморбидностей [1, 6–12]. При тяжелых формах дерматоза с большой площадью поражения кожи длительный (более 10 лет) псориазический анамнез, а также возраст старше 50 лет являются неблагоприятными факторами для развития коморбидных состояний. Следует обратить внимание, что псориазический артрит не является коморбидностью при псориазе, а представляет собой одно из его весьма часто встречающихся клинических проявлений.

Имеют ли данные о псориазе как системном процессе значение в практическом плане? Представляется, что, несомненно, они важны для понимания дерматологами своей важной роли в качестве специалистов, которые должны учитывать наличие коморбидных состояний при выборе того или иного вида терапии. Например, фотохимиотерапия не может быть рекомендована пациентам с сахарным диабетом; назначение циклоспорина больным с артериальной гипертензией является нецелесообразным. Более того, при оказании специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» специалистам необходимо занимать более активную позицию в плане взаимодействия с врачами других специальностей для подтверждения/исключения наличия заболеваний, являющихся коморбидными псориазу.

Однако если посмотреть на проблему более широко, то закономерно возникает вопрос о целесообразности проведения курсов топической и фототерапии пациентам с тяжелым псориазом, имеющим длительный анамнез заболевания, часто рецидивирующее течение и возможные поражения со стороны опорно-двигательного аппарата прогрессирующего характера. Очевидно, что такая терапевтическая стратегия не позволяет полноценно влиять на имеющийся в организме системный иммуновоспалительный процесс. Своевременное назначение препаратов системного действия (иногда в ранние сроки) в подобных случаях позволяет не только индуцировать ремиссию псориазического процесса на коже, но и предотвратить развитие либо уменьшить клинические проявления псориазического артрита и коморбидных заболеваний в организме больных.

В настоящее время цель лечения больных псориазом сводится к уменьшению клинических проявлений и частоты рецидивов заболевания; устранению патологических субъективных ощущений; улучшению качества жизни больного; снижению риска развития коморбидных заболеваний [2]. Высокий уровень доказательности в медицине (А, В) и накопленный огромный практический опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в течение последнего десятилетия во всем мире продемонстрировал их способность достигать указанных целей. Лекарственные препараты данной группы позволяют не только индуцировать ремиссию псориазического процесса, но и максимально ее пролонгировать [13].

При этом в последнее десятилетие динамическую оценку распространенности и тяжести псориазического процесса стало принятым проводить с помощью раз-

личных индексов, из которых наиболее широкое распространение получил наиболее универсальный из них индекс PASI. Оценку клинической эффективности у пациентов следует проводить в сроки 16–22 недели от начала системной терапии псориаза, в том числе с использованием генно-инженерных биологических средств (через 8 недель — для метотрексата) [14–16]. В соответствии с положениями Дельфийского консенсуса специалистов (2012) в случае уменьшения основных клинических проявлений псориаза (эритема, инфильтрация, шелушение, зуд) и площади поражения кожного покрова на 75 % и более (PASI75) проводимое пациенту лечение системными препаратами целесообразно продолжить [17, 18]. При ответе на терапию менее чем на 50 % (PASI50) необходимо пересмотреть стратегию проводимой терапии (произвести смену лекарственного средства, уменьшить интервалы между приемом/введением лекарственного средства; увеличить дозу применяемого лекарственного средства; использовать комбинацию лекарственных средств). Для генно-инженерных биологических препаратов из группы анти-TNF- α в ряде случаев целесообразно дополнительное назначение метотрексата с целью предотвращения возникновения «феномена ускользания терапевтического эффекта», связанного с образованием нейтрализующих аутоантител к биологическому агенту. Очевидно, что пересмотр стратегии терапии может привести к ухудшению профиля «польза/риск» и способствовать возникновению более частых нежелательных явлений терапии. В случаях терапевтического ответа, соответствующего значениям PASI5/175, приемлемыми являются оба подхода. Ключевыми для принятия решения в таких случаях являются показатели качества жизни пациента и ряд иных факторов (локализация элементов кожной сыпи; наличие зуда). При этом при наличии псориаза «проблемных локализаций» (волосистая часть головы, лицо, ладони/подошвы, складки, гениталии/перианальная область), а также при значениях индекса качества жизни DLQI \geq 5 терапевтический подход следует изменить по принципам, описанным выше.

С приходом в терапию псориаза первых ингибиторов ФНО- α и несколько позже — ингибитора IL12/23 стало возможным достижение 75-процентного уменьшения площади и тяжести псориатических поражений кожи (PASI75) у большинства пациентов со среднетяжелыми и тяжелым псориазом [19]. В последние годы с появлением анти-IL17 генно-инженерных биологических препаратов впервые стали говорить о возможности достижения в условиях реальной клинической практики новых целей — PASI90 и даже PASI100 — у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Помимо таргетного действия на ключевой патогенетический агент IL17, несколько лекарственных препаратов из данной группы обладают способностью

длительное время удерживать терапевтический ответ PASI90, а также демонстрируют высокую «выживаемость» терапии, приемлемую безопасность, низкую иммуногенность и высокую приверженность пациентов к терапии [20–26]. В настоящее время в России для применения у пациентов с псориазом зарегистрирован только один ингибитор IL17 — секукинумаб. В Европе и США разрешение на применение у пациентов с псориазом имеют еще 2 препарата: ингибитор IL17 — иксекизумаб и блокатор рецептора IL17 бродалумаб. Завершает программу клинических испытаний в терапии псориаза отечественный ингибитор IL17 нетакимаб (BCD-085) [27–31].

Почти полное и полное очищение кожи, площадь пораженной поверхности \leq 1 %, длительное удержание достигнутого ответа — те амбициозные, но вполне реальные результаты, которые можно ожидать сегодня в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом от выходящих в клиническую практику препаратов моноклональных антител к IL17 [32–33].

Затрагивая тему полного очищения кожи у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, нельзя оставить без внимания и такой крайне важный аспект заболевания, как качество жизни пациента с псориазом. Улучшение качества жизни пациента декларируется как одна из ключевых целей в терапии псориаза различными национальными и международными рекомендациями [2, 34, 35]

Согласно данным клинических исследований различных препаратов в терапии псориаза прослеживается четкая корреляция между частотой клинического ответа со стороны кожи (PASI75/PASI90) и улучшением качества жизни пациентов, в частности достижением DLQI, равного 0–1 [20, 21, 36–38] (табл. 1).

Достижение состояния, когда заболевание не оказывает влияния на качество жизни пациента, соответствующее ответу по индексу DLQI = 0–1, у многих пациентов с тяжелым псориазом представляет собой даже более сложную задачу, чем полное очищение кожи от проявлений псориаза. Причиной тому считается выраженная стигматизация пациентов, отсутствие веры в любую предлагаемую терапию. Тем важнее у таких пациентов с низким качеством жизни, обусловленным тяжелым псориазом, применять препараты, демонстрирующие быстрый выраженный ответ как со стороны кожи, суставов, так и коморбидных состояний.

Возможно, что в ближайшее время нас ждет пересмотр существующих в мире подходов к лечению и формирование новых целей в терапии псориаза. Пока же в повседневной клинической практике мы продолжаем использовать результаты Дельфийского консенсуса для регулярной оценки эффективности проводимой терапии псориаза и принятия решения о продолжении лечения либо его замене.

Таблица 1. Частота достижения ответа PASI75, PASI90 и DLQI = 0–1 по данным различных клинических исследований биологических препаратов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом

Table 1. Frequency of achieving PASI75, PASI90 and DLQI = 0–1, according to various clinical studies of biological preparations in patients with moderate and severe psoriasis.

Индекс	Иксекизумаб ²²	Секукинумаб ²¹	Устекинумаб ³⁶	Инфликсимаб ^{37,38}
PASI75	82,6 %	81,6 %	66,7 %	88 %
PASI90	64,6 %	59,2 %	42,3 %	57 %
DLQI 0-1	66,2 %	58,8 %	55,3 %	40 %

Несмотря на очевидные преимущества генно-инженерных биологических препаратов, весьма широкие показания для их использования при псориазе (наличие среднетяжелых или тяжелых форм заболевания или псориаза «проблемных» локализаций; наличие прогрессирующего псориатического артрита; неэффективность цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, а также методов фототерапии), их применение в условиях реальной клинической практики по-прежнему крайне ограничено. На этом фоне большой интерес для практических врачей представляет появление оригинального генно-инженерного биологического препарата BCD-085, созданного компанией BIOCAD (Россия).

BCD-085 — отечественный генно-инженерный биологический препарат, содержащий оригинальное рекомбинантное высоко гуманизированное моноклональное антитело против IL17, разработанное компанией BIOCAD.

На доклиническом этапе разработки BCD-085 было установлено, что нетакимаб с высокой аффинностью связывается с IL17 человека, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в тестах *in vitro* и уменьшает активность воспалительного процесса, не токсичен, демонстрирует отсутствие значимого количества агрегатов, примесей ДНК и белков продуцента, бактериальных эндотоксинов [39–41].

В клиническом исследовании I фазы, проведенном на здоровых добровольцах, при использовании всех исследуемых доз препарат BCD-085 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Явлений токсичности, связанных с дозой нетакимаба, зафиксировано не было. Показатели фармакокинетики: площадь под кривой «концентрация — время» AUC_{0-1344} (от момента введения препарата до 1344 ч — 57 день после введения) и $AUC_{0-\infty}$ (от момента введения препарата до бесконечности), St_{max} (максимальная концентрация моноклонального антитела против ИЛ-17 в сыворотке крови) и АУМС (суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата в организме) характеризовались доза-зависимостью, т.е. нарастали с увеличением дозы вводимого препарата. Период полувыведения BCD-085 составил 15–22 дня [39, 40].

Опубликованы результаты международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата BCD-085 больным среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом BCD-085-2 [39]. В данном исследовании участвовало 120 больных вульгарным псориазом со стабильным течением на протяжении 6 месяцев или более до включения в исследование, имевших на этапе скрининга $BSA \geq 10\%$; $PASI \geq 12$ баллов; $sPGA \geq 3$ баллов. В рамках данного протокола была изучена эффективность различных доз BCD-085 — 40, 80 и 120 мг в сравнении с плацебо. Установлено, что во всех исследуемых дозах BCD-085 обладал статистически достоверным превосходством над использованием плацебо у больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Через 12 недель проведенной терапии значений $PASI_{75}$ удалось достичь у 80 % пациентов, получавших исследуемый препарат в дозе 40 мг; соответственно у 83,33 % — 80 мг и у 92,86 % — 120 мг ($p < 0,001$). Снижение величин индекса $PASI$ на 90 % в вышеуказанные сроки констати-

ровали у 66,67 % лиц, получавших BCD-085 в дозе 40 мг; у 60 % — 80 мг; у 78,57 % — 120 мг. При этом каждый пятый пациент в группе BCD-085 120 мг достиг ответа $PASI_{90}$ уже через месяц от начала терапии препаратом, каждый второй — через 2 месяца и 4 из 5 пациентов — к 12 неделе терапии.

Данные, полученные на 12 неделе клинического исследования 2 фазы препарата BCD-085 в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, позволяют предположить, что отечественный препарат BCD-085 сможет обеспечить сопоставимый с другими ингибиторами IL17 (секукинумабом, иксекизумабом) ответ. В таблице 2 представлена частота достижения ответа по индексам $PASI_{75}$ и $PASI_{90}$ согласно данным клинических исследований III фазы для препаратов иксекизумаб и секукинумаб и II фазы для препарата BCD-085. Если результаты исследования 3 фазы подтвердят высокую эффективность BCD-085, то последнее обстоятельство будет представляться чрезвычайно важным не только для иллюстрации высокой терапевтической эффективности BCD-085 на этапе проведения индукционной терапии, но и для понимания того, что в условиях реальной клинической практики назначение данного лекарственного препарата не приведет к появлению большого числа пациентов — первичных «неответчиков» на терапию.

Динамика индекса NAPS_I, отражающего распространенность и тяжесть псориатических ониходистрофий, позволяет говорить о возможности эффективной коррекции последних с использованием BCD-085. Об этом свидетельствует установленная положительная динамика по индексу NAPS_I, которая фиксировалась у всех групп наблюдавшихся больных псориазом. Однако достоверное превосходство в сравнении с плацебо через 12 недель лечения препаратом было зафиксировано в группах лиц, получавших 80 мг и 120 мг BCD-085 (уменьшение NAPS_I в этих группах составило соответственно 43,42 и 73,08 %; $p = 0,008$ и $p = 0,006$ соответственно).

При оценке безопасности проведенной терапии BCD-085 в исследовании BCD-085-2 продемонстрировано, что число нежелательных явлений в группах лиц, получавших BCD-085, соответствовало группе плацебо. Наиболее часто встречались инфекции верхних дыхательных путей и нейтропения легкой степени тяжести. Повышения активности АлАТ, АсАТ, гамма-глутамил-трансферазы носили транзиторный характер и наиболее часто регистрировались у пациентов, получавших 80 мг препарата. Не было выявлено ни одного случая досрочного выбывания участников из данного клиниче-

Таблица 2. Непрямое сравнение терапевтического ответа со стороны больных псориазом по индексу PASI в сроки 12 недель
Table 2. Indirect comparison of the therapeutic response from psoriasis patients within the period with 12 weeks using the PASI index

Индекс	Иксекизумаб ²²	Секукинумаб ²³	BCD-085 ^{39*}
$PASI_{75}$	82,6 %	81,6 %	92,9 %
$PASI_{90}$	64,6 %	59,2 %	78,6 %

*Примечание. Препарат BCD-085 (МНН:нетакимаб) в настоящее время в России не зарегистрирован. Для препарата BCD-085 представлены данные клинического исследования II фазы, для остальных препаратов — данные клинических исследований III фазы.

* Note. BCD-085 (INN:netakimab) is currently not registered in Russia. For BCD-085, the data on the clinical studies of phase II are presented; for other drugs — those of the phase III.

ского исследования по причине нежелательных явлений, а также ни одного случая обнаружения связывающих антител.

Таким образом, в рамках клинического исследования VCD-085-2 было установлено, что лекарственный препарат VCD-085 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом достоверно продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность. Его применение в сроки до 12 недель сопровождалось быстрым терапевтическим ответом в виде уменьшения тяжести и распространенности псориаза у пациентов. Все изучаемые дозы анализируемого средства достоверно превосходили плацебо по терапевтическому ответу, однако доза VCD-085 120 мг явилась оптимальной как по эффективности, так и по безопасности. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Очевидно, что результаты исследования 3 фазы, а также последующее использование VCD-085 в условиях реальной клинической практики в ближайшие годы позволит получить более развернутые сведения не только об эффективности и безопасности препарата при псориазе в целом, но и возможностях его применения при отдельных клинических формах дерматоза, а также влиянии препарата на течение коморбидных

состояний, связанных с системным иммуно-ассоциированным процессом в организме пациентов.

Выводы

Эволюция представлений о псориазе как о патологии с поражением только кожного покрова до современного состояния проблемы, рассматривающая дерматоз в качестве системного иммуновоспалительного процесса, требует пересмотра терапевтической стратегии в отношении лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, непрерывно рецидивирующим течением и наличием коморбидных состояний. Назначение долгосрочного лечения, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов, таким пациентам является теоретически обоснованным и позволяющим контролировать течение псориаза.

Первый отечественный оригинальный генно-инженерный биологический препарат VCD-085 представляет собой перспективное современное средство для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. Препарат демонстрирует быстрый и высокий терапевтический ответ по индексам PASI75, PASI90, PASI100 и sPGA в течение первых 12 недель терапии.

VCD-085 обладает благоприятным профилем безопасности и отсутствием значимой с клинической точки зрения иммуногенности. ■

Литература/References

- Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar;26 Suppl 2:1–2.
- Кубанова А. А., Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Чикин В.В., Бакулев А. Л., Хобейш М. М. и др. Псориаз. В кн.: Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. С. 415–470. [Kubanova A. A., Kubanov A. A., Znamenskaj L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeych M. M. et al. Psoriasis. In: Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology*, 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoyexpress, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
- Bovenschen H. J., Vande Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *Journal of Investigative Dermatology.* 2011;131:1853–1860. doi: 10.1038/igder.2011.131
- Nestle F., Kaplan D. H., Barcer J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496–509.
- Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485–517.
- Pirro M., Stingeni L., Vaudo G., Mannarino M. R., Ministrini S., Vonella M. et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;Aug 22(8):1027–1035.
- Dauden E., Blasco A. J., Bonanad C., Botella R., Carrascosa J. M., González-Parra E. et al. Position Statement for the Management of Comorbidities in Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;Jul 10. DOI: 10.1111/jdv.15177
- Daudén E., Castañeda S., Suárez C., García-Campayo J., Blasco A. J., Aguilar M. D. et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Jan;103 Suppl 1:1–64.
- Dowlatshahi E. A., Wakkee M., Arends L. R., Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1542–1551.
- Aleem D., Tohid H. Pro-inflammatory Cytokines, Biomarkers, Genetics and the Immune System: A Mechanistic Approach of Depression and Psoriasis. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018 Jul — Sep;47(3):177–186.
- Polic M. V., Miskulin M., Smolic M., Kralik K., Miskulin I., Berkovic M. C. et al. Psoriasis Severity-A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jul 13;15(7).
- Salunke A. S., Nagargoje M. V., Belgumkar V. A., Tolat S. N., Chavan R.B. Association of Metabolic Syndrome in Chronic Plaque Psoriasis Patients and their Correlation with Disease Severity, Duration and Age: A Case Control Study from Western Maharashtra. *J ClinDiagn Res.* 2017 Aug;11(8):WC06–WC10.
- Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;(5):32–38. [Bakulev A. L. Strategy "treat to target" for patients with psoriasis. Relevant issues to biological therapy persistence. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2016;(5):32–38. (In Russ.)]
- Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1–10.
- Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar;26 Suppl 2:12–20.
- Oji V., Luger T. A. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep–Oct;33(5 Suppl 93):S14–19.
- Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to

Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec;2(1):1. Epub 2012 Mar 17.

18. Strober B. E., Clay Cather J., Cohen D., Crowley J. J., Gordon K. B., Gottlieb A. B. et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part. 2. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec;2(1):2. Epub 2012 Mar 30.

19. Krueger G., Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arch Dermatol*. 2004;140(2):218–225. DOI: 10.1001/archderm.140.2.218

20. Bovenschen H. J., Van de Kerkhof P. C., Van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131:1853–1860.

21. Langley R. G., Elewski B. E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326–338.

22. Gordon K. B., Blauvelt A., Papp K. A., Langley R. G., Luger T., Ohtsuki M. et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):345–356.

23. Griffiths C. E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A. et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541–551.

24. Reich K., Pinter A., Lacour J. P., Ferrandiz C., Micali G., French L. E. et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1014–1023.

25. Bilal J., Berlinberg A., Bhattacharjee S., Trost J., Riaz I. B., Kurtzman D. J. B. Asystematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin(IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaquepsoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Mar 28:1–10.

26. Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318–1328.

27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козэнтикс®, ЛП 003715-070716. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [Instruction on the use of the medicinal preparation Cosentyx® LP 003715-070716. <http://grls.rosminzdrav.ru/> (In Russ.)]

28. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125521s004lbl.pdf

29. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761032Orig1s000Lbl.pdf

30. Kyntheum® Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_en.pdf

31. Taltz® Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_en.pdf

32. Strober B. et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):77–82.e7.

33. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Published online Nov. 28, 2016. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.10.017

34. Nast A., Jacobs A., Rosumeck S., Werner R. Methods Report: European S3. Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris — update 2015 — EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29:e1–e22. DOI: 10.1111/jdv.13353

35. Smith C. H. T., Jabbar-Lopez Z. K., MacMahon E. et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177:628–636. DOI: 10.1111/bjd.15665

36. Papp K. A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet*. 2008;371(9625):1675–1684.

37. Reich K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. *The Lancet*. 2005;366(9494):1367–1374.

38. Feldman S. R., Gordon K. B., Bala M., Evans R., Li S., Dooley L. T. et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:954–960. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06510.x

39. Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Бакулев А. Л., Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артемьева А. В. и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-085 — оригинального моноклонального антитела против интерлейкина-17 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты II фазы международного многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;(5):52–63. [Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Bakulev A. L., Kubanov A. A., Karamova A. E., Artem'eva A. V. et al. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2017;(5):52–63. (In Russ.)]

40. Ekimova V., Ulitin A., Evdokimov S. et al. High Affinity Anti-IL-17A Monoclonal Antibody. Poster presentation. PEGS 2015. Unpublished data.

41. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Усачева Ю. В., Черняева Е. В., Устюгов Ю. Ю., Улитин А. Б. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201–210. [Nasonov E. L., Mazurov V. I., Usacheva Yu. V., Chernyaeva E. V., Ustyugov Yu. Yu., Ulitin A. B. et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201–210. (In Russ.)]

Информация об авторе

Андрей Леонидович Бакулев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: al_ba05@mail.ru

Information about the author

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: al_ba05@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38>

Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена

Александрова А. К.^{1,2,*}, Смольяникова В. А.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

²АО «Корпорация «Московский институт теплотехники»
127273, Российская Федерация, г. Москва, ул. Березовая аллея, д. 12

Множественный себорейный кератоз (СК), особенно при наличии гиперэкспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), считают паранеопластическим дерматозом, однако он почти всегда ассоциирован с множественными фиброэпителиальными полипами (ФП) и псевдоакантозом — заболеваниями кожи, в патогенезе которых ведущую роль играет инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). В исследовании рассматривается возможность влияния нарушений углеводного обмена на клиническую картину множественного СК и экспрессию EGFR.

Цель. Изучить клинические особенности множественного СК и экспрессию EGFR у пациентов в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 типа.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 65 пациентов с множественным СК в возрасте от 55 до 77 лет, из них женщин 44, мужчин 21. Всем пациентам проводился осмотр кожных покровов, консультация эндокринолога. Для гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) хирургическим путем иссекался единичный элемент СК у каждого пациента. ИГХ-реакции проводили с моноклональными антителами к EGFR. Результат оценивали по количеству окрашенных цитоплазматических мембран клеток опухоли.

Результаты. В 81,5 % случаев множественный СК был ассоциирован у пациентов с СД 2 типа. Характерным было и расположение СК — в основном в крупных складках кожи, в отличие от пациентов без нарушений углеводного обмена, у которых СК располагались преимущественно на боковых поверхностях туловища и животе, без поражения крупных складок кожи. Множественные ФП были также характерны для лиц с СД 2 типа. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к EGFR выраженная экспрессия в более 30 % клеток опухоли была выявлена в 100 % случаев у лиц с множественными СК и СД 2 типа и только в 16,7 % случаев у лиц с множественными СК без нарушений углеводного обмена.

Заключение. Наличие у пациентов множественного СК, в сочетании с множественными ФП с характерной локализацией опухолей в крупных складках кожи, служит диагностическим маркером нарушений углеводного обмена и предрасположенности к развитию СД 2 типа. Повышение экспрессии EGFR, являясь следствием нарушения сигнальных путей инсулина и развития инсулинорезистентности, приводит к стимуляции пролиферации и росту СК, играя значимую роль в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: **сахарный диабет 2 типа, себорейный кератоз, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)**

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

Для цитирования: Александрова А. К., Смольяникова В. А. Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):33–38. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38>



Features of seborrheic keratoses in patients with carbohydrate metabolism disorders

Alexandra K. Alexandrova^{1,2,*}, Vera A. Smolyannikova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8, building 2, Moscow, 119991, Russian Federation

²Corporation "Moscow Institute of Heat Engineering"
Beryezovaya alleya str., 12, Moscow, 127273, Russian Federation

Multiple seborrheic keratosis (SK), especially when there is overexpression of the epidermal growth factor receptor (EGFR), is considered paraneoplastic dermatosis, but it is almost always associated with multiple fibroepithelial polyps (PF) and pseudoacanthosis, skin diseases in which the leading role is played by insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. The study examines the possibility of the effect of disorders of carbohydrate metabolism on the clinical picture of multiple SK and the expression of EGFR.

Aims. To study the clinical features of multiple SK and the expression of EGFR in patients, depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. There were 65 patients with multiple SK at the age from 55 to 77 years, including women (44) and men (21). All the patients were examined skin, consultation of the endocrinologist. For a histological and immunohistochemical study (IHC), a single SK was surgically excised in each patient. IHC-reactions were carried out with monoclonal antibodies to EGFR. The result was assessed by the number of stained cytoplasmic membranes of tumor cells.

Results. In 81.5 % of cases, multiple SK was associated in patients with type 2 diabetes mellitus. The location of the SK was also characteristic mainly in large folds of the skin, in contrast to patients without disorders of carbohydrate metabolism, in which the SK were located mainly on the lateral surfaces of the trunk and abdomen, without affecting the large folds of the skin. Multiple PF were also characteristic of individuals with type 2 diabetes mellitus. In IHC studies EGFR expression was detected in 100 % of cases in individuals with multiple SK and type 2 diabetes mellitus in over 30 % of tumor cells, and only in 16.7 % of cases in individuals with multiple SK without violations of carbohydrate metabolism.

Conclusions. The presence of multiple SK in patients, in combination with multiple PFs with characteristic tumor localization in large folds of the skin, serves as a diagnostic marker of carbohydrate metabolism disorders or predispositions to the development of type 2 diabetes. Increased expression of EGFR plays a leading role in the pathogenesis of multiple SK, stimulating the proliferation and growth of SK, in turn, as a consequence of impairment of insulin signaling pathways and insulin resistance.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, seborrheic keratosis, epidermal growth factor receptors

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

For citation: Alexandrova A. K., Smolyannikova V. A. Features of seborrheic keratoses in patients with carbohydrate metabolism disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):33–38. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38>

■ Актуальность

Себорейный кератоз (СК) — доброкачественная эпителиальная опухоль кожи, которая встречается у лиц после 50 лет в 100 % случаев, вне зависимости от пола. Опухоли могут быть единичными или множественными, с локализацией на любом участке кожного покрова, за исключением ладоней и подошв [1]. Этиология СК неизвестна. Появление в течение короткого времени множественного СК большинством авторов рассматривается как паранеопластический кожный процесс — так называемый синдром Лезера — Трела. Он описан у пациентов преимущественно с аденокарциномами желудочно-кишечного тракта и лимфопролиферативными заболеваниями. Именно при данном синдроме в СК регистрируется повышенный уровень рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), который связан предположительно с выработкой клетками злокачественной опухоли эндогенных медиаторов: трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) и эпидермального фактора роста (EGF), которые стимулируют пролиферацию, воздействуя на кератиноциты [2, 3]. Так, Ponti G. и соавт. описали синдром Лезера — Трела у пациента с аденокарциномой желудка, у которого гиперэкспрессия EGFR в СК отмечалась во всех клетках опухоли. Авторы, не отрицая связь внезапно возникающего множественного СК и выраженной экспрессии EGFR с наличием злокачественного новообразования, не посчитали абсолютным признаком онкологического заболевания изолированное повышение в коже рецепторов ЭФР. С их выводом согласуется и работа Nanney L. В. и соавт., которые выявили увеличение экспрессии EGFR в стадии активного роста СК и фиброэпителиальных полипов (ФП) [4]. Во многих наблюдениях множественный СК сочетается у пациентов с множественными ФП и псевдоакантозом, которые являются несомненными кожными маркерами инсулинорезистентности. Именно действие избыточного количества инсулина на рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), экспрессирующегося на кератиноцитах и фибробластах, вызывает патологическую эпидермальную пролиферацию и приводит к развитию как ФП, так и черного акантоза [5]. Учитывая вышеизложенное и тот факт, что этиология и патогенез СК до сих пор остаются неизвестными, возникает вопрос — не находится ли рост и развитие СК, так же как и ФП, в зависимости от нарушения метаболизма глюкозы? Экспрессия EGFR, имеющего сходную структуру с инсулиноподобными факторами роста и инсулином, должна измениться при нарушениях или изменениях сигнальных путей инсулина при СД 2 типа. Исследований, чтобы ответить на данный вопрос, в отечественной и зарубежной литературе мы не нашли. Это определило цели нашего исследования.

Цель

Изучить клинические особенности множественного себорейного кератоза и экспрессию EGFR у пациентов в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся в медико-санитарную часть АО «Корпорация «Московский институт теплотехники»» для удаления новообразований кожи с косметической целью,

имеющие более 15 СК на коже туловища, отсутствие злокачественных новообразований кожи и внутренних органов на момент осмотра и в анамнезе, подписанное информированное согласие. Под наблюдением находились 65 пациентов в возрасте от 55 до 77 лет, из них женщин 44, мужчин 21. При проведении клинического обследования и опроса пациентов использовали индивидуальную регистрационную карту, разработанную с учетом целей настоящего исследования.

Всем пациентам с СК было проведено клиническое обследование, которое включало в себя тщательный сбор анамнеза болезни (появление первых СК, их локализация, распространение, данные о предшествующем лечении или удалении); осмотр кожных покровов; консультация эндокринолога и проведение пациентам необходимых лабораторных исследований (диагноз СД 2 типа верифицировался с учетом диагностических критериев Всемирной организации здравоохранения 1999–2006 гг. и «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6]).

При необходимости пациентам были проведены консультации специалистов: невролога, офтальмолога, кардиолога.

Морфологические исследования проводились на базе кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Материалом для гистологического исследования послужили опухоли кожи от 65 пациентов. Мы применяли эксцизионный вариант биопсии, при котором хирургическим путем под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина иссекалась вся опухоль в пределах здоровых тканей, отступив от ее края не менее чем на 0,3–0,5 см. Операционное вмешательство проводилось с письменного информированного согласия пациентов. Для иссечения выбирался СК в виде плоского, умеренно пигментированного очага овальной формы, не более 2 см в диаметре, с гиперкератотической поверхностью. Взятие материала проводилось с кожи живота у 43 пациентов и спины у 22 пациентов. Для исследования иссекали один элемент СК.

Материал фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина и обрабатывали по стандартной методике, с последующей заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином, а также препараты для иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследования).

ИГХ-реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в ретривере на серийных парафиновых срезах опухоли. Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3 % пероксидом водорода в депарафиновых срезах.

В качестве первичных специфических антител использовались моноклональные антитела к рецепторам EGFR (clone EGFR.25, ready-to-use, Novocastra Ltd). Проводили положительные и отрицательные контрольные реакции на тканях, рекомендованных производителями. Для маркера цитоплазматических мембран клеток EGFR учитывали количество окрашенных клеток опухоли по балльной шкале: 0 — отсутствие реакции или слабое окрашивание менее 10 % клеток; 1 — окраска от 10 до 30 % клеток опухоли, 2 — окраска более 30 % клеток опухоли; а также по интенсивности окраски: слабая (+)

и выраженная (++). При выраженной окраске мембраны клеток окрашивались в темно-коричневый цвет, при умеренной и слабой — в светло-коричневый цвет в виде широкого кольца. Результаты оценивали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B ($\times 100$, $\times 200$). Исследование было рассмотрено и одобрено 13.11.2013 года Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, выписка № 11–13.

Статистическая обработка данных проводилась по модулям пакета прикладных программ Excel и Statistica 8. Определялись среднеарифметические значения, для выявления взаимосвязи двух сравниваемых величин использовался точный критерий Фишера (критический уровень значимости принимали за $p = 0,05$).

Результаты

У всех обследуемых пациентов СК располагались не хаотично, а по линиям натяжения кожи. Среднее количество опухолей на одного пациента составило 34 элемента. СК представляли собой опухоли овальной формы в виде грязно-желтых или коричневых приподнятых бляшек с сальной или сухой, покрытой тонкой, крошащейся корочкой поверхностью, с роговыми темными псевдокистами. Размер опухолей варьировал от 0,5 до 2 см в диаметре, преобладали опухоли 0,5–0,8 см в диаметре. Из сопутствующих новообразований кожи у большинства пациентов были ФП, вишневые ангиомы, старческое лентиго и старческие кератопапилломы.

По результатам обследований и осмотра эндокринологом, 53 (81,5 %) из 65 пациентов страдали СД 2 типа. У 38 (58,5 %) длительность заболевания составляла от 4 до 7 лет, у 15 (23,1 %) человек СД 2 типа был установлен впервые. Гипогликемическую терапию, назначенную ранее, при установлении диагноза СД 2 типа, ни один из пациентов не проводил. Однако все пациенты старались придерживаться гипогликемической диеты, следили за массой тела, посещали бассейн или совершали длительные прогулки.

Для данных пациентов были характерны крупные, от 1–1,5 см в диаметре, умеренно и сильно пигментированные СК, с преимущественной локализацией на коже живота и боковых поверхностях туловища. В крупных складках кожи (большой складки живота, под молочными железами) СК были поверхностными, слабо пигментированными и сливались в один полосовидный очаг, шелушащийся жирными крошками при покашливании (рис. 1).

Присутствие СК на коже лица, по краю роста волос, а также на висках и на коже лба было характерно только для пациентов очень пожилого возраста (72–77 лет), у большинства же отмечались 1–2 опухоли на границе роста волос. Для всех пациентов было характерно наличие множественных ФП (более 10 элементов) не менее чем в двух областях — на шее, боковых поверхностях туловища, в крупных складках (под молочными железами, паховых), на коже век.

У 12 пациентов, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена, расположение СК было другим. Так, наблюдались множественные, разных размеров, от 0,4 до 1,7 см в диаметре СК на коже живота, боковых поверхностях туловища и на спине, в виде четко очерченных опухолей, не склонные к слиянию (рис. 2). На волосистой части головы, в височной и теменной областях,

у 4 пациентов были крупные элементы СК, более 3 см в диаметре, в виде бляшек с папилломатозной поверхностью. Множественные мелкие, склонные к слиянию СК наблюдались на коже лица в области роста волос, на коже лба и подчелюстной области. Отличительной особенностью было отсутствие поражения крупных складок кожи, а также отсутствие или наличие единичных ФП (не более 5 элементов) на коже век или шеи.

Проведенное гистологическое исследование подтвердило диагноз СК во всех случаях. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к EGFR положительная реакция регистрировалась во всех 65 СК. Окрашивались мембраны клеток опухоли, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывалось. При выраженной, диффузной экспрессии реакция была равномерной во всей опухоли, при слабой экспрессии более отчетливо окрашивались мембраны клеток ближе к базальной мембране, с уменьшением интенсивности и количества к роговому слою.

Интенсивная диффузная окраска мембран более 30 % клеток опухоли наблюдалась в 55 СК (84,6 %), в 10 СК (15,4 %) отмечалось слабое окрашивание 10–30 % клеток.

У всех 53 пациентов с множественными СК и СД 2 типа реакция с моноклональными антителами была интенсивной (рис. 3).



Рис. 1. Пациентка Т., 68 лет. Множественные СК, поражение складок кожи
Fig. 1. Patient T., 68 years old. Multiple seborrheic keratoses (SK), skin fold lesions



Рис. 2. Пациент П., 73 года. Множественные СК на коже туловища. Отсутствие ФП
Fig. 2. Patient P., 73 years old. Multiple seborrheic keratoses (SK) on the skin of the trunk. Absence of fibroepithelial polyps

У 12 пациентов без нарушений углеводного обмена интенсивная окраска мембран клеток опухоли регистрировалась только в 2 СК (16,7 %), в остальных 83,3 % случаев наблюдалось слабое окрашивание 10–30 % клеток опухоли, преимущественно ближе к базальной мембране (рис. 4).

Таким образом, нами выявлена прямая взаимосвязь между выраженностью экспрессии EGFR и наличием СД 2 типа у пациентов. Присутствие гиперэкспрессии EGFR в СК у пациентов с СД 2 типа было статистически значимо выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p = 3,67 \times 10^{-10} < 0,05$).

Обсуждение

Исходя из данных проведенного исследования, нами установлено, что наличие у пациента множественных СК часто ассоциируется с СД 2 типа (81,5 %). Кроме того, СД 2 типа влияет на клинические проявления множественного СК: значительно чаще регистрируются множественные, склонные к слиянию опухоли, с характерным поражением крупных складок кожи и ассоциацией с множественными ФП. Преобладание женщин, возможно, обусловлено более частым обращением по сравнению с мужчинами, а также гормональными особенностями: снижением продукции эстрогенов и, вследствие их дефицита, ухудшением чувствительности тканей к инсулину с последующим формированием инсулинорезистентности.

Именно инсулинорезистентности, главному патогенетическому фактору, приводящему к развитию СД 2 типа, мы отводим основную роль в повышении экспрессии EGFR в СК. EGFR в норме расположены на базальных кератиноцитах, и их количество снижается по мере дифференцировки клеток. При злокачественных новообразованиях (карциномах), при паранеопластических кожных заболеваниях (черном акантозе, синдроме Лезера — Трела) их гиперэкспрессия объясняется выработкой эндогенных медиаторов — факторов роста — клетками опухоли. В нашем исследовании выраженное повышение экспрессии EGFR наблюдалось у пациентов

с СК и наличием СД 2 типа в 100 % случаев и только в 16,7 % — у пациентов без нарушений углеводного обмена. Инсулин является мощным митогеном, при инсулинорезистентности нарушение одного из его сигнальных путей, IRS1/P1-3, ответственного за утилизацию глюкозы, приводит к гиперактивации второго, митогенного Ras/MAP-киназного пути и излишней стимуляции рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Компенсаторно организм отвечает почти 16-кратным снижением количества рецепторов инсулина [7]. Это усугубляет инсулинорезистентность и приводит к изменению сигнальных путей других факторов роста — EGF и TGF- α и количества связывающих их рецепторов. Однако индекс пролиферации при СК повышен незначительно или соответствует неизменному эпидермису [8]. При таком количестве стимулирующих деление клеток сигналов это можно объяснить лишь утерей способности клеток СК адекватно реагировать на внешние митогенный и другие стимулирующие эффекты факторов роста по мере старения. Поэтому развитие СК, как и СД 2 типа, происходит медленно, постепенно, на протяжении иногда десятилетий.

Заключение

Таким образом, наличие у пациентов множественного СК с характерной локализацией в крупных складках кожи и множественных ФП может служить диагностическим маркером нарушений углеводного обмена и/или свидетельствовать о предрасположенности к СД 2 типа, особенно при ассоциации кожных проявлений с метаболическими нарушениями — избыточной массой тела, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией. Этой категории больных обязательно проведение консультации эндокринолога и обследования, направленного на выявление ранних признаков диабета. Нарушение экспрессии EGFR в данном случае является важным показателем усиления пролиферативной активности и роста СК, которое происходит в результате формирования инсулинорезистентности и изменения сигнальных путей инсулина.

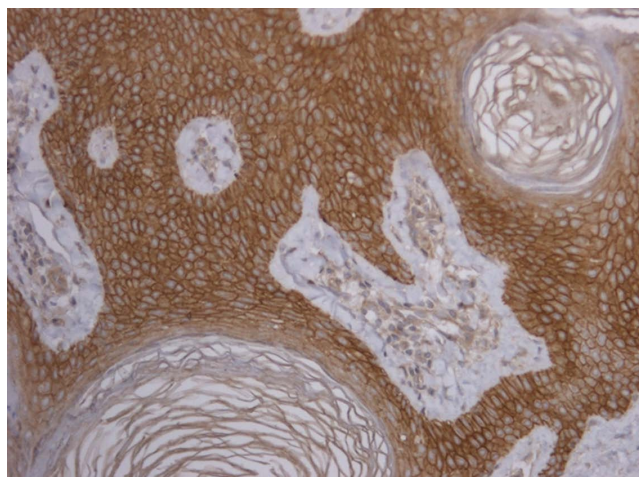


Рис. 3. Экспрессия EGFR в клетках себоррейной кератомы у пациентов с СД 2 типа. Окраска более 30 % клеток опухоли. Иммунопероксидазный метод $\times 200$
Fig. 3. Expression of EGFR in seborrheic keratosis cells in patients suffering from type 2 diabetes. Staining of more than 30 % tumour cells. Immunoperoxidase method $\times 200$

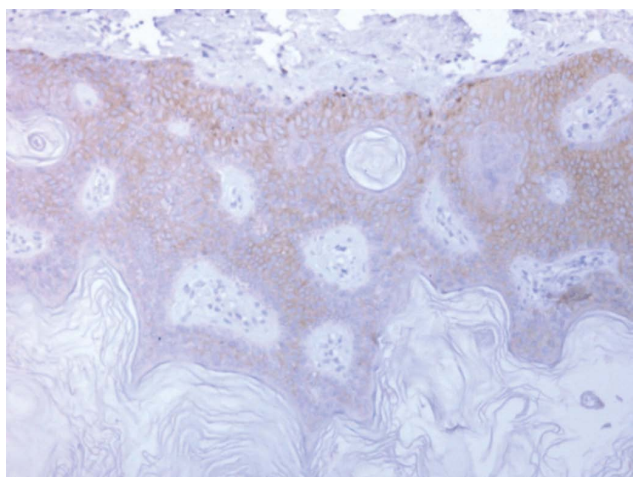


Рис 4. Экспрессия EGFR в клетках себоррейной кератомы у пациентов без СД 2 типа. Окраска 10–30 % клеток опухоли. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
Fig. 4. Expression of EGFR in seborrheic keratosis cells in patients without type 2 diabetes. Staining of 10–30 % tumour cells. Immunoperoxidase method $\times 100$

Грамотное ведение таких пациентов эндокринологом может стабилизировать кожный процесс, улучшить чувствительность тканей к инсулину и предотвратить развитие СД 2 типа, грозного заболевания, влияющего не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. ■

Участие авторов:

Александрова А.К. — сбор, обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Смоляникова В.А. — концепция и дизайн исследования, рецензирование.

Литература/References

1. Hafner C., Oers J. M., Hartmann A., Landthaler M. High Frequency of FGFR3 Mutations in Adenoid Seborrhic Keratoses. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006;126:2404–2407. DOI: 10.1038/sj.jid.5700422
2. Ponti G., Luppi G., Losi L., Giannetti A., Seidenari S. Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers. *J Hematol Oncol*. 2010;11(3):2. DOI: 10.1186/1756-8722-3-2
3. Ellis D. L., Kafka S. P., Chow J. C. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987;317(25):1582–1587. DOI: 10.1056/NEJM198712173172506
4. Nanney L. B., Ellis D. L., Levine J., King L. E. Epidermal growth factor receptors in idiopathic and virally induced skin diseases. *Am J Pathol*. 1992;140(4):915–925.
5. Bhargava P., Mathur D. Acrochordon, diabetes and associations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1996;62:226–228.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. (eds) Standards of specialized diabetes care. Issue 8. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–112. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8146
7. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: Мед. информ. агентство, 2012. С. 315–318. [Ametov A. S. Selected lectures on endocrinology. Moscow: Med. inform. agency, 2012. P. 315–318. (In Russ.)]
8. Hafner C., Toll A., Fernández-Casado A., Earl J., Marqués M., Acquadro F. et al. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 30;107(48):20780–20785. DOI: 10.1073/pnas.1008365107

Информация об авторах

Александра Константиновна Александрова* — к.м.н., докторант кафедры патологической анатомии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-дерматовенеролог медико-санитарной части АО «Корпорация «Московский институт теплотехники»; e-mail: veter278@rambler.ru

Вера Анатольевна Смоляникова — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: smva@bk.ru

Information about the authors

Alexandra K. Alexandrova* — Cand. Sci. (Med.), Candidate for Doctor of Science degree, Department of Pathologic Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Ministry of Health of the Russian Federation; Dermatologist, Medical and Sanitary Department, JSC Corporation “Moscow Institute of Heat Engineering”; e-mail: veter278@rambler.ru

Vera A. Smolyannikova — Dr. Sci. (Med), Prof., Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: smva@bk.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>

Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями

Кубанов А. А.^{1,2}, Галлямова Ю. А.¹, Кораблева О. А.^{3,*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации

123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии

Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

³ ООО «СМ-Клиника»

127055, Российская Федерация, г. Москва, Лесная ул., д. 57, стр. 1

Одним из ключевых элементов патофизиологического процесса андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос являются изменения волосяного цикла. В настоящее время установлены факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосяного фолликула. Однако не раскрыта роль факторов роста в патогенезе алопеции.

Цель. Изучить экспрессию факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос и их роль в развитии алопеции.

Материал и методы. Под наблюдением находились 60 пациенток с верифицированным диагнозом «телогенное выпадение волос» (30 женщин) и «андрогенная алопеция» (30 женщин). Для изучения экспрессии факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос было проведено иммунофлуоресцентное исследование образцов кожи, взятых путем панч-биопсии (4 мм) из лобно-теменной области. В качестве контроля были взяты 15 образцов кожи волосистой части головы здоровых лиц.

Результаты. Установлено изменение экспрессии факторов роста VEGF, KGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми. Имеется корреляционная связь между экспрессией факторов роста у женщин с нерубцовой алопецией, возрастом ($p \leq 0,05$), характером и длительностью течения заболевания ($p \leq 0,05$). Уровень экспрессии факторов роста зависит от клинической формы алопеции ($p < 0,001$).

Заключение. Наиболее значимое влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин оказывает фактор роста VEGF и в наименьшей степени — KGF, TGF- β 1 и EGF не являются значимыми как предикторы развития андрогенной алопеции у женщин. На развитие телогенного выпадения волос наибольшее влияние оказывает фактор роста VEGF, в наименьшей степени — EGF. Проведенное исследование подтверждает различия в патогенезе андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос у женщин. Полученные данные предполагают, что факторы роста VEGF, KGF и ингибиторы TGF- β 1 могут быть потенциальными фармакологическими средствами для лечения больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос.

Ключевые слова: факторы роста, выпадение волос, андрогенная алопеция, телогенное выпадение волос, волосяной фолликул, волосяной цикл, рост волос, VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

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

Для цитирования: Кубанов А. А., Галлямова Ю. А., Кораблева О. А. Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):39–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>



Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia

Alexey A. Kubanov^{1,2}, Yulia A. Gallyamova¹, Olga A. Korableva^{3,*}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

³ "SM" clinic (Ltd.)
Lesnaya str., 57, bldg 1, Moscow, 127055, Russian Federation

One of the key elements in the pathophysiological process of androgenetic alopecia and telogen hair loss is the change of hair cycle. Growth factors controlling the development and cycle of the hair follicle have thus far been established. However, the role of growth factors in the pathogenesis of alopecia remains to be revealed.

Objective. This study was aimed at investigating the expression of the VEGF, KGF, EGF and TGF- β 1 growth factors in women with androgenetic alopecia and telogen hair loss, as well as their role in the development of alopecia.

Materials and methods. 60 female patients diagnosed with telogen hair loss (30 women) and androgenetic alopecia (30 women) were observed. In order to investigate the expression of the VEGF, KGF, EGF and TGF- β 1 growth factors, we conducted an immunofluorescent analysis of skin samples obtained by punch biopsy (4 mm) from the frontoparietal scalp area of patients with androgenetic alopecia and telogen hair loss. 15 samples obtained from healthy people were used as a reference group.

Results. A change in the expression of the VEGF, KGF and TGF- β 1 growth factors in women with androgenetic alopecia and telogen hair loss was established in comparison with healthy individuals. A correlation was found between the expression of the growth factors under study, age ($p \leq 0.05$), as well as the character and duration of the disease ($p \leq 0.05$) in women with non-scarring alopecia. The expression of the growth factors is found to be dependent on the clinical form of alopecia ($p < 0.001$).

Conclusion. The VEGF growth factor is established to have the most significant effect on the development of androgenetic alopecia in women, with the KGF, TGF- β 1 and EGF factors being less significant as the predictors of this disorder. The VEGF growth factor is shown to affect telogen hair loss to a greater extent compared to the EGF factor. Our study confirms differences in the pathogenesis of androgenetic alopecia and telogen hair loss in women. The findings suggest that the VEGF and KGF growth factors, as well as TGF- β 1 inhibitors may be used as potential pharmacological agents for treating patients suffering from androgenetic alopecia and telogen hair loss.

Keywords: growth factors, hair loss, androgenetic alopecia, telogen hair loss, hair follicle, hair cycle, hair growth, VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

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

For citation: Kubanov A. A., Gallyamova Yu. A., Korableva O. A. Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):39–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>

Введение

Среди больных алопециями преобладают пациенты с жалобами на диффузное поредение волос. Диффузное выпадение волос можно охарактеризовать как значительное уменьшение количества волос без формирования тотального облысения [1]. Основными причинами видимого поредения волос могут быть андрогенная алопеция и телогенное выпадение волос [2]. К 70 годам андрогенная алопеция встречается у 41 % женщин [3, 4]. Истинная распространенность телогенного выпадения волос неизвестна, поскольку большинство случаев заболевания протекает субклинически. Считается, что телогенное выпадение волос встречается у 50 % женщин на протяжении жизни [5].

Под андрогенной алопецией принято понимать нерубцовый процесс с прогрессирующим поредением и истончением волос преимущественно в теменной области [6, 7]. Как известно, в патогенезе андрогенной алопеции ведущую роль играют генетическая предрасположенность и гормональный статус [8]. Истончение волос происходит вследствие андроген-опосредованной трансформации фолликулов терминальных (длинных) волос диаметром $>0,03$ мм в миниатюризированные волосяные фолликулы диаметром $\leq 0,03$ мм, соответствующие размерам vellus-волос. Данные изменения сочетаются с нарушениями волосяного цикла, выражающимися в сокращении продолжительности анагена и длительно-го пребывания фолликулов в латентной фазе — кеногена, следствием чего является появление коротких волос, которые не достигают достаточной длины. Для андрогенной алопеции у женщин типично диффузное поредение волос в центральной и лобной областях. Однако возможно поредение волос в теменной и затылочной областях, а также облысение по мужскому типу [6].

Несмотря на то что в основе патогенеза заболевания лежит парадоксальное действие циркулирующих и местных андрогенов на фолликулы волосистой части головы и тела, имеются некоторые гендерные отличия. Ключевую роль в патогенезе андрогенной алопеции у мужчин играют андрогены, что было обнаружено в наблюдениях J. Hamilton в 1951 году. Рядом исследователей показано, что содержание андрогенов в пределах нормы достаточно для проявления алопеции у генетически предрасположенных мужчин. Однако роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции у женщин сомнительна. В недавних исследованиях установлено, что менее чем у 40 % пациенток с андрогенной алопецией имеются изменения содержания андрогенов в плазме крови, а именно, повышение уровня общего тестостерона в 11,5 % и свободного в 12,6 % случаев [9, 10]. Остается неизвестным механизм возникновения алопеции у женщин с содержанием андрогенов в пределах нормы. Гендерные различия в клинической картине андрогенной алопеции объясняются не только соотношением эстрогены/андрогены, но и тем, что у женщин в области лобной линии роста волос на 40 % меньше андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах, чем у мужчин [12]. Известно, что заболевание имеет полигенный характер наследования. Однако данные о типе наследования и генах, предрасполагающих к развитию андрогенной алопеции, остаются не подтвержденными. В качестве триггеров рассматривались гены 5 α -редуктазы, инсулина, андрогенового рецептора, ароматазы, рецепторов эстрогена, Y-хромосомы, факторов роста [12, 13].

Достаточно много работ уделено исследованию роли 5 α -редуктазы в патогенезе андрогенной алопеции. Патологический процесс характеризуется существенным увеличением локального преобразования тестостерона в дигидротестостерон под действием фермента 5 α -редуктазы в клетках дермального сосочка [12, 14]. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон могут связываться с рецептором андрогена, формируя комплекс рецептор-лиганд. Этот комплекс перемещается в ядро, где действует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию андроген-чувствительных генов факторов роста (IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF) [15, 16]. Дигидротестостерон имеет в пять раз более высокое сродство к рецептору андрогена и в 10 раз выше активность, чем тестостерон. Он активирует гены, ответственные за миниатюризацию генетически запрограммированных волосяных фолликулов, в клетках дермального сосочка индуцирует секрецию факторов роста (DKK-1, TGF- β 1, TGF- β 2), подавляющих рост и дифференцировку фолликулярных кератиноцитов, что приводит к преждевременному наступлению стадии катагена [13, 17–19]. Таким образом, в результате миниатюризации волосяного фолликула происходит снижение плотности волос и их диаметра. Постепенное сокращение длительности стадии анагена обуславливает наличие тонких и коротких стержней волос у пациентов с андрогенной алопецией [20, 21].

У женщин с андрогенной алопецией уменьшение плотности волос объясняется тем, что около 80 % волосяных фолликулов находятся в стадии покоя, которая может длиться от 3 до 12 месяцев. Некоторые авторы выделяют этот период в отдельную фазу волосяного цикла — кеноген [22].

Термин «телогенное выпадение волос» (telogen effluvium) впервые предложил в 1961 году Kligman A. M., который охарактеризовал этот вид алопеции как выпадение телогеновых волос при патологических состояниях волосяного фолликула [6]. Как правило, воздействие этиологического фактора предшествует клинической картине телогенного выпадения волос за 2–4 месяца. В настоящее время установлено большое количество факторов, влияющих на развитие данного вида алопеции [23, 24]. К ним относятся гипо- и гипертиреоз, хронические системные заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания. Хронические заболевания кожи, такие как псориаз или себорейный дерматит, также могут стать причиной развития телогенного выпадения волос [25].

Известен целый ряд лекарственных препаратов, провоцирующих выпадение волос — это комбинированные оральные контрацептивы, андрогены, ретиноиды, бета-адреноблокаторы, противосудорожные средства, антидепрессанты и антикоагулянты, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты лития [26].

Многие авторы указывают на связь между развитием телогенного выпадения волос и дефицитом ряда микроэлементов, таких как цинк, железо и др. [24, 27]. Несмотря на то что психоэмоциональному стрессу в развитии телогенного выпадения волос во многих источниках литературы определена ведущая роль, этот вопрос до сих пор остается спорным [24].

Под воздействием того или иного провоцирующего фактора происходит нарушение процессов деления и дифференциации кератиноцитов, изменение мета-

болических процессов, находящихся в ростковой зоне волосяной луковицы, что приводит к преждевременному завершению фазы анагена. Волосяной фолликул постепенно переходит в фазу катагена, а затем телогена, соответственно изменяется соотношение телогеновых и анагеновых волос. Данный цикл занимает определенный промежуток времени, обычно около 2–4 месяцев. Через 2–4 месяца, а иногда и через полгода пациенты замечают обильное выпадение волос, поэтому не всегда удается установить связь между поредением волос и этиологическим фактором [23].

Изменения волосяного цикла являются одним из ключевых элементов патофизиологического процесса как при андрогенной алопеции, так и при телогенном выпадении волос [20, 23, 28]. Это может быть обусловлено дисбалансом цитокинов и факторов роста, отвечающих за инициацию и поддержание стадии анагена.

Физиологический ритм смены волос представляет собой сложный процесс, который контролируется большим количеством сигнальных молекул. Это определенные гены, семейства факторов роста и рецепторы к ним, цитокины, внутриклеточные сигнальные пути [6, 29, 30]. Современные исследования позволили установить факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосяного фолликула, к ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α ; TGF- β), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др. Одни участвуют в инициации стадии анагена, другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии катагена и телогена [31, 32].

Однако на сегодняшний день многочисленные исследования носят экспериментальный характер, и остаются нераскрытыми вопросы о роли факторов роста в патогенезе различных алопеций и их влиянии на тяжесть патологического процесса.

Целью данного исследования было изучить экспрессию факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос и их роль в развитии алопеции.

Материалы и методы

30 женщин с телогенным выпадением волос, средний возраст $37,1 \pm 9,29$ лет, и 30 женщин с андрогенной алопецией, средний возраст $40,60 \pm 8,98$ года, приняли участие в нашем исследовании.

Критериями включения в исследование являлись возраст пациентов от 18 до 60 лет и наличие информированного согласия больного на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись заболевания щитовидной железы, заболевания кожи в стадии обострения, инфекционные заболевания, гиперандрогения, сопутствующая тяжелая соматическая патология, другие алопеции.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Обследование больных проводилось после подписания пациентами информированного согласия в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005, Надлежащая клиническая практика (GCP)) и этическими прин-

ципами, изложенными в Хельсинкской декларации с поправками от 2008 г.

Клиническое обследование пациенток с выпадением волос

Клиническое исследование больных проводилось в соответствии со специально разработанной индивидуальной картой пациента, включающей данные о возрасте, поле больного, анамнезе заболевания, особенностях выпадения волос, наследственной предрасположенности, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, провоцирующих факторах, проводимом ранее лечении и его эффективности и т. д.

Оценка выраженности клинических проявлений облысения у женщин выполнена с применением шкалы Sinclair (2004) с учетом 5 степеней тяжести поредения волос по срединной линии.

Иммунофлюоресцентное исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле

Взятие кожи у больных алопецией проводилось путем панч-биопсии (4 мм) под местной анестезией. Для местной анестезии подкожно вокруг участка биопсии вводили анестетик лидокаин (Производитель: ОАО «Фармацевтический завод Эгис», Венгрия). Биоптаты брали из теменной области.

В качестве контроля были взяты образцы кожи волосистой части головы, полученные от 15 женщин, средний возраст $38,5 \pm 7,4$ года, без жалоб на выпадение волос и клинических признаков алопеции, во время хирургической операции или рутинной операции доброкачественных поражений.

Изучение экспрессии факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 проводили иммунофлюоресцентным методом по стандартной методике. Для оценки результатов иммунофлюоресцентного окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из конфокального микроскопа Olympus FluoView1000, персонального компьютера и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.0» (Россия). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении $\times 200$. Проводилось измерение площади экспрессии факторов роста как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения.

Методы статистической обработки данных

Для описания количественных признаков рассчитывались среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо рассчитывались медиана и 25–75 % квартили (Me [LQ; UQ]), если распределение отличалось от нормального. Определение нормальности распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25–75 % квартили. Для выявления линейных связей между количественными и между количественными и качественными порядковыми показателями проводился корреляционный анализ. Анализ корреляций в парах показателей выполнялся с помощью критерия Спирмена, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии связи между показателями отклонялась. Анализ влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторной и многофактор-

ной линейной регрессии, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии линейной связи факторов роста и факта развития алопеции отклонялась. Анализ силы влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа полученных линейных моделей. Зависимой переменной являлась вероятность развития алопеции, независимыми переменными — факторы роста. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза о том, что исследуемые факторы не оказывают никакого влияния на зависимый признак, отклонялась. Сила влияния факторов роста на развитие алопеции определялась по значению частного эта-квадрата (η^2). Статистические расчеты выполнялись с помощью языка R версии v3.2.0.

Результаты исследования

Из данных анамнеза установлено, что женщины с телогенным выпадением волос начало заболевания связывали с родами ($n = 6$; 20 %), со стрессом ($n = 12$; 40 %) и одна пациентка ($n = 1$; 3,33 %) указала на нарушения в диете. Женщины с андрогенной алопецией указали на взаимосвязь первых проявлений заболевания со стрессом ($n = 14$; 46,66 %), с родами ($n = 5$; 16,67 %), с химической завивкой ($n = 3$; 10 %) и наращиванием волос ($n = 1$; 3,33 %). Не могли связать начало заболевания с конкретным провоцирующим фактором 11 женщин (36,67 %) с телогенным выпадением волос, 7 женщин (23,33 %) с андрогенной алопецией. Из анамнеза установлено, что наследственность была отягощена у 11 (30 %) пациенток с телогенным выпадением волос, по линии отца — у 10 (33,33 %), по линии матери — у 4 (13,33 %), в том числе по линии отца и матери (у 3 пациенток), у всех по 1-й линии родства. Среди больных андрогенной алопецией наследственность отягощена у 19 (63,33 %) женщин, по линии отца — у 16 (53,33 %), по линии матери — у 5 (16,67 %), в том числе по линии отца и матери (у 2 пациенток), у 18 (60 %) по 1-й линии родства. Заболевание имело внесезонный характер течения у 17 (56,67 %) пациенток с телогенным выпадением волос, у 19 (63,33 %) женщин с андрогенной алопецией.

Характер выпадения волос у пациенток с телогенным выпадением волос преобладал хронически-рецидивирующий ($n = 18$, 60 %), у женщин с андрогенной алопецией хронический ($n = 25$; 83,3 %).

Большинство пациенток проводили самостоятельное лечение с применением наружных средств для ухода за волосами и препаратов внутрь: 13 (43,33 %) и 10 (33,33 %) женщин с телогенным выпадением волос соответственно, 16 (53,33 %) и 17 (56,67 %) женщин с андрогенной алопецией соответственно. Наружно использовались различные косметические лосьоны и шампуни, народные средства, внутрь применяли комплексные витаминно-минеральные средства. Среди них 7 женщин (23,33 %) с телогенным выпадением волос, 15 (50 %) женщин с андрогенной алопецией проходили курс мезотерапии. Несмотря на проводимую терапию, отмечался временный эффект у 4 (21 %) женщин с телогенным выпадением волос, у 10 (37 %) женщин с андрогенной алопецией. Отсутствие положительной динамики от проводимой терапии зафиксировано у 11 (57,89 %) женщин с телогенным выпадением волос, у 9 (33,33 %) женщин с андрогенной алопецией.

Среди исследуемых пациентов не получали никакого лечения 11 (36,67 %) женщин с телогенным

выпадением волос, 3 (10 %) женщины с андрогенной алопецией.

Оценка трихоскопии и фототрихографии

По данным трихоскопии и фототрихографии, у пациенток с телогенным выпадением волос выявлено нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ($37,02 \pm 11,26$ в теменной области, $24,49 \pm 6,52$ в затылочной области). При этом в теменной и затылочной областях общее количество волос на квадратный сантиметр ($242,4$ (231,9; 289,6) и $242,75 \pm 34,81$ соответственно), процентное соотношение терминальных и vellусных волос (12 (6; 16) в теменной области, $12,6 \pm 7,31$ в затылочной области) соответствовало норме.

По данным трихоскопии и фототрихографии, у пациенток с андрогенной алопецией выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ($242,74 \pm 68,63$), изменение процентного соотношения терминальных и vellусных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellусных волос (33 (32; 38,5) в теменной области, 25 (21; 27,75) в затылочной области), нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ($44,28 \pm 15,56$ в теменной области, $24,87 \pm 15,07$ в затылочной области).

Оценка экспрессии VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

При анализе полученных результатов обнаружено, что у женщин с телогенным выпадением волос показатели экспрессии VEGF ($25,79 \pm 1,81$) и KGF ($35,83 \pm 0,7$) оказались достоверно ниже аналогичных показателей у здоровых женщин, уровень экспрессии TGF- β 1 имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц, составив $63,14$ (60,84; 64,7) ($p < 0,05$). При этом экспрессия EGF (19,17 (18,93; 19,79)) у женщин с телогенным выпадением волос не отличалась от показателя здоровых женщин ($p = 0,830$) (табл. 1, рис. 1).

У женщин с андрогенной алопецией отмечено снижение исходных уровней экспрессии VEGF (32,24 (30,59; 33,83), KGF (22,32 (21,93; 23,81)) и увеличение экспрессии TGF- β 1 ($56,11 \pm 1,77$) по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$). Уровень экспрессии EGF у женщин с андрогенной алопецией (20,96 (20,12; 21,7) не отличался от показателя здоровых женщин ($p = 0,204$) (табл. 2, рис. 1).

На следующем этапе исследования мы сравнили экспрессию факторов роста у женщин с различными клиническими формами алопеции, которые представлены в таблице 3.

При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1).

Корреляционная связь уровней экспрессии факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1) и течением, клинической картиной алопеций

При сопоставлении показателей экспрессии факторов роста в коже волосистой части кожи головы у женщин с нерубцовыми алопециями с показателями возраста начала заболевания, длительности заболевания

Таблица 1. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос и здоровых лиц
Table 1. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with telogen hair loss and healthy individuals

Группы исследования	Фактор роста	VEGF (относительная площадь экспрессии, %)	KGF (относительная площадь экспрессии, %)	EGF (относительная площадь экспрессии, %)	TGF-β1 (относительная площадь экспрессии, %)
Женщины с телогенным выпадением волос (n = 30)		25,79 ± 1,81*	35,83 ± 0,70*	19,17 (18,93; 19,79)	63,14 (60,84; 64,70)*
Здоровые женщины (n = 15)		68,53 ± 1,08	47,68 ± 0,93	19,96 ± 3,00	51,72 ± 2,21

* Статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при p < 0,05.
* Statistically significant differences between the sick and healthy individuals; p < 0.05.

Таблица 2. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с андрогенной алопецией и здоровых лиц
Table 2. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with androgenetic alopecia and healthy individuals

Группы исследования	Фактор роста	VEGF (относительная площадь экспрессии, %)	KGF (относительная площадь экспрессии, %)	EGF (относительная площадь экспрессии, %)	TGF-β1 (относительная площадь экспрессии, %)
Женщины с андрогенной алопецией (n = 30)		32,24 (30,59; 33,83)*	22,32 (21,93; 23,81)*	20,96 (20,12; 21,70)	56,11 ± 1,77*
Здоровые женщины (n = 15)		68,53 ± 1,08	47,68 ± 0,93	19,96 ± 3,00	51,72 ± 2,21

* Статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при p < 0,05.
* Statistically significant differences between the sick and healthy individuals; p < 0.05.

Таблица 3. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией
Table 3. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with telogen hair loss and women with androgenetic alopecia

Группы исследования	Фактор роста	относительная площадь экспрессии, %			
		VEGF	KGF	EGF	TGF-β1
Женщины с телогенным выпадением волос (n = 30)		25,79 (1,81)	35,83 (0,70)	19,17 (18,93; 19,79)	63,14 (60,84; 64,70)
Женщины с андрогенной алопецией (n = 30)		32,24 (30,59; 33,83)	22,32 (21,93; 23,81)	20,96 (20,12; 21,70)	56,11 (1,77)
Уровень значимости P		≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001

и возрастом больных выявлены отрицательные корреляционные зависимости между экспрессией VEGF ($r = -0,22, p = 0,039$), KGF ($r = -0,33, p = 0,001$), EGF ($r = -0,28, p = 0,007$), TGF-β1 ($r = -0,35, p = 0,001$) в коже волосистой части головы и возрастом пациентов. Таким образом, у молодых пациентов, экспрессия этих факторов была выше, чем у больных старшей возрастной группы. Найдена отрицательная корреляционная связь между экспрессией KGF ($r = -0,24, p = 0,022$), TGF-β1 ($r = -0,23, p = 0,031$) и длительностью заболевания. Установлено, что чем меньше длительность заболевания, тем экспрессия KGF и TGF-β1 выше. Обнаружена положительная корреляционная связь между степенью тяжести поредения волос по срединной линии у женщин (шкала Sinclair (2004)) и экспрессией факторов роста EGF ($r = 0,36, p = 0,004$) и VEGF ($r = 0,75, p < 0,001$) и отрицательная корреляционная зависимость между экспрессией факторов роста KGF ($r = -0,85, p < 0,001$), TGF-β1 ($r = -0,75, p < 0,001$).

Оценка силы влияния факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1) в коже волосистой части головы на развитие телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции

Факторы роста, оказывающие влияние на развитие телогенного выпадения волос, выявляли с помощью однофакторной линейной регрессии. Для каждого ста-

тистически значимого случая была построена линейная модель. Далее линейные модели оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа для определения силы влияния фактора роста на развитие алопеции (частный эта-квадрат — η^2).

Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 в коже волосистой части головы на развитие телогенного выпадения волос у женщин с помощью однофакторной линейной регрессии показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1) оказывает статистически значимое влияние на развитие телогенного выпадения волос. Так, снижение показателей VEGF ($\eta^2 = 99,3 \%$), KGF ($\eta^2 = 97,2 \%$), EGF ($\eta^2 = 22,8 \%$) и увеличение TGF-β1 ($\eta^2 = 84,5 \%$) повышает вероятность развития телогенного выпадения волос ($p > 0,05$).

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития телогенного выпадения волос от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 одновременно. При анализе многофакторной модели установлено, что все показатели являются предикторами заболевания, при этом VEGF ($\eta^2 = 0,836328, p < 0,05$) оказывает влияние на развитие телогенного выпадения волос в большей степени, в меньшей степени TGF-β1 ($\eta^2 = 0,255143, p < 0,05$), KGF ($\eta^2 = 0,197145, p < 0,05$) и EGF ($\eta^2 = 0,130318, p < 0,05$) (табл. 4).

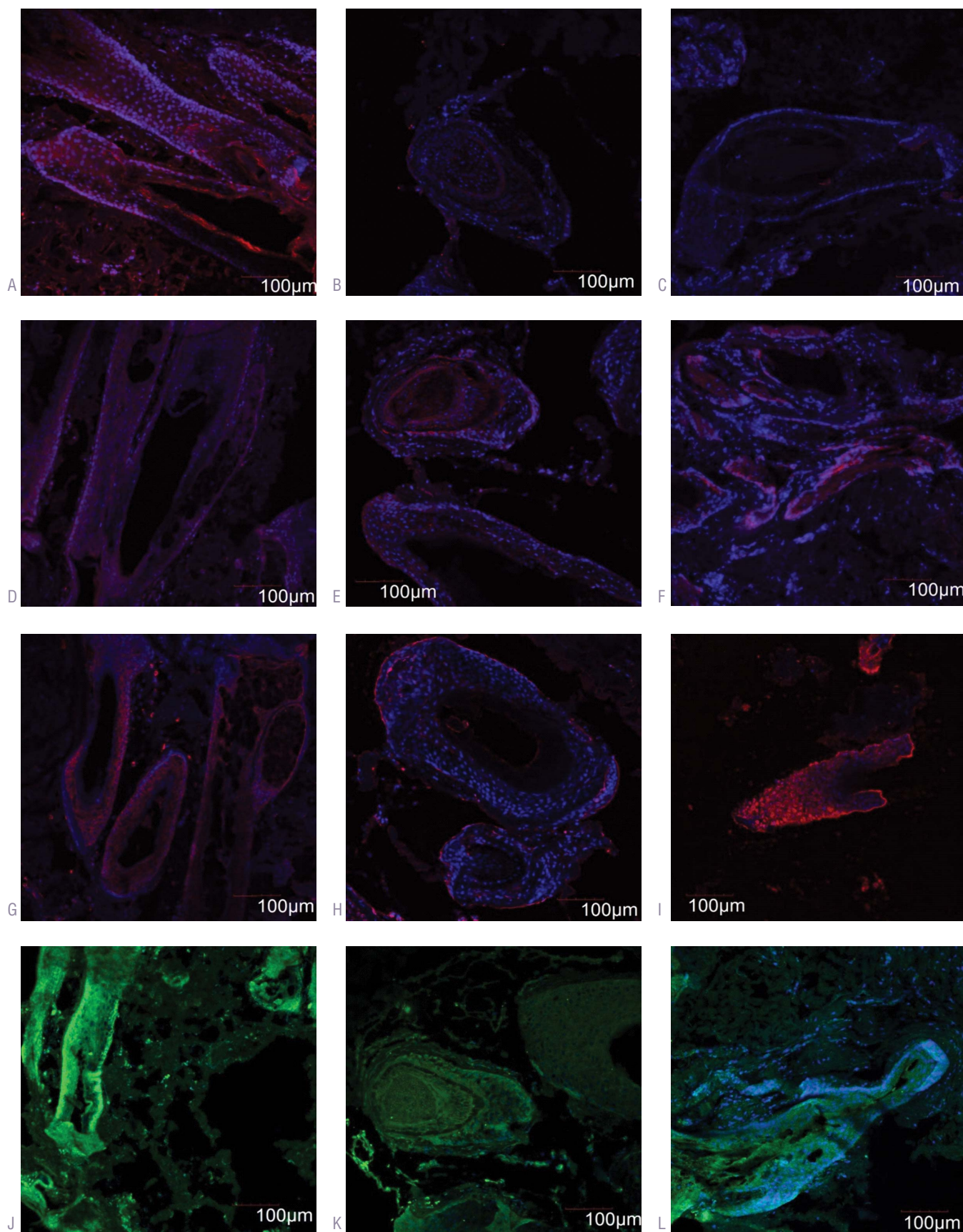


Рис. 1. Конфокальное изображение факторов роста VEGF (А), KGF (Б), EGF (В), TGF-β1 (Г) в биоптатах кожи волосистой части головы здоровых женщин (VEGF (А), KGF (Д), EGF (Г), TGF-β1 (Ж)), женщин с телогенным выпадением волос (VEGF (Б), KGF (Е), EGF (И), TGF-β1 (К)), женщин с андрогенной алопецией (VEGF (С), KGF (Ф), EGF (Л), TGF-β1 (Л)), ×400
 Fig. 1. Confocal image of the VEGF (A), KGF (B), EGF (C) and TGF-β1 (D) growth factors in the skin biopsy materials of healthy individuals (VEGF (A), KGF (D), EGF (G), TGF-β1 (J)), women with telogen hair loss (VEGF (B), KGF (E), EGF (H), TGF-β1 (K)), women with androgenetic alopecia (VEGF (C), KGF (F), EGF (I), TGF-β1 (L)), ×400

Таблица 4. Силы влияния независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития телогенного выпадения волос
Table 4. Effect of independent variables (growth factors) on the probability of telogen hair loss development

Показатель	η^2	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	p
VEGF	0,836328	93,05723	209,5008	0,000
KGF	0,197145	4,471948	10,06775	0,003
EGF	0,130318	2,728923	6,143657	0,017
TGF- β 1	0,255143	6,238207	14,04415	0,001

Таблица 5. Силы влияния независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития андрогенной алопеции у женщин
Table 5. Effect of independent variables (growth factors) on the probability of androgenetic alopecia development in women

Показатель	η^2	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	p
VEGF	0,595864	65,63259	60,45109	0,000
KGF	0,127408	6,499599	5,986474	0,019
EGF	0,039376	1,824644	1,680594	0,202
TGF- β 1	0,016131	0,729848	0,672228	0,417

Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы на развитие **андрогенной алопеции у женщин** с помощью однофакторной линейной регрессии показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, TGF- β 1) оказывает статистически значимое влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин. Так, снижение показателей VEGF ($\eta^2 = 99\%$), KGF ($\eta^2 = 97,7\%$) и увеличение TGF- β 1 ($\eta^2 = 37,7\%$) увеличивают вероятность развития андрогенной алопеции у женщин ($p > 0,05$).

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития андрогенной алопеции у женщин от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 одновременно. При анализе многофакторной модели установлено, что показатели η^2 являются статистически значимыми для предикторов VEGF и KGF. При этом фактор роста VEGF ($\eta^2 = 0,595864$, $p < 0,05$) оказывает влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин в большей степени, в меньшей степени оказывает влияние KGF ($\eta^2 = 0,127408$, $p < 0,05$), тогда как TGF- β 1 ($\eta^2 = 0,016131$, $p = 0,417$) и EGF ($\eta^2 = 0,039376$, $p = 0,202$) не являются статистически значимыми в этой модели как предикторы развития андрогенной алопеции у женщин.

Обсуждение

Исследования причин выпадения волос и совершенствование методов лечения алопеции являются одними из наиболее важных тенденций в дерматологии. Интерес вызван тем, что патогенетические механизмы выпадения волос не изучены полностью, современные методы терапии не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения не полностью раскрывают механизмы выпадения волос. Несомненно, разработка новых фармакологических средств и методов лечения алопеции возможна только благодаря лучшему пониманию паттернов выпадения волос на патофизиологическом уровне.

Современные исследования позволили установить факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосного фолликула [31, 32]. В работах на экспериментальных животных установлено, что в фазе

анагена в клетках дермального сосочка активируются факторы роста, такие как IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF, паракринно влияя на фолликулярные кератиноциты и меланоциты. При переходе от фазы анагена к фазе катагена в фолликулярных кератиноцитах происходит активация FGF-5, TGF- β 1, EGF [31, 32]. Эти факторы роста оказывают свое действие на волосной фолликул аутокринно или паракринно. Стоит отметить, что большинство исследований по изучению влияния факторов роста на цикл волосного фолликула проводились с отдельными факторами роста, в то время как в организме они работают в синергии друг с другом [33–36]. Таким образом, актуально проведение исследований различных сочетаний факторов роста по установлению их способности участвовать в развитии выпадения волос.

В работе мы установили, что у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос нарушена экспрессия факторов роста VEGF, KGF, TGF- β 1 в волосном фолликуле. Статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- β 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна. При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия экспрессии по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1). Таким образом, несмотря на то что дисбаланс экспрессии факторов роста у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми одинаков, уровень экспрессии этих же факторов роста различен в зависимости от клинической формы алопеции.

Приведенные данные отличаются от результатов других авторов, проводивших исследования на животной модели. S. Cohen предположил, что активация экспрессии EGF препятствует развитию волосного фолликула, в исследовании G. P. Мооге было показано, что EGF замедляет рост волос и участвует в прекращении стадии анагена [37, 38]. Данное исследование не подтверждает роль EGF в патогенезе андрогенной алопеции, однако EGF оказывает влияние на развитие телогенного выпадения волос в наименьшей степени среди изучаемых факторов.

Мы установили снижение экспрессии VEGF у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией в сравнении со здоровыми респондентами ($p < 0,05$), при этом нужно отметить, что у женщин с телогенным выпадением волос отменялся более низкий уровень экспрессии VEGF в отличие от здоровых. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии VEGF составило 36,29 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 42,74 %. Таким образом, снижение экспрессии VEGF раскрывает причину недостаточной васкуляризации волосяного фолликула при андрогенной алопеции и телогенном выпадении волос.

Наши данные о сниженных показателях VEGF в коже волосистой части головы у больных алопецией согласуются с результатами ряда авторов и отражают низкий процент фолликулов, находящихся в стадии анагена [39, 40].

Экспрессия KGF у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос оказалась достоверно ниже аналогичного показателя у здоровых женщин ($p < 0,05$), при этом у женщин с андрогенной алопецией отменялся более низкий уровень экспрессии KGF в отличие от здоровых. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии KGF составило 25,36 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 11,85 %.

Полученные данные согласуются с результатами авторов, проводивших исследования на животной модели, показавших, что KGF является необходимым фактором для нормального процесса роста, развития и дифференцировки волосяного фолликула. Таким образом, низкий уровень этого фактора у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией отражает снижение фолликулов в стадии интенсивного роста [41, 42].

Уровень экспрессии TGF- β 1 у больных имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$). Таким образом, согласно представленным данным, наиболее значимые изменения TGF- β 1 были выявлены у женщин с телогенным выпадением. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии TGF- β 1 составило 4,39 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 11,42 %. Повышенный уровень TGF- β 1 в коже волосистой части головы подтверждает роль этого фактора в патогенезе алопеций как фактора, участвующего в подавлении фазы анагена и поддержании фазы катагена [43, 44].

Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы зависит от клинической формы алопеции и течения заболевания. Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от возраста и начала заболевания. Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 достоверно выше в молодом возрасте, а KGF и TGF- β 1 — в начале заболевания. Возможно, это свидетельствует о более высокой активности анаболизма у пациентов молодого возраста, а также

о роли факторов KGF и TGF- β 1 в инициации патологического процесса.

Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от тяжести течения алопеции. У пациенток с тяжелым течением алопеции экспрессия факторов EGF и VEGF повышена, а экспрессия KGF и TGF- β 1 снижена.

Нами установлено, что на развитие телогенного выпадения волос оказывают влияние все изучаемые факторы роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1). Снижение показателей VEGF, KGF, EGF и увеличение TGF- β 1 увеличивает вероятность развития телогенного выпадения волос. При анализе многофакторной модели установлено, что VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие данной алопеции, а EGF — в наименьшей степени. На развитие андрогенной алопеции у женщин статистически значимое влияние оказывают VEGF, KGF, TGF- β 1. Снижение показателей VEGF, KGF и увеличение TGF- β 1 увеличивает вероятность развития андрогенной алопеции у женщин. При этом VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин и в наименьшей степени — KGF.

Нарушения экспрессии факторов роста у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос происходят на фоне трихоскопических нарушений. У пациенток с телогенным выпадением волос установлено изменение соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене. Общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и vellusных волос в теменной области и затылочной областях соответствует норме. По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток с андрогенной алопецией установлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, изменение соотношения терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellusных волос, нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене.

Согласно данным анамнеза, у женщин с андрогенной алопецией отмечается хроническое течение, у женщин с телогенным выпадением волос — хронически-рецидивирующее течение заболевания. Телогенное выпадение волос преобладает у женщин молодого возраста, при этом наиболее частыми причинами выпадения волос являются психологический стресс и роды. Несмотря на проводимое ранее комплексное лечение данных больных, выраженного терапевтического эффекта не отмечено.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует важную роль факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в развитии андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос. Уровень экспрессии факторов роста зависит от возраста больного, длительности и характера течения заболевания.

Положения, сформулированные в исследовании, открывают перспективу для дальнейшего изучения патогенетических механизмов различных форм алопеции. ■

Литература/References

1. Harrison S., Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:361–367.
2. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part II. *An Bras Dermatol.* 2012;Nov-Dec;87(6):884–890.
3. Dinh Q. Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging.* 2007;2(2):189–199.
4. Heilmann S., Kiefer A. K., Fricker N. et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013;133:1489–1496.
5. Grover C., Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:591–603.
6. Messenger A. G., de Berker D. A. R., Sinclair R. D. Chapter 66. Disorders of Hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 2010. P. 66.1–66.16.
7. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A. et al. S1 Guideline for Diagnostic Evaluation in Androgenetic Alopecia in Men, Women and Adolescents. *The British Journal of Dermatology.* 2011;164(1):5–15.
8. Hamilton J. B. Patterned hair loss in men: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951;53:708–714.
9. Essah P. A., Wickham E. P. 3rd, Nunley J. R. et al. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24:289–298.
10. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part I. *An Bras Dermatol.* 2012;87(5):742–747.
11. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part II. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):884–890.
12. Sawaya M., Price V. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109:296–300.
13. Ellis J. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol.* 2001;19:149–154.
14. Randall V. A. Role of 5 α -reductase in health and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;8(2):405–431.
15. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2002;27(July (5)):373–382.
16. Ruchy J., Wanchai De-Eknankul. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(7).
17. Inui S., Fukuzato Y., Nakajima T. et al. Androgen-inducible TGF- β 1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J.* 2002;16:1967–1969.
18. Itami S., Inui S. Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005;10(3):209–211.
19. Kwack M. H., Sung Y. K., Chung E. J. et al. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2008;128:262–269.
20. Kaufman K. D. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198:89–95.
21. Mirmirani P. Managing hair loss in midlife women. *Maturitas.* 2013;74(2):119–122.
22. Reborá A., Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology.* 2002;205:108–110.
23. Headington J. T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol.* 1993 Mar;129(3):356–363.
24. Rook A., Dawber R. Chapter 5. Diffuse alopecia: endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle. In: Rook A., Dawber R. (eds) *Diseases of the Hair and Scalp.* Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 1982. P. 115–145.
25. Sokolovsky E. V. Baldness. Differential diagnosis. Therapy methods. Saint Petersburg: SOTIS, 2003. 176 p.
26. Gallyamova Yu. A., Verkhoglyad I. V., Al-Haj Hassan Khaled, Ambaryan D. A. Disorders of microhemodynamics of the skin of the scalp in patients with diffuse alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2010;3:52–54.
27. Rushton D. H. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:396–404.
28. Randall V. A. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2007;18:274–285.
29. Hebert J. M., Rosenquist T., Götz J. et al. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell.* 1994;78(6):1017–1025.
30. Botchkarev V. A., Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2003;8:46–55.
31. Takakura N., Yoshida H., Kunisada T. et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor- α in hair canal formation. *J Invest Dermatol.* 1996;107(5):770–777.
32. Yano K., Oura H. Angiogenesis by VEGF controls hair growth and follicle size. *Cell Technol.* 2001;20:852–853.
33. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation and migration of follicular outer root sheath cells via Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(1):360–370.
34. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation and migration of follicular outer root sheath cells via Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(1):360–370.
35. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation of dermal papilla cells via Notch signaling pathway. *Biochimie.* 2016;127:10e18.
36. Alexandrescu D. T., Kauffman C. L., Dasanu C. A. The cutaneous epidermal growth factor network: Can it be translated clinically to stimulate hair growth? *Dermatol Online J.* 2009 Mar 15;15(3):1.
37. Cohen S., Elliot G. A. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Dermatol.* 1963;40:1–5.
38. Moore G. P., Panaretto B. A., Robertson D. Effects of epidermal growth factor on hair growth in the mouse. *J Endocrinol.* 1981;88(2):293–299.
39. Goldman C. K., Tsai J.-C., Soroceanu L., Gillespie G. Y. Loss of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Alopecia Hair Follicles. *J Invest Dermatol.* 1995;104(5 Suppl):18S–20S.
40. Man X.-Y., Yang X. H., Cai S. Q. et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human epidermal appendages: a comparison study by immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:396–401.
41. Kim M. J., Lim C., Lee J. Y. et al. Visible-to-near IR quantum dot-based hypermulticolor high-content screening of herbal medicines for the efficacy monitoring of hair growth promoting and hair loss inhibition. *J Biomol Screen.* 2013;18:462–473.
42. Guo L., Yu Q. C., Fuchs E. Targeting expression of keratinocyte growth factor to keratinocytes elicits striking changes in epithelial differentiation in transgenic mice. *EMBO J.* 1993;12:973–986.
43. Philpott M. P., Sanders D., Westgate G. E. et al. Human hair growth in vitro: a model for the study of hair follicle biology. *J Dermatol Sci.* 1994;7:S55–S72.
44. Pi L.-Q., Jin X.-H., Hwang S. T. et al. Pro-apoptotic mechanism of TGF- β in human hair follicle epithelial cells. 8th world congress for hair research. Abstract book. 2014, May 14–17. 45 p.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юлия Альбертовна Галлямова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ольга Андреевна Коралева* — к.м.н., врач-дерматовенеролог в амбулаторном отделении поликлиники «СМ-Клиника»; e-mail: olselezneva83@gmail.com

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Department, Department of Dermatovenereology, Mycology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

Yulia A. Gallyamova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology, Mycology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

Olga A. Korableva* — Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, Outpatient Polyclinic Department, "SM" clinic (Ltd.); e-mail: olselezneva83@gmail.com

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-50-58>

Лечение ринофимы с помощью лазера на парах меди

Ключарева С. В.^{1*}, Пономарев И. В.², Топчий С. Б.², Пушкарева А. Е.³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский просп., д. 47

² Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский просп., д. 53

³ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий механики и оптики (Университет ИТМО)

197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., д. 49

Введение. Ринофима связана с пролиферацией эпителия кожи носа наряду с телеангиэктазией и гиперпродукцией сальных желез.

Лечение ринофимы остается сложной задачей. Одной из проблем, связанных с ринофимой, является утолщенная и бугристая кожа, пронизанная телеангиэктазиями. Поэтому для лечения ринофимы актуальным является использование лазерного излучения, позволяющего осуществить селективный нагрев кровеносных сосудов. Нами впервые описано лечение ринофимы лазером на парах меди (ЛПМ) с помощью компьютеризированного сканера.

Описание. 63-летний мужчина с II типом кожи по Фитцпатрику с типичными клиническими проявлениями ринофимы: фиматозный или гипертрофический тип, который проявлялся значительным утолщением ткани и неравномерной бугристостью поверхности кожи. Для лечения пациента применялся ЛПМ (модель Яхрома-мед, Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН). Лечение проводилось излучением с длиной волны 578 нм, длительностью экспозиции 0,2 с, энергетическая экспозиция (флюенс) 15–30 Дж/см². Параметры обработки, используемые для ЛПМ в режиме сканера, составляли: средняя мощность 0,6–1,2 Вт, размер фокусировки светового пятна на коже 0,6 мм. Использовался гексагональный шаблон сканирующей насадки с максимальным размером 12 мм и расстоянием 1 мм между центрами лазерных пятен. Лечение привело к восстановлению естественной формы носа без красноты. Рецидива заболевания отмечено не было.

Вывод: излучение ЛПМ обеспечило селективную фотодеструкцию сосудов увеличенного диаметра и за счет ремоделирования сосудистого русла показало отличные результаты лечения ринофимы без побочных эффектов.

Ключевые слова: **ринофима, розацеа, лечение лазером, компьютеризированный сканер, лазер на парах меди**

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

Для цитирования: Ключарева С. В., Пономарев И. В., Топчий С. Б., Пушкарева А. Е. Лечение ринофимы с помощью лазера на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):50–58. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-50-58>

Treatment of rhinophyma using a copper vapor laser

Svetlana V. Klyuchareva^{1,†}, Igor V. Ponomarev², Sergei B. Topchiy², Alexandra E. Pushkareva³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Piskarevsky prospect, 47, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

² Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences
Leninsky prospekt, 53, Moscow, 119991, Russian Federation

³ Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University)
Kronverksky prospect, 49, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

Background. Rhinophyma is considered to be the most severe stage of rosacea, associated with the proliferation of the nose skin epithelium, hyperproduction of the sebaceous glands and telangiectasia. The treatment of rhinophyma remains a difficult task. One of the problems associated with rhinophyma is thickened and lumpy skin, penetrated with telangiectasias. The use of laser radiation in the treatment of rhinophyma seems to be promising, since this method allows blood vessels to be selectively heated. For the first time, we describe the treatment of rhinophyma using a copper vapour laser (CVL) equipped with a computerized scanner.

Patient description. A 63-year-old male with Fitzpatrick skin type II was treated using an CVL ('Yakhroma-med' model, RAS P. N. Lebedev Physical Institute). The clinical manifestations of the disease were typical of the phymatous or hypertrophic rhinophyma type, including significant thickening of the tissues and an uneven roughness of the skin surface. The treatment was carried out using a radiation wavelength of 578 nm, exposure duration of 0.2 s and energy exposure (fluence) of 15–30 J/cm². Operational parameters used for the CVL in the scanner mode were the average power of 0.6–1.2 W and the focusing size of the light spot on the skin of 0.6 mm. The hexagonal mode of the scanning head was used with a maximum size of 12 mm and 1 mm distance between the centres of the laser spots. The treatment resulted in the restoration of the natural nose shape without redness. No side effects were noted.

Conclusion: CVL radiation provided a selective photodisruption of the vessels with increased diameter. Due to the remodelling of the vasculature, the described method showed excellent results in the treatment of rhinophyma without side effects.

Keywords: **rhinophyma, rosacea, laser treatment, computerized scanner, copper vapour laser**

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

For citation: Klyuchareva S. V., Ponomarev I. V., Topchiy S. B., Pushkareva A. E. Treatment of rhinophyma using a copper vapor laser. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):50–58. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-50-58>

Введение

Ринофима представляет собой хронический дерматоз с преимущественно выраженной деформацией дистальных участков носа. Впервые ринофима была описана как третья, заключительная стадия развития розацеа австрийским дерматологом Ferdinand Ritter von Hebra в 1856 году. Согласно международной классификации ринофима относится к третьему подтипу розацеа [1]. Патогномичное для ринофимы бесформенное увеличение дистальных участков носа у таких больных неизбежно связано с выраженным косметическим дефектом, кроме того, оно может приводить и к нарушению внешнего дыхания [2]. По клинической картине и данным гистологических исследований выделено 4 формы ринофимы [3].

1. Железистая (гландулярная) форма характеризуется обильным салоотделением на поверхности бесформенных образований на коже спинки и крыльев носа.

2. Фиброзная форма ринофимы, для которой характерно наличие гладкой поверхности и уплотнение кожи в деформированной области поверхности носа.

3. Фиброзно-ангиоматозная форма, при которой расширенные венозные сосуды на гладкой поверхности носа окружены поверхностными и глубокими пустулами, поверхность кожи покрыта корками с кровью и гноем.

4. Актиническая форма ринофимы характеризуется равномерным умеренным увеличением носа с выступающими узловатыми скоплениями эластичной ткани.

Для оценки степени тяжести ринофимы предложена шкала, согласно которой отсутствие проявлений ринофимы расценивается как 0 баллов, незначительное утолщение кожи носа — 1 балл, умеренное утолщение — 2 балла, выраженное увеличение толщины носа с небольшими узловатыми дольками — 3 балла, наличие узлов с фиссурами — 4 балла. При градациях от 1 до 4 оценка увеличивается на один балл при выраженной асимметрии, наличии большого числа кист и видимых расширенных сосудов, т.е. максимальная оценка может составлять 5 баллов. При наличии гигантской ринофимы ставится оценка 6 баллов [4]. Изменение степени выраженности ринофимы по этой шкале до и после лечения может быть использовано для характеристики результатов лечения у отдельного больного, а также для описания саногенетического потенциала использованного метода лечения у группы пациентов с разными по степени выраженности вариантами ринофимы.

Ринофима относится к хроническим заболеваниям, развивается в течение длительного времени. Вначале патологический процесс идет довольно медленно, но по прошествии определенного времени он резко прогрессирует. Разрастание тканей сопряжено с воспалительным процессом, проходящим в вялотекущей форме. Ткани не только увеличиваются в размерах, отмечается также увеличение их структурных единиц (количество сальных желез, разветвленность кровеносных сосудов и сосудов). При заболевании вблизи фолликулов волос и сосудов наблюдается концентрация лимфоцитов, фибробластов, лейкоцитов, гистиоцитов и других клеток [5–8].

При фиброзно-ангиоматозной форме нос в результате гипертрофии всех элементов кожи равномерно увеличивается в размерах, но не теряет своей конфигурации. Поскольку гипертрофированная кожа носа богата сосудами, она приобретает ярко-красную окраску. На носу образуются шишковидные новообразования,

и по мере развития они сливаются в огромные узлы, что сильно обезображивает и деформирует нос. Узлы при этом мягкие, синюшного цвета. Устья сальных желез сильно расширены, из них при легком надавливании выделяется содержимое, имеющее зловонный запах. Узлы обычно не изъязвлены, иногда присоединяется гнойная инфекция. Пациенты жалуются на болезненность и зуд. Довольно часто из-за воспалительных процессов в околоносовых участках кожи ринофиме сопутствует блефарит и конъюнктивит. Фиброзной форме соответствует синюшно-фиолетовый цвет кожи носа, большое количество телеангиэктазий, гиперплазированные сальные железы, что в итоге меняет форму носа, а кожа приобретает бугристый вид.

При актинической форме нос увеличивается равномерно, постепенно становится буровато-синюшным, а телеангиэктазии локализуются в основном на крыльях носа. Поры на коже расширены, а пустулы отсутствуют.

Ринофима обычно поражает мужчин среднего пожилого возраста. Наиболее типичными признаками являются покраснение кожи носа, обусловленное выраженными телеангиэктатическими сосудами и увеличенными порами. Область ринофимы обычно ограничена нижней третью носа. Основная жалоба у пациентов с ринофимой — это обезображивание лица.

Предположительно, в развитии ринофимы существенную роль играет лимфедема. У пациентов, страдающих ринофимой, наблюдается фиброзный дерматит, во многом сходный с элифантиазом, иногда отмечается хроническая лимфедема кожи лица.

Терапевтическая тактика в большой степени зависит от клинического типа заболевания. При начальных проявлениях фиматозного подтипа розацеа наиболее эффективна монотерапия изотретиноином.

Методы лечения ринофимы включают: операционное иссечение [9, 10], дермабразию, электрокоагуляцию, криодеструкцию и лазерные методы [11–13]. Многие врачи рекомендовали ранее хирургическое иссечение в качестве основного метода для лечения ринофимы. Но хирургия не всегда применима из-за аллергии на препараты, используемые для анестезии, сердечной недостаточности, нарушения гемостаза. В настоящее время лазерное лечение ринофимы рассматривается в качестве метода выбора [12–14].

Лазер на парах меди (ЛПМ) с длиной волны 578 нм имеет оптимальные параметры для лечения таких сосудистых новообразований, как винные пятна, гемангиомы и телеангиэктазии [15, 16]. Поэтому использование лазерного излучения ЛПМ, позволяющего осуществить селективный нагрев кровеносных сосудов, для лечения ринофимы представляется актуальным.

Мы впервые описываем лечение ринофимы ЛПМ со сканирующей насадкой с отличными косметическими результатами. После процедуры пациент наблюдался в клинике в течение 3 лет. Рецидива заболевания не отмечалось.

Описание случая

В январе 2014 г. к нам поступил пациент К., 63 лет, с характерными изменениями кожи носа (рис. 1), который впервые отметил покраснение кожи на носу и появление воспалительных элементов 14 лет назад.

В анамнезе: назначалось медикаментозное лечение — многократно в таблетках Трихопол (по 6 мес),



Рис. 1. Пациент с ринофимой до лечения
Fig. 1. Patient with rhinophyma before treatment

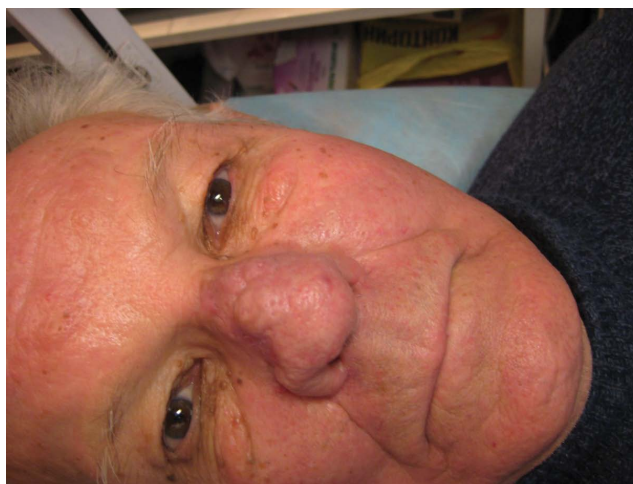


Рис. 2. Пациент с ринофимой после лечения
Fig. 2. Patient with rhinophyma after treatment

сосудистые препараты. Изотретиноин (6 месяцев) — три курса с интервалом 8 месяцев, наружно различные мази с метронидазолом, гель 0,75 %, крем 1 %, крем с азелаиновой кислотой, ретиноидовая мазь. Положительного эффекта пациент не отмечал. В течение последних 5 лет объем новообразования в области носа увеличился в 2 раза, цвет кожи стал синюшным, сформировались стойкие кисты, которые постоянно воспалялись. Наблюдалось избыточное салоотделение. Пациенту была назначена наружная терапия: азелаиновая кислота, крем 15 %. Через 12 недель была отмечена положительная динамика: кисты уменьшились, салоотделение прекратилось. Наружная терапия была продолжена, но гипертрофия тканей не изменилась. Пациент ощущал серьезную психологическую зависимость от состояния кожи носа, не мог выйти из дома без маски.

Диагноз: фиматозная форма розацеа, ринофима.

Пациенту назначено лазерное селективное лечение ринофимы.

Для этого было проведено лечение с помощью ЛПМ (аппарат «Яхрома-мед», Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН) на длине волны 578 нм. Длительность лазерного импульса 15 нс, время экспозиции 0,2 с, максимальная мощность 0,6–1,2 Вт. Процедура проводилась без анестезии. При сканировании использовался гексагональный шаблон с максимальным размером сканирования 12 × 12 мм и расстоянием 1 мм между центрами лазерных пятен. Такое воздействие позволяет окружить микроразнообразиями необработанной ткани патологические очаги, что обеспечивает более быстрое заживление, как наблюдалось в [13, 17].

Благодаря сканирующей насадке поверхность кожи носа равномерно обрабатывалась лазерными импульсами до изменения цвета кожи (выраженного побеления). Сканирующая насадка позволила сократить время процедуры и повысить равномерность обработки кожи за счет более точного позиционирования областей воздействия. В результате во время процедуры было получено равномерное осветление поверхности носа.

Прикладывание пакета льда на 10 минут после обработки значительно уменьшало послеоперационный отек. Умеренная эритема появилась в течение 15 мин

после процедуры и исчезла через 2–3 часа после окончания лечения. Формирование корочек началось на следующий день, полностью завершалось на второй день. Корочки сохранялись в течение 5 дней. Пациенту было предписано не травмировать корочки до того, как они полностью отпадут.

В качестве послеоперационного ухода три раза в день применялись эпителизирующие гели до тех пор, пока не отошли все корочки. Пациент был проинформирован о необходимости защищать кожу от солнца и использовать солнцезащитный крем широкого спектра (фактор не менее 30) в течение 8 недель после лазерной процедуры.

После отпадения корочек структура кожи резко изменилась: тканевая инфильтрация значительно уменьшилась, кист не отмечено.



Рис. 3. Выбор шаблона сканирования осуществляется на встроенном экране на корпусе сканера
Fig. 3. Selection of a scanning pattern is performed on the built-in screen on the scanner body

Результаты

После лазерной процедуры отмечено заметное уменьшение выраженности гиперплазии салных желез на поверхности носа, оценка выраженности ринофимы снизилась с 4 до 1.

После процедуры пациент наблюдался в клинике в течение 3 лет. Рецидива заболевания не отмечалось.

Мы считаем, что данный результат был достигнут за счет селективной коагуляции расширенных сосудов. Вследствие этого уменьшился объем соединительной ткани, улучшился лимфодренаж и уменьшилась отечность тканей носа.

Пациент оценил результат лечения как отличный, качество жизни кардинально улучшилось. От последующего лечения больной отказался. Окраска кожи носа осветлилась, кисты больше не формировались, салотделение уменьшилось (рис. 3).

Обсуждение

До настоящего времени для лечения ринофимы использовались различные хирургические и лазерные методики. В таблице 1 приведены сведения о побочных эффектах и количестве процедур применения различных лазеров при лечении ринофимы. Использование CO₂- и Er:YAG-лазеров [11, 12, 18, 19] сопровождалось побочными эффектами, которые были связаны с повреждением кожи и с неселективным механизмом воздействия применявшихся лазеров, что приводило к образованию шрамов и рубцов [18, 19]. После абляции CO₂-лазерами сразу формировалась эрозивная поверхность, которая длительно эпителизировалась, и затем сохранялась стойкая эритема.

Абляционные фракционные CO₂-лазеры продемонстрировали почти такую же эффективность, как и более ранние модели CO₂-лазеров со сканирующей насадкой, но их применение обеспечило более короткое время заживления и позволило снизить риск побочных эффектов [13, 19].

При гистологическом исследовании ринофимы наблюдается гиперплазия салных желез, фиброз и наличие диспластических сосудов диаметром более 30 мкм [22]. Для селективной коагуляции кровеносных капилляров и коагуляции гипертрофической соединительной ткани ринофимы Halsbergen Henning, van Gemert [20] использовали аргоновый лазер при флюенсах от 16 до 40 Дж/см² и длительности импульса 0,5 с и получили хорошие косметические результаты, но эти

лазеры в настоящее время не нашли широкого применения.

Согласно принципу селективного фототермолиза [23], импульсные лазеры, излучающие желтый свет, обеспечивают большую, по сравнению с аргоновым лазером, селективность нагрева сосудов увеличенного диаметра [15–17], что дает возможность снизить вероятность повреждения окружающих тканей. Излучение ЛПМ на желтой длине волны 578 нм, которая соответствует полосе высокого поглощения оксигемоглобина, уже долгое время успешно используется для селективного нагрева и коагуляции диспластических сосудов при лечении сосудистых мальформаций [23–27], показывая при этом высокую степень селективности и безопасности. Таким образом, можно предположить, что применение ЛПМ для лечения ринофимы должно приводить к снижению кровоснабжения гипертрофированной ткани и за счет этого к уменьшению ее объема.

Сравнение эффективности селективного нагрева диспластических сосудов излучением различных лазеров

Так как ринофима представляет самый тяжелый подтип розацеа, необходимо сравнить эффективность различных лазерных систем для селективного нагрева сосудов увеличенного диаметра, характерных при розацеа и ринофиме.

В клиническом исследовании [28] розацеа лечили Nd:YAG-лазером (с длительностью импульса 10–15 мс) при значениях энергетических экспозиций (флюенсах) от 160 до 210 Дж/см². Авторы [29] также использовали для лечения розацеа Nd:YAG-лазер при флюенсах от 100 до 160 Дж/см² и длительностях импульса 15–20 мс.

Чтобы сравнить эффективность нагрева кровеносного сосуда ЛПМ и Nd:YAG лазерами, мы провели моделирование процедуры нагрева сосуда излучением с помощью пакета математического моделирования MATLAB и приложения Femlab для решения дифференциальных уравнений в частных производных методом конечных элементов. Численная модель, используемая в расчете, фундаментальные уравнения, описывающие распространение лазерного излучения и изменение температуры в среде, а также граничные условия описаны в [16, 26, 27].

Расчет значений флюенсов, при котором обеспечивается селективность воздействия, проводился из усло-

Таблица 1. Сведения о побочных эффектах и количестве процедур применения различных лазеров при лечении ринофимы
Table 1. Information about side effects and the number of various laser treatments in the treatment of rhinophyma

Тип лазера	Параметры воздействия	Сроки реабилитации	Кол-во сеансов	Побочные эффекты	Ссылка
CO ₂ со сканером	30 Вт	2 недели	1	Болезненность.	[11]
CO ₂ со сканером	20–40 Вт	6 дней эпителизация и 3–4 недели реабилитация	1	Болезненность. Рубцы и гипопигментация	[14]
Er:YAG	1,2 Дж	1–2 недели, отек до 1 мес	1	Болезненность. Рубцы	[12]
Фракционный CO ₂ (Fraxel re:Pair).	70 мДж, 70 % плотность заполнения 16–18 проходов	4–7 дней	1–6	Необходимость многократных процедур	[13]
Аргоновый лазер	1–2,5 Вт, 0,5 с флюенс 16–40 Дж/см ²	10 дней	1–3 процедуры, интервал 2 мес	Рубцы. Необходимость многократных процедур	[20]
Диодный лазер	8 Вт	4 мес	1 процедура	Болезненность, длительный период реабилитации	[21]

вия нагрева сосуда до температуры выше 75 градусов и окружающей сосуд ткани не превышающей 75 градусов. Расчетные диапазоны флюенсов оказались в хорошем соответствии с экспериментальными, приведенными в клинических статьях [28, 29]. На рисунке 4 приведены расчетные зависимости максимальной глубины расположения сосуда H_{\max} , на которой сосуд может быть селективно нагрет до температур 75 °C и выше, от диаметра сосуда.

В случае воздействия на сосуд излучения ЛПМ с длиной волны 578 нм, которое хорошо поглощается гемоглобином, сосуды диаметром до 100 мкм греются достаточно равномерно по сечению, и чем их диаметр больше, тем на большей глубине их можно селективно нагреть. Из-за высокого поглощения света гемоглобином на длине волны 578 нм сосуды с диаметром более 100 мкм нагреваются ЛПМ уже неравномерно по сече-

нию, что приводит в этом случае к уменьшению эффективной глубины воздействия.

Сосуды диаметром до 50 мкм, которые характерны для ринофимы, Nd:YAG-лазер селективно нагреть не может.

По результатам моделирования можно видеть, что для нагрева сосуда диаметром свыше 50 мкм до температуры коагуляции излучением Nd:YAG-лазера потребовалась энергетическая экспозиция в 7–10 раз больше, чем в случае ЛПМ. Избыточная энергия Nd:YAG-лазера идет на разогрев ткани на значительную глубину, в то время как энерговклад излучения ЛПМ более локализован.

На рисунке 5 показано расчетное распределение максимальной температуры ткани, окружающей сосуд, при нагреве излучением ЛПМ и Nd:YAG лазеров.

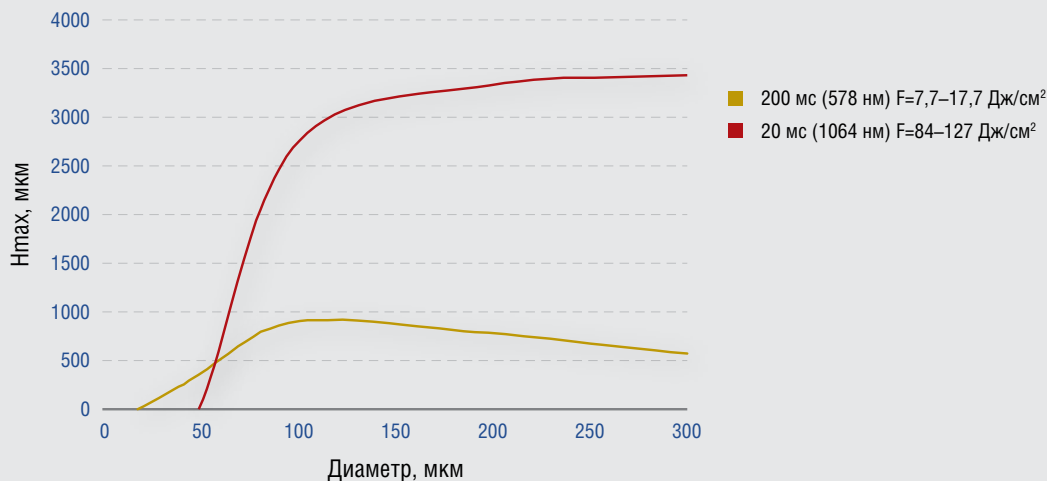


Рис. 4. Рассчитанная максимальная глубина H_{\max} , при которой сосуды разного диаметра могут селективно нагреваться излучением ЛПМ и Nd:YAG-лазеров до температур выше 75 °C без перегрева окружающей сосуд ткани
Fig. 4. Calculated maximum depth H_{\max} , under which vessels of different diameter can selectively be heated by the radiation of CVL and Nd: YAG lasers up to temperatures above 75 °C without the overheating of the surrounding vessel tissue

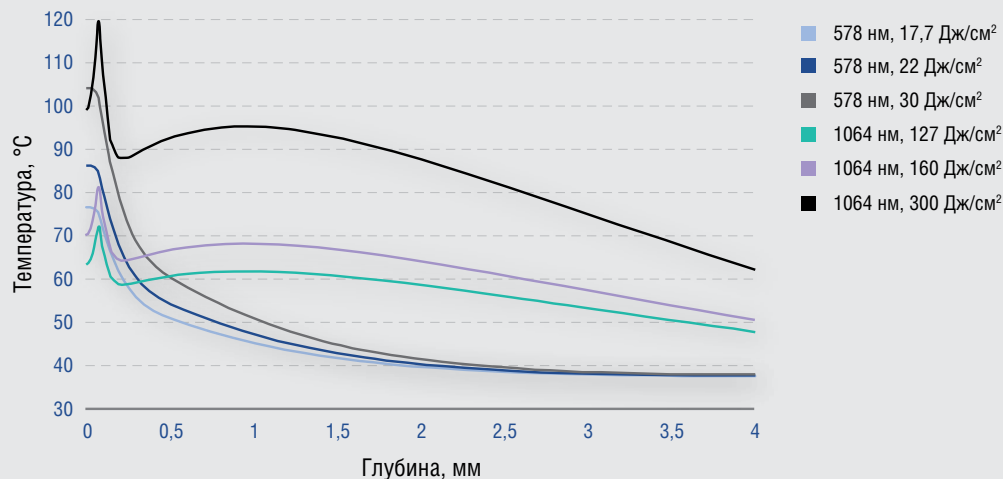


Рис. 5. Расчетное распределение температуры окружающей сосуд ткани для различных значений энергетической экспозиции: для ЛПМ ($F = 17.7, 22, 30$ Дж/см²) и Nd:YAG-лазера ($F = 127, 160, 300$ Дж/см²)
Fig. 5. The estimated distribution of the surrounding vessel tissue temperature for different values of energy exposure: for the CVL ($F = 17.7, 22, 30$ J/cm²) and for the Nd: YAG laser ($F = 127, 160, 300$ J/cm²)

Таким образом, согласно расчету, при значениях флюенсов Nd:YAG-лазера, используемых для лечения розацеа, нагрев ткани, окружающей сосуд, происходит до температур выше 60 °С и распространяется на 3–5 мм в глубину (рис. 4). Этот нагрев ткани снижает селективность воздействия на сосуды увеличенного диаметра и может создавать риск возникновения рубцов и осложнений в виде гипо- и гиперпигментации. Кроме того, излучение Nd:YAG-лазера представляет большую опасность для органов зрения при работе в области носогубного треугольника по сравнению с использованием ЛПМ. Расчет показал, что ЛПМ обеспечивает более высокую (по сравнению с Nd:YAG-лазером) селективность нагрева сосудов диаметром более 30 мкм, которые характерны для ринофимы. Поэтому излучение ЛПМ обеспечивает максимальную селективность нагрева диспластических сосудов при розацеа из-за меньших потерь на абсорбцию липидами и не вызывает разрушения ни сосочкового слоя, ни глубоких слоев дермы.

Выбор алгоритма сканирования лазерными импульсами поверхности патологического очага

Поскольку диаметр пятна светового пятна на коже для ЛПМ составляет 0,6 мм, обработка кожи вручную методом «точка за точкой» занимает большое количество времени и не обеспечивает равномерности позиционирования световых пятен. Применение сканирующей насадки для обработки поверхности кожи позволяет обеспечить более равномерное лазерное облучение патологического очага и значительно ускоряет выполнение процедуры.

При использовании в ранних моделях CO₂-лазеров сканирующих устройств для лечения ринофимы [11, 14] лазерные импульсы позиционировались на кожу последовательно «друг за другом», что приводило к появлению полосок на коже по причине дополнительного подогрева от соседних областей обработки [30].

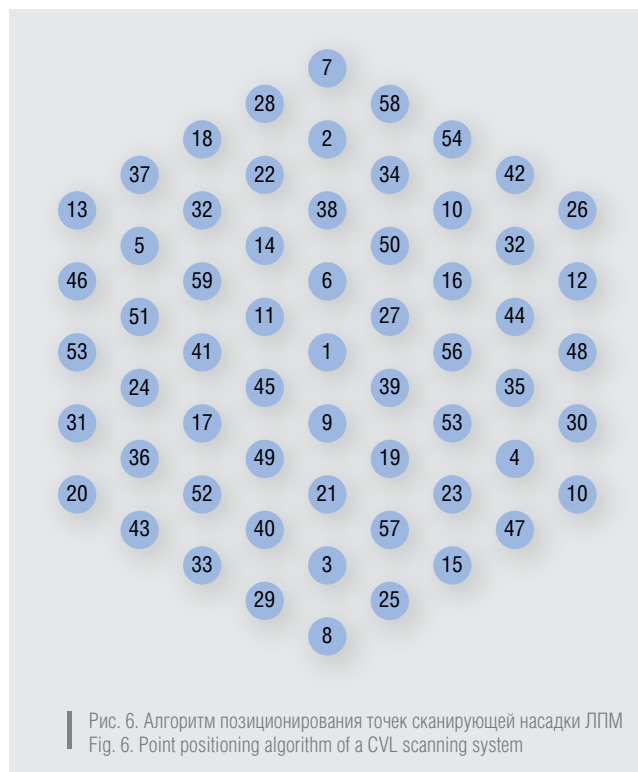


Рис. 6. Алгоритм позиционирования точек сканирующей насадки ЛПМ
Fig. 6. Point positioning algorithm of a CVL scanning system

Использование алгоритма непоследовательного выбора точек при сканировании позволило в [30] избежать дополнительного подогрева от соседних областей обработки, а также сократить срок заживления за счет чередования областей лазерного воздействия с участками кожи, которые не подвергались лазерному облучению.

Мы использовали аналогичный алгоритм позиционирования световых пятен на поверхности кожи внутри шаблона, определяемого сканирующей насадкой. В этом случае лазерные импульсы позиционируются на кожу в границах выбранного шаблона на максимально возможном расстоянии друг от друга, что дает возможность избежать дополнительного подогрева от соседних областей обработки (рис. 6).

Чтобы оценить эффект накопления тепла при последовательном позиционировании излучения ЛПМ сканирующей насадкой (области фокусировки лазерного излучения перемещаются по поверхности кожи за 4 мс) и в ручном режиме (пауза определяется перемещением фокусирующей насадки рукой врача, и для расчета выбрана 1 с), мы провели моделирование процедуры нагрева сосуда и базального слоя излучением ЛПМ. Процедура моделирования описана в [16, 26, 27].

Для описания геометрии модели на рис. 7 показаны 13 сосудов диаметром 300 мкм, которые были расположены с шагом 0,5 мм между центрами сосудов на глубине 300 мкм. Расстояние между световыми пятнами — 1 мм, диаметр светового пятна на коже — 600 мкм.

При моделировании рассчитывался эффект накопления тепла от 6 лазерных импульсов ЛПМ (см. рис. 7). Контролировался нагрев различных точек сосуда и температура базального слоя. Области фокусировки лазерного излучения позиционировались слева направо.

На рисунке 7 приведено расчетное распределение температуры в ткани после шестого импульса с паузой 1 с и 4 мс. Можно видеть эффект накопления тепла на примере температуры базального слоя и температуры окружающей сосуда ткани при сканировании «точка за точкой» через 4 мс и через 1 с. При паузе 4 мс наблюдается подъем температуры базального слоя выше 65 °С и температуры ткани, окружающей сосуда, до уровня 60–65 °С, что может создавать эффект полосок при сканировании «точка за точкой» и приводить к неселективному повреждению ткани.

Таким образом, использованный нами алгоритм позиционирования областей фокусировки лазерного излучения позволяет достичь более безопасной и равномерной обработки кожи по сравнению с методом «точка за точкой».

Выводы

Полученный результат лечения выраженной ринофимы свидетельствует о высокой эффективности селективного лазерного воздействия ЛПМ со сканирующей насадкой при данной патологии. Влияние лазеротерапии на восстановление формы носа обусловлено ремоделированием сосудистого русла сосочкового слоя дермы, нормализацией функционирования сальных желез и восстановлением структуры дермы в области патологического очага. Использование сканирующей насадки способствует повышению эффективности селективной лазерной терапии ринофимы и тем самым ускоряет срок восстановления формы носа без побочных эффектов лазерного воздействия.

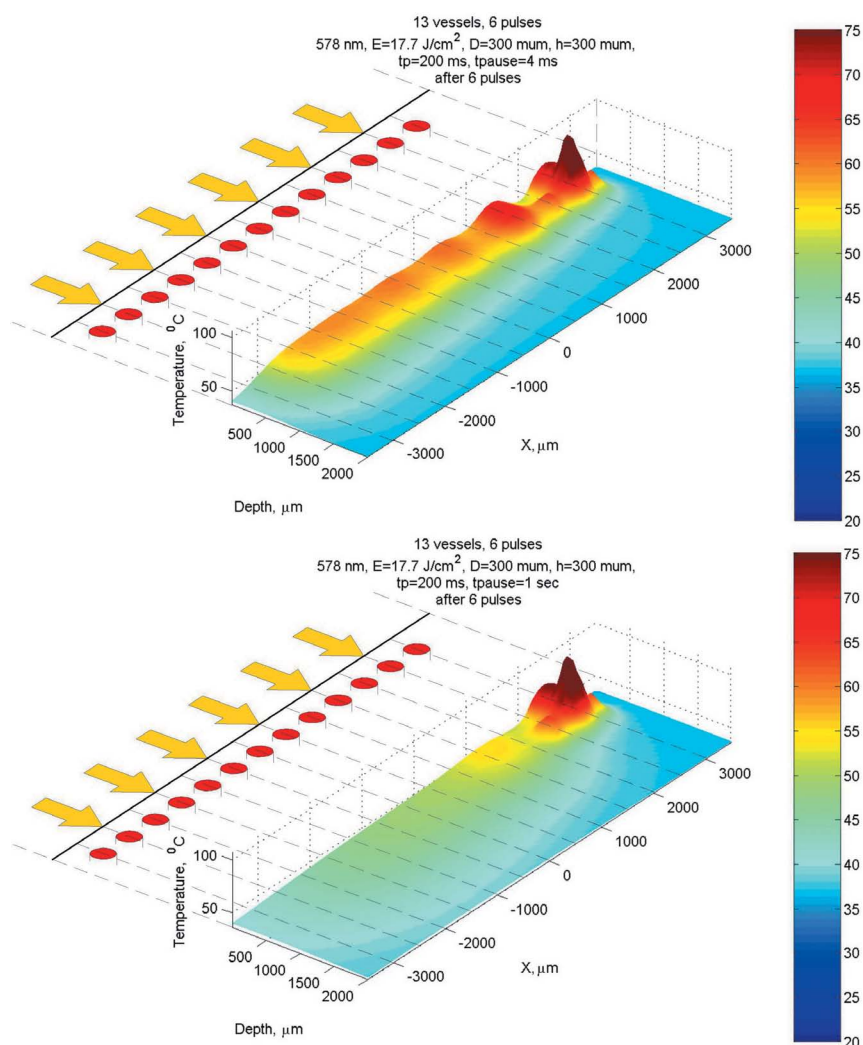


Рис. 7. Распределение температуры после шестого импульса ЛПМ ($F = 17,7 \text{ Дж/см}^2$). Время экспозиции 0,2 с. Пауза между импульсами 4 мс (верхний рисунок) и 1 с (нижний рисунок). Сосуды диаметром 300 мкм расположены на глубине 300 мкм и с шагом 0,5 мм
 Fig. 7. Temperature distribution after the 6th CVL impulse ($F = 17,7 \text{ J/cm}^2$). The exposure time is 0.2 s. The interval between impulses is 4 ms (upper picture); the interval between impulses is 1 s (lower picture). Vessels with a diameter of 300 μm are located at a depth of 300 μm and with a step of 0.5 mm

Практические рекомендации

Лечение ринофимы следует проводить излучением с длиной волны 578 нм, длительностью экспозиции 0,2 с, величиной энергетической экспозиции 15–30 Дж/см². Параметры обработки, используемые для ЛПМ со сканирующей насадкой: средняя мощность в диапазоне от 0,6 до 1,2 Вт, диаметр светового пятна

на коже — 1,0 мм. Сканирующая насадка обеспечивает точную, равномерную и быструю обработку поверхности ринофимы.

Этические соображения

Письменное информированное согласие было получено от пациента до начала лечения. ■

Литература/References

1. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R. et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Apr;46(4):584–587.
2. Rainer B. M., Kang S., Chien A. L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinology.* 2017;9(1):e1361574. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361574
3. Jansen T., Plewig G. Clinical and histological variants of rhinophyma, including nonsurgical treatment modalities. *Facial Plast Surg.* 1998;14(4):241–253. DOI: 10.1055/s-2008-1064456
4. Wetzig T., Averbek M., Simon J. C., Kendler M. New rhinophyma severity index and mid-term results following shave excision of rhinophyma. *Dermatology.* 2013;227(1):31–36. DOI: 10.1159/000351556
5. Кубанова А. А., Махакова Ю. Б. Розацеа: диагностика и лечение. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;4:27–35. [Kubanova A. A., Makhakova Yu. B. Rosacea: diagnosis and treatment. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015;4:27–35. (In Russ.)]
6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Federal clinical recommendations.

Dermatovenereology 2015: Skin diseases: Sexually transmitted infections. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Delovoy Express, 2016. 768 p. (In Russ.)]

7. Самцов А. В. Акне и акнеформные дерматозы: Монография. М.: ЮТКОМ, 2009. 208 с.: ил. [Samtsov A. V. Acne and acneform dermatosis: Monograph. Moscow: JuTKOM, 2009. 208 p.: ill. (In Russ.)]

8. Панкина Е. С. Нарушения микроциркуляции кожи лица при розацеа и методы их коррекции: Автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 20 с. [Pankina E. S. Disorders of the microcirculation of the face skin with rosacea and methods for their correction: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Saint-Petersburg, 2008. 20 p. (In Russ.)]

9. Rosenberg W. A., Felsher I. M. Rhinophyma and acne rosacea treated with the electrosection current. Illinois Med J. 1950;97(5):281–282.

10. Neagu T. P., Al-Falah Kh., Tiglis M., Marcu Iu. G., Jecan C. R., Mirea L. E. et al. A Curious Case of Rhinophyma in a 73-Year-Old Patient. Modern Medicine. 2017;24(2):111–115.

11. Lim S. W., Lim S. W., Bekhor P. Rhinophyma: Carbon dioxide laser with computerized scanner is still an outstanding treatment. Australas J Dermatol. 2009 Nov;50(4):289–293. DOI: 10.1111/j.1440-0960.2009.00561.x

12. Orenstein A., Haik J., Tamir J., Winkler E., Frand J., Zilinsky I. et al. Treatment of rhinophyma with Er:YAG laser. Lasers Surg Med. 2001;29(3):230–235.

13. Serowka K. L., Saedi N., Dover J. S., Zachary C.B. Fractionated ablative carbon dioxide laser for the treatment of rhinophyma. Lasers Surg Med. 2014 Jan;46(1):8–12. DOI: 10.1002/lsm.22184

14. Madan V., Ferguson J. E., August P. J. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. Br J Dermatol. 2009;161(4):814–818. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09317.x

15. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Андрусенко Ю. Н. Венозная эктазия красной каймы губ: терапия лазером на парах меди. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;4:53–61. [Kluchareva S. V., Ponomarev I. V., Andrusenko Yu. N. Venous ectasia of the red lips border: therapy with a copper vapor laser. Vestnik dermatologii i venerologii. 2017;4:53–61. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2017-0-4-40-44

16. Ключарева С. В., Пономарев И. В., Пушкарева А. Е. Лечение сосудистых мальформаций кожи с применением лазеров на парах меди и импульсного лазера на красителе. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(1):67–77. [Kluchareva S. V., Ponomarev I. V., Pushkareva A. E. Treatment of skin vascular malformation using copper vapor lasers and impulsed dye laser. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018;94(1):67–77. (In Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-1-67-77

17. Smithies D. J., Butler P. H., Pickering J. W., Walker E. P. A computer controlled scanner for the laser treatment of vascular lesions and hyperpigmentation. Clin Phys Physiol Meas. 1991 Aug;12(3):261–267.

18. Bernstein L. J., Kauvar A. N., Grossman M. C., Geronemus R. G. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. Dermatol Surg. 1997 Jul;23(7):519–525.

19. Campolmi P., Bonan P., Cannarozzo G., Bassi A., Bruscolo N., Arunachalam M. et al. Moretti Highlights of thirty-year experience of CO2 laser use at the Florence (Italy) department of dermatology. Scientific World Journal. 2012;546528. DOI: 10.1100/2012/546528. Epub 2012 Apr 19.

20. Henning H., van Gemert M. J. Rhinophyma treated by argon laser. Lasers Surg Med. 1983;2(3):211–215.

21. Баранская С. В., Казанчева Н. С. Опыт применения контактной лазерной техники в хирургическом лечении ринофимы. Российская оториноларингология 2013;1(62):29–31. [Baranskaya S. V., Kazancheva N. S. Experience of applying contact laser equipment in the surgical treatment of rhinophyma. Russian Otorhinolaryngology. 2013;1(62):29–31. (In Russ.)]

22. Schüürmann M., Wetzig T., Wickenhauser C., Ziepert M., Kreuz M., Ziemer M. Histopathology of rhinophyma — a clinical-histopathologic correlation. J Cutan Pathol. 2015;42:527–535.

23. Anderson R. R., Parrish J. A. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: A basic theory and experimental evidence in human skin. Lasers Surg Med. 1981;1(3):263–276.

24. Moreira A., Leite I., Guedes R., Baptista A., Mota G. Surgical treatment of rhinophyma using carbon dioxide (CO2) laser and pulsed dye laser (PDL) J Cosmet Laser Ther. 2010 Apr;12(2):73–76. DOI: 10.3109/14764171003706208

25. Neumann R., Knobler R., Leonhartsberger H., Gebhart W. Comparative histochemistry of port-wine stains after copper vapor laser (578 nm) and argon laser treatment. Journal of Investigative Dermatology. 1992;99(2):160–167.

26. Pushkareva A., Ponomarev I., Isaev A., Klyuchareva S. 2018 Laser Phys. 28 025604.

27. Pushkareva A. E. et al. 2018. Laser Phys. 28 096003.

28. Kozarev J. Use of Long Pulse Nd:YAG 1064 nm Laser for Treatment of Rosacea Telangiectatica. Journal of the Laser and Health Academy. 2011;1:33–36.

29. Say E. M., Okan G., Gökdemir G. Treatment Outcomes of Long-Pulsed Nd:YAG Laser for Two Different Subtypes of Rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Sep;8(9):16–20.

30. Clementoni M. T., Gilardono P., Muti G. F., Schianchi D. B. R. Non-sequential fractional ultrapulsed CO2 resurfacing of photoaged facial skin: Preliminary clinical report Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2007;9:218–225.

Информация об авторах

Светлана Викторовна Ключарева* — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; e-mail: genasveta@rambler.ru

Игорь Владимирович Пономарев — к.ф.-м.н., руководитель проекта, Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Сергей Борисович Топчий — к.ф.-м.н., научный сотрудник, Физический институт им. П. Н. Лебедева Российской академии наук

Александра Евгеньевна Пушкарева — к.т.н., тьютор, кафедра лазерных технологий и систем Санкт-Петербургского национального исследовательского университета информационных технологий механики и оптики (Университет ИТМО); e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

Information about the authors

Svetlana V. Klyuchareva* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; e-mail: genasveta@rambler.ru

Igor V. Ponomarev — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Project manager, Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences; e-mail: iponom@okb.lpi.troitsk.ru

Sergei B. Topchiy — Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Resercher, Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences

Alexandra E. Pushkareva — Cand. Sci. (Engineering), Tutor, Department of Laser Technologies and Systems, Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University); e-mail: alexandra.pushkareva@gmail.com

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65>

Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения

Хрянин А. А.^{1,2,*}, Решетников О. В.³, Шпикс Т. А.¹, Русских М. В.¹, Коваленко Г. А.¹, Маринкин И. О.¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 630091, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов 630004, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» 630089, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

В статье представлены данные опроса 1427 студентов разных вузов Новосибирска (медицинского, технического и гуманитарного) с целью оценить уровень информированности студентов по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ВИЧ-инфекции и ИППП. Знания у студентов вузов г. Новосибирска по ВИЧ-инфекции хорошие, но недостаточна информированность о редких путях передачи ВИЧ, а также наличие устаревших данных о больных с ВИЧ-инфекцией. Девушки в данной возрастной группе склонны больше доверять своему постоянному партнеру и пренебрегают средствами защиты. Больше половины положительно относятся к использованию презерватива во время полового контакта.

Ключевые слова: **заболеваемость, ВИЧ-инфекция, ИППП, профилактика, студенты, информированность, группы риска**

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

Для цитирования: Хрянин А. А., Решетников О. В., Шпикс Т. А., Русских М. В., Коваленко Г. А., Маринкин И. О. Знания и информированность молодых людей о ВИЧ/СПИД и особенности их полового поведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):59–65. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65>



HIV/AIDS awareness among young people and their sexual behaviour

Alexey A. Khryanin^{1,2*}, Oleg V. Reshetnikov³, Tatyana A. Shpiks¹, Maria V. Russkih¹, Gleb A. Kovalenko¹, Igor O. Marinkin¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Krasny prospect, 52, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

² Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists
Lenina str., 55, Novosibirsk, 630004, Russian Federation

³ Institution of Internal and Preventive Medicine — Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Borisa Bogatkova str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation

This article presents the results of a survey carried out among 1,427 Novosibirsk university students (medical, engineering and humanities specializations) with the purpose of assessing their awareness concerning the prevention of HIV and STIs, as well as risky sexual behaviour. The level of knowledge about HIV is shown to be rather high among Novosibirsk university students. However, an insufficient level of awareness concerning rare HIV transmission routes is identified. In addition, the respondents are found to adhere to out-of-date views concerning HIV patients. Female respondents in this age group tend to trust their regular partner, thus neglecting preventive measures. More than half of the respondents have a positive attitude towards using a condom during sexual intercourse.

Keywords: incidence, HIV-infection, STIs, prevention, students, awareness, risk groups

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

For citation: Khryanin A. A., Reshetnikov O. V., Shpiks T. A., Russkih M. V., Kovalenko G. A., Marinkin I. O. HIV/AIDS awareness among young people and their sexual behavior. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):59–65. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-59-65>

Введение

Масштабы распространения ВИЧ-инфекции приобрели за последние десятилетия характер пандемии, которая унесла более 40 миллионов жизней. Проблема ВИЧ-инфекции продолжает оставаться актуальной для мирового сообщества и неоднократно рассматривалась на самом высоком международном уровне. Хотя за последние десятилетия в мире процесс распространения вируса стабилизировался за счет уменьшения количества новых случаев заболевания и смертей от СПИД, антиретровирусная терапия стала более доступной, что позволило увеличить продолжительность жизни больных [1, 2], количество случаев ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии продолжает увеличиваться. В 2016 году оценочное количество новых случаев ВИЧ-инфекции в регионе составило 190 000 человек, что на 60 % больше, чем в 2010 году (120 000). В 2015 году на долю людей, употребляющих инъекционные наркотики, пришлось 42 % новых случаев ВИЧ-инфекции.

Эпидемия ВИЧ в регионе затронула, в основном, две страны: Российскую Федерацию и Украину. В России эпидемия продолжает быстро развиваться — количество новых случаев выросло с 62 581 в 2010 году до 103 438 в 2016 году [3].

В Сибирском федеральном округе (СФО), как и по стране, заболеваемость растет, и с каждым годом этот показатель выше (2008 г. — 41,3, 2016 г. — 135,8). В Новосибирской области эпидемический подъем заболеваемости начался с 2007 г. Всплеск наркомании в конце 1990-х — начале 2000-х годов явился одной из основных причин, по которой область вошла в число регионов-лидеров. Именно тогда произошло массовое распространение среди населения этой инфекции. В Новосибирской области в 2016 г. заболеваемость составила 137,1 на 100 тыс. населения. За последние четыре года данный показатель остается на одном уровне [2].

В последнее десятилетие обнаруживается тенденция роста доли полового пути передачи в структуре установленных путей инфицирования. В связи с этим наблюдается увеличение доли женщин в структуре ВИЧ-инфицированных лиц, что, в свою очередь, яв-

ляется неблагоприятным эпидемическим индикатором [4, 5]. В 2008 г. соотношение мужчин и женщин составляло 4,5:1, а к 2016 г. этот показатель почти сравнялся — 1,8:1 соответственно [3].

Совершенствование профилактических мероприятий включает в себя как эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией, так и обязательную пропаганду здорового образа жизни, а также сексуальное воспитание. Важно оценить, насколько юноши и девушки имеют склонность к смене половых партнеров и раннему началу половой жизни, насколько они осознают возникающие вследствие этого риски заражения ВИЧ-инфекцией [6].

Цель

Оценить уровень информированности студентов медицинского, технического и гуманитарного вузов по вопросам профилактики и рискованного полового поведения в отношении ВИЧ-инфекции и ИППП.

Материалы и методы исследования

Проведен опрос путем анонимного анкетирования с подписанием добровольного информированного согласия среди студентов 1 и 4 курсов НГМУ и студентов 4 курса других вузов. Для опроса была использована анкета, разработанная сотрудниками кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Центра социологии девиантности и социального контроля Института социологии РАН, адаптированная авторами [Хрянин А. А. и соавт., 2002]. Анкета апробирована в Новосибирске и используется в ведущем медицинском вузе и Институте терапии Российской академии наук. Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS. Использованы критерии хи-квадрат, стандартные статистические методы.

Результаты исследования

В 2016/17 учебном году было проведено анкетирование студентов 4 курса НГМУ. В опросе участвовали 874 студента: 386 студентов лечебного факультета, 409 студентов педиатрического факультета, 64 студента стоматологического факультета и 15 студентов медико-профилактического факультета. Распределение

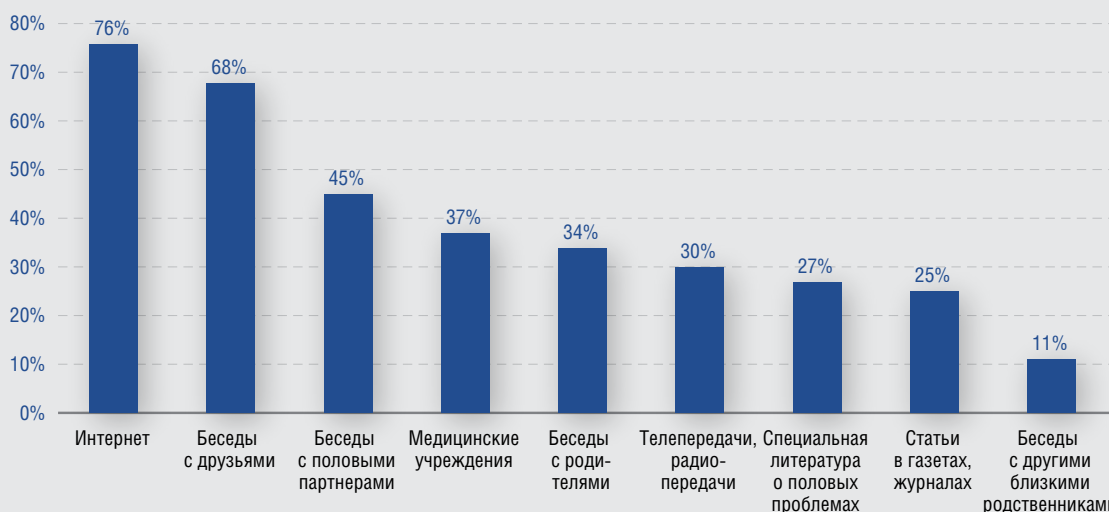


Рис. 1. Источники информации о половом поведении
Fig. 1. Sources of information about sexual behaviour

по половому признаку: 282 (32 %) юноши и 592 (68 %) девушки. Возраст опрошенных составил от 19 до 38 лет (средний возраст 21,1 года). Кроме того, были опрошены 202 студента 1-го курса НГМУ. Возраст опрошенных составил от 17 до 25 лет (средний возраст 18,5). Опрошены также 223 студента 4-го курса одного из технических вузов в Новосибирске 142 (64 %) юноши и 81 (36 %) девушка. Возраст опрошенных составил от 20 до 24 лет (средний возраст 21,4 года); 128 студентов 4-го курса одного из гуманитарных вузов в Новосибирске, 38 (30 %) юношей и 90 (70 %) девушек в возрасте от 19 до 24 лет (средний возраст 21,3 года).

Первая часть анкеты включала вопросы, отражающие знания студентов о ВИЧ, путях передачи, методах профилактики. Оказалось, что главным источником информации для студентов является интернет (76 %), общение с друзьями (68 %). Следует заметить, что эти источники нередко дают ошибочную информацию о ВИЧ-инфекции (рис. 1). Лишь треть опрошенных студентов дополнительно получали сведения из специальной литературы и в медицинских учреждениях.

Знания о путях передачи у студентов можно оценить как хорошие — 87 % правильных ответов. Но настораживает факт, что только половина студентов знает о возможности передачи ВИЧ через грудное молоко и одна треть студентов полагает, что нельзя заразиться при орально-генитальных контактах (табл. 1).

На вопрос «Какие контрацептивы могут защитить от половых инфекций (ИППП), в том числе ВИЧ?» 93 % ответили «презерватив», что является правильным ответом, так как известно — презервативы весьма эффективны и являются наиболее доступным видом контрацепции, который применяется для профилактики ВИЧ и других инфекций, передающихся половым путем, а также нежелательной беременности [7]. Однако студенты также отмечали варианты, не являющиеся средствами защиты от инфицирования: комбинированные оральные контрацептивы — 7 %; внутриматочная спираль — 5 %; прерванный половой акт — 3 %; гормональное кольцо — 2 %; воздержание — 1,2 %; антисептик после полового акта — 0,07 %; «ничего». 40 % юношей считают невозможным заражение ВИЧ-инфекцией, тогда как среди девушек — 45 %.

Осведомленность студентов о ВИЧ-инфекции в большинстве случаев верная, но только 79 % студен-

тов знают, что презерватив защищает от ВИЧ/СПИД и 22 % уверены в том, что заражение возможно у людей, которые имеют большое количество половых партнеров (табл. 2). И около 10 % считают ВИЧ/СПИД проблемой определенных социальных групп населения (гомосексуалисты, наркоманы, люди с большим количеством половых партнеров).

На вопрос «ВИЧ и СПИД — это одно и то же?» 73 % студентов ответили «нет» (правильный ответ), «отличается, но не знаю чем» — 9 %, «да» — 17 %.

Однако несогласие и сомнения вызвал вопрос об информированности по проблеме ВИЧ/СПИДа в городе Новосибирске среди населения. 43 % респондентов считают, что данная проблема освещается недостаточно, 30 % — достаточно, 27 % — затрудняются в ответе на вопрос.

Вторая часть анкеты посвящена вопросам сексуального поведения студентов. 76 % опрошенных уже вступали в сексуальный контакт, из них девушек — 59 %, юношей — 41 %. Средний показатель начала половой жизни — 17 лет. Среднее количество половых партнеров за всю жизнь составило 3,4, в течение последних 3 месяцев — 1,0. Причины, по которым юноши и девушки впервые вступили в интимную связь, различаются. У девушек основной причиной являлась любовь — 81 %, а у юношей — половое влечение — 49 %. Также для юношей более характерно вступление в первый сексуальный контакт в состоянии алкогольного/наркотического опьянения — 7 % (у девушек — 3 %); на половое влечение указывали 49 % (у девушек — 25 %); любопытство — 18 % (у девушек — 11 %). В равном числе случаев среди юношей и девушек отмечался факт насилия (0,7 и 1 % соответственно). На наличие постоянного сексуального партнера указывали 73 % девушек и у 57 % юношей. Сексуальный контакт с лицами одного пола отмечался у 5 % опрошенных. Девушки оказались менее склонными к рискованному сексуальному поведению: лишь 10 % из них вступали в интимные отношения с малознакомым партнером, тогда как среди юношей таких оказалось 31 %. В связи с тем что вероятность заражения при однократном половом

Таблица 1. Осведомленность студентов о путях передачи ВИЧ-инфекции
Table 1. Awareness of HIV transmission routes among students

Вариант передачи	Верный ответ	% правильных ответов
1. Через поцелуи	Да	87
2. Делая татуировку	Да	89
3. Через рукопожатия	Нет	98
4. Через сиденье туалета	Нет	93
5. Через укусы комаров	Нет	83
6. Через половой контакт	Да	99
7. Использование общего шприца при введении наркотиков	Да	98
8. При кормлении грудью	Да	57
9. При орально-генитальных контактах	Да	71

Таблица 2. Осведомленность студентов о современном представлении ВИЧ-инфекции
Table 2. Awareness of up-to-date views on HIV among students

Утверждения	Верный ответ	% правильных ответов
1. ВИЧ/СПИДом заражаются только гомосексуалисты и наркоманы	Не согласен	93
2. Чтобы заразиться ВИЧ/СПИДом, нужно иметь много половых партнеров	Не согласен	78
3. По внешнему виду человека можно определить, болен человек ВИЧ/СПИДом или нет	Не согласен	89
4. Существует анализ крови, по которому можно определить, болен ли человек ВИЧ/СПИДом или нет	Согласен	96
5. Использование презервативов может предотвратить заражение ВИЧ/СПИДом	Согласен	79
6. Заболевшего ВИЧ/СПИДом можно вылечить современными лекарствами	Не согласен	80
7. Прерванный половой акт может защитить от заражения ВИЧ/СПИДом	Не согласен	94

контакте со случайным партнером с ВИЧ составляет 1/60, мужчины больше рискуют быть зараженными [11]. Только 6,4 % опрошенных указали на ИППП в анамнезе, среди них 4,7 % девушек и 1,7 % юношей.

В связи с высокой заболеваемостью в Новосибирской области ВИЧ-инфекцией мы уделили особое внимание анализу ответов студентов на вопрос об использовании презерватива во время полового контакта. Оказалось, что 42 % опрошенных не нравится его использование; 28 % считают, что презерватив нарушает ход сексуальных отношений; 50 % студентов считают, что с презервативом нельзя полностью насладиться сексом (причем этой проблемой больше обеспокоены юноши (59 %) и в меньшей степени девушки (44 %)); 26 % студентов указывают, что презерватив нарушает романтическую составляющую процесса; 12 % — партнер предлагает использовать презерватив, потому что болен; 58 % — презерватив надежное средство защиты от ВИЧ/СПИДа и других венерических заболеваний; 12 % — использование презервативов означает отсутствие доверия между партнерами; 74 % студентов не видят в покупке презервативов ничего постыдного, испытывают смущение при покупке в большей мере девушки — 36 %, а юноши только 13 %.

Также были вопросы, направленные на выяснение частоты использования презервативов во время полового контакта (табл. 3). Используют презерватив при половом контакте: «всегда» — 29 %; «в большинстве случаев» — 34 %; «иногда» — 14 %; «редко» — 16 %; «никогда» — 8 %.

В целом 27 % девушек и 31 % юношей утверждают, что используют презерватив при каждом половом контакте. Никогда не используют презерватив 9 % девушек и 6 % юношей; используют в большинстве случаев — 31 % девушек и 38 % юношей; иногда — 14 % из всех студентов; редко — 18 % девушек и 12 % юношей.

Во время секса никогда не используют презервативы: вагинального — 10 %; орального — 57 %, анального — 29 %. Но при исследовании гендерных различий выяснилось, что девушки при занятии анальным сексом всегда используют презерватив — 6 % (юноши 14 %); в большинстве случаев — 2 % (юноши 7 %); иногда — 3 % (юноши 11 %); никогда — 31 % (юноши 27 %). Как известно, во время анального секса риск передачи ВИЧ выше в 18 раз, чем во время вагинального [3].

Важно было оценить знания студентов медицинского университета, полученных за 3 года, уровень информированности, рискованного сексуального поведения среди студентов 1 и 4 курса НГМУ. В опросе участвовал 421 студент: 202 студента 1 курса, 219 студентов 4 курса. Средний возраст студентов 1 курса 18,5 года, 4 курса — 21 год. В обеих группах основным источником информации остается интернет (78 %) и общение с друзьями (68 %). Половина студентов 4 курса отметили беседы с половыми партнерами, тогда как всего

лишь треть первокурсников говорят об этой проблеме со своими партнерами. Знания о путях передачи у студентов в целом хорошие — 85 % правильных ответов. Трудности вызвали такие пути передачи у 1 и 4 курса, как укусы комара (78 и 88 %), грудное вскармливание (46 и 57 %), орально-генитальные контакты (58 и 84 %) соответственно. 95 % первокурсников считают презерватив способом защиты от ВИЧ и ИППП, тогда как 4 курс только 87 %. На вопрос «ВИЧ и СПИД — это одно и то же?» 37 % студентов ответили неверно с 1 курса и только 15 % с 4 курса.

49 % студентов 1 курса считают невозможным заражение ВИЧ в отличие от 4 курса (35,2 %). 82 % имеют хорошее представление о современной обстановке, сложившейся вокруг эпидемии ВИЧ-инфекции. Но среди студентов 1 курса больше студентов, считающих, что ВИЧ/СПИД заражаются люди, имеющие большое количество половых партнеров — 31 %, заболевшего ВИЧ/СПИДом можно вылечить современными лекарствами — 26 %, прерванный половой акт может защитить от заражения ВИЧ/СПИДом — 16 %, тогда как у 4 курса доля ответивших так в 2 раза меньше. Для половины 4 курса и одной трети 1 курса проблема ВИЧ-инфекции в г. Новосибирске плохо освещена.

Живут половой жизнью 103 (51 %) первокурсника, в среднем начало в 16,5 лет, у 162 (74 %) четверокурсников начало половой жизни в среднем в 17,6 лет. Причины, по которым вступили в интимную связь, для студентов обоих курсов находятся в одинаковых соотношениях (в основном любовь — 68 %, половое влечение — 32 %). У половины студентов 1 курса нет постоянного полового партнера в отличие от 4 курса, на котором большее количество семейных пар, и следовательно, менее склонны к смене партнеров. ИППП в анамнезе отрицают 99 % первокурсников и 90,7 % четверокурсников.

Также студентам были представлены высказывания об использовании презервативов во время полового контакта, и вот их главные отличия: старший курс считает, что с презервативом нельзя полностью насладиться сексом — 56 % (1 курс — 47 %); менее склонны доверять презервативу как надежному средству защиты от ВИЧ/СПИДа и других венерических заболеваний — 47 % (1 курс — 81 %), 10 % 4 курса думают, что партнеры, предлагающие использовать презерватив, могут быть больны, в отличие от 1 курса — 17 %. Используют презерватив при половом контакте 1 и 4 курс соответственно: всегда — 42 и 29 %; в большинстве случаев — 33,1 и 31 %; иногда — 11 и 15 %; редко — 11 и 20 %; никогда — 4 и 6 %. Доля студентов 1 курса, использующих презерватив «всегда» во время секса (вагинального — 53 %, орального — 10 % анального — 11,5 %), выше, чем среди четверокурсников (вагинального 35 %, орального — 3 % анального — 7 %). Но при занятии анальным сексом никогда не используют барьерные методы контрацепции 35 % (по сравнению с 4 курсом (25 %)).

Таблица 3. Распределение ответов респондентов на вопросы, связанные с использованием презерватива при различных видах полового контакта (в процентах)
Table 3. Distribution of the respondents' answers on the use of condoms during sexual contacts of various types (%)

	Всегда	В большинстве случаев	Иногда	Никогда	Не занимаются
Вагинальный	39	27	24	10	1
Оральный	5	5	13	57	20
Анальный	10	2	7	29	50

Выводы

Новосибирская область является одним из неблагоприятных регионов по ВИЧ-инфекции, в связи с этим нужно предпринимать меры по ограничению распространения вируса среди населения. Анкетирование как способ оценки информированности о ВИЧ-инфекции и рискованного сексуального поведения может способствовать поиску мер профилактики, чему нужно уделить внимание при обучении младшего поколения. Знания у студентов вузов г. Новосибирска по ВИЧ-инфекции хорошие, но недостаточна информированность о редких путях передачи ВИЧ, а также наличие устаревших данных о больных с ВИЧ-инфекцией. Девушки в данной возрастной группе склонны больше доверять своему постоянному партнеру и пренебрегают средствами защиты. Вследствие этого они более уязвимы к заражению ВИЧ половым путем, что приводит к неутешительной статистике. Отношение к своему здоровью у российских женщин находится на последнем месте после здоровья детей, мужа, решения домашних проблем [4]. Больше половины положительно относятся к использованию презерватива во время полового контакта. Но субъек-

тивные ощущения во время полового акта, предубеждения, сформированные обществом, являются значимыми предикторами поведения в отношении использования презервативов, тем самым увеличивая риск опасности заражения ВИЧ у данной группы респондентов.

Уровень информированности у студентов 1 курса НГМУ ниже, чем у 4 курса НГМУ, что связано с меньшей теоретической подготовкой в вопросах данной патологии. Но первокурсники склонны к большему использованию презерватива во время секса и использованию его в качестве защиты от ВИЧ-инфекции и ИППП.

В итоге возникает необходимость усовершенствования профилактических программ среди студентов младших и старших курсов, учитывая полученные данные (неполное представление о путях передачи, инфицированности некоторых биологических жидкостей, о группах риска, рискованное половое поведение, профилактические меры).

Достаточная информированность в вопросах полового поведения среди молодежи обеспечит в дальнейшем снижение риска инфицирования вирусом иммунодефицита человека. ■

Литература/References

1. Becerra J. C., Bildstein L. S., Gach J. S. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. *Microbial Cell*. 2016;9:451–475.
2. Khryanin A. A., Valikhova S. S., Reshetnikov O. V. HIV infection. Novosibirsk: Academic Publication "GEO", 2007. 128 p.
3. UNAIDS strategy for 2016–2021. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids_strategy_2016-2021_ru.pdf (date of visits 13.05.2016).
4. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Pokrovskaya A. V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy. *Demographic Review*. 2017; 4(1):65–82.
5. HIV in the Novosibirsk region: statistics, ways of transmission, prevention measures. <https://sibmeda.ru/articles/terapiya/vich-kak-sebya-obezopasit/> (date of visits 13.05.2016).
6. Vekhova E. V., Komarova M. V., Sadykova G. B., Strukova E. A. Assessment of the young generation's awareness of the risk factors for HIV infection as one of the methods of population prevention in the region with a high incidence of the population. *HIV-Infection and immunosuppression*. 2013;2:117–121.
7. UNAIDS. Condoms as an effective and economical means of accelerating HIV prevention measures. http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2016/october/20161003_condoms (date of visits 13.05.2016).
8. World Health Organization. Health Sector Action Plan to Fight HIV in the WHO European Region. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/315769/66wd09r_HIVActionPlan_160560.pdf (date of visits 13.05.2016).
9. Subbarao N. T., Akhilesh A. Knowledge and attitude about sexually transmitted infections other than HIV among college students. *Indian J Sex Transm Dis*. 2017 Jan-Jun;38(1):10–14. DOI: 10.4103/0253-7184.196888
10. Khryanin A. A., Reshetnikov O. V., Teinina T. R., Anpilogova A. D., Ivanov D. I. Sexual Behavior and Relation to STI Among Students of Novosibirsk. *Journal of Dermatology and Cosmetology*. 2002;1:44–46.
11. Kaplan J. E., Dominguez K., Jobarteh K., Spira T. J. Postexposure Prophylaxis against Human Immunodeficiency Virus (HIV): New Guidelines From the WHO: A Perspective. *Clin Infect Dis*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S196–199. DOI: 10.1093/cid/civ087
12. Belyaeva V. V. Awareness of medical college students about the spread of HIV in Russia and the perception of individual risk of infection. Materials of the VIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation. Moscow, March 28–30, 2016. P. 35.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Хрянин* — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; вице-президент Региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; e-mail: khryanin@mail.ru

Олег Вадимович Решетников — д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Татьяна Александровна Шпикс — к.м.н., доцент кафедры психологии и педагогики Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мария Викторовна Русских — аспирант Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Глеб Анатольевич Коваленко — студент 6 курса педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Игорь Олегович Маринкин — д.м.н., профессор, ректор Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Information about the authors

Alexey A. Khryanin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Vice-President, the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists; e-mail: khryanin@mail.ru

Oleg V. Reshetnikov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Institution of Internal and Preventive Medicine — Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Tatyana A. Shpiks — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Psychology and Pedagogy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Maria V. Russkih — Ph.D. student, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Gleb A. Kovalenko — 6-year student, Paediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Igor O. Marinkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: rectorngmu@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-66-71>

Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розаи — Дорфмана)

Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Рыбакова М. Г., Манашева Е. Б.*, Середина В. А.

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

Описан чрезвычайно редкий случай синусного гистиоцитоза нелангергансового типа у пациентки 55 лет с изолированной локализацией процесса на коже правой щеки, без вовлечения нодулярных структур. Основным кожным проявлением был узел эритематозно-синюшного цвета, с наличием множественных милиумподобных высыпаний на поверхности. При патоморфологическом исследовании особенностью являлось наличие большого количества плазматических клеток, кроме этого описан феномен эмпериполеза, который сначала был ошибочно воспринят морфологами как «фагоцитоз». При иммуногистохимическом исследовании изменения характеризовались пролиферацией крупных полигональных гистиоцитов с накоплением пенталамеллярных маркеров в их цитоплазме (протеин S-100, CD68).

Ключевые слова: синусный гистиоцитоз кожи нелангергансового типа, кожная форма, эмпериполез, диагностика, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата

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

Для цитирования: Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Рыбакова М. Г., Манашева Е. Б., Середина В. А. Синусный гистиоцитоз кожи лица нелангергансового типа (кожная форма болезни Розаи — Дорфмана). Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):66–71. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-66-71>

Cutaneous sinus histiocytosis of face of the non-Langerhans cell histiocytoses type (cutaneous Rosai — Dorfman disease)

Evgeny V. Sokolovsky, Georgy N. Mikheev, Margarita G. Rybakova, Elizaveta B. Manasheva*, Vera A. Seredina

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

An extremely rare case of sinus histiocytosis of the non-Langerhans cell histiocytoses type is described in 55-year-old patient with isolated localization of cutaneous lesion on the right cheek without involvement of nodular structures. Main skin lesion was an erythematous-cyanotic node with multiple milia-like lesions on the top of it. Histologically revealed feature was a large number of plasma cells, besides phenomenon of emperipolesis was described, which was first falsely perceived by pathologists as phagocytosis. In immunohistochemistry assay the changes were characterized by proliferation of large polygonal histiocytes with accumulation of pentalamellar markers in its cytoplasm (protein S-100, CD68).

Keywords: sinus histiocytosis of the non-Langerhans cell histiocytoses type, cutaneous form, emperipolesis, diagnostics, immunohistochemistry (IHC) assay for biopsy samples

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

For citation: Sokolovsky E. V., Mikheev G. N., Rybakova M. G., Manasheva E. B., Seredina V. A. Cutaneous sinus histiocytosis of face of the non-Langerhans cell histiocytoses type (cutaneous Rosai — Dorfman disease). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):66–71. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-66-71>

■ Термин «гистиоцитоз» объединяет группу заболеваний, патоморфологическим субстратом которых является локализованная или диссеминированная пролиферация макрофагов без морфологических признаков атипии клеток [1]. Синусный гистиоцитоз нелангергансового типа с массивной лимфаденопатией впервые был описан в 1965 году Destombes P. [3] и впоследствии выделен в качестве отдельной нозологии Rosai J. и Dorfman R. F. в 1969 году [4]. Существуют две основные формы болезни: 1 — процесс локализован в лимфатических узлах, а в некоторых случаях и экстранодальных тканях [5]; 2 — поражает только кожу — изолированная кожная форма синусного гистиоцитоза (К-СГ), которая встречается крайне редко [6].

Приводим описание пациентки Ч. 55 лет, у которой после нескольких госпитализаций и трех биопсий кожи был установлен диагноз К-СГ. Считает себя больной с сентября 2016 г., когда после посещения бани впервые заметила в области правой щеки появление «прыщика», который субъективно никак не беспокоил. Со временем образование стало увеличиваться в размерах. Со слов пациентки, была проконсультирована амбулаторно по месту жительства хирургом, который диагностировал «фурункул правой щеки». В поликлинических условиях хирургом было произведено его вскрытие и дренирование, проводилось промывание раны 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата с наложением асептических повязок с мазью «Левомеколь», применялась терапия топическими глюкокортикостероидами. После проведения врачебных назначений усилилась краснота и увеличился размер очага, появилась болезненность при пальпации. В декабре 2016 года ввиду неэффективности предшествовавшей терапии обратилась на консультацию в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При осмотре пациентка предъявляла жалобы на стойкий (3,5 месяца) воспалительный узел в области правой щеки, причиняющий косметические неудобства. Объективно: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. АД 125/80 мм рт. ст., Ps 68/мин, удовлетворительных свойств, температура тела 36,6 °С. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Рост 162 см, вес 73 кг. ИМТ 28,5. Костно-мышечная система без видимых деформаций. При обследовании по органам и системам патологических изменений не было выявлено. Лимфатические узлы, в том числе регионарные (поднижнечелюстные, шейные, околоушные), не пальпировались. Непораженная кожа обычной окраски и влажности. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Видимые слизистые оболочки розовые, чистые, влажные. Оволосение по женскому типу. Придатки кожи не изменены. При осмотре поражение кожи ограниченное, локализовано на коже правой щеки. Представлено узлом 3 × 4 см (рис. 1), эритематозно-синюшного цвета, плотной консистенции. В центре узла поверхность мелкобугристая, что обусловлено наличием множественных милиумподобных высыпаний; по периферии имеется скудное крупнопластинчатое шелушение. Симптом «яблочного желе» слабopоложительный, симптом «проваливания зонда» — отрицательный. При пальпации образования возникают болезненные ощущения. При вскрытии инъекционной иглой милиумподобных высыпаний гнойное отделяемое отсутствует,

при надавливании получено скудное отделяемое бело-желтого цвета с незначительным геморрагическим содержанием.

На основании клинической картины был заподозрен ряд дерматозов. Дифференциальная диагностика проводилась со споротрихозом, актиномикозом, тумидной формой люповозного туберкулеза, саркоидозом Дарье — Русси, гистиоцитозами, метастатическим поражением кожи при опухолях внутренних органов, В-клеточной лимфомой, плазмоцитомой. В амбулаторных условиях была выполнена биопсия кожного узла — морфологическая картина продуктивного воспаления; бактериологическое и микологическое исследования отделяемого милиумподобных высыпаний — скудный рост условно-патогенной флоры, роста грибов не обнаружено; иммунологическое исследование крови (антиядерный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину IgG, IgM) — норма; конусно-лучевая КТ челюстно-лицевой области — КТ признаки искривления носовой перегородки, хронического ринита, хронического периодонтита первого моляра верхней челюсти. Ввиду отсутствия диагноза заболевания и необходимости подробного обследования пациентка была госпитализирована в дерматологическую клинику ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При госпитализации в декабре 2016 года антикардиолипиновый тест, антитела к вирусам гепатита В и С, антитела к ВИЧ в ИФА — отрицательные. Выполнены клинический и биохимический анализы крови, ТТГ, общий анализ мочи в норме, проба Реберга — белок в моче не обнаружен. Активность ангиотензинпревращающего фермента сыворотки крови 77,90 > АСЕ при референсном интервале 20,0–70,0. По результатам ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, денситометрии, рентгенографии кистей обеих рук — полученные данные трактовались как возрастные изменения, с клиническими проявлениями основного заболевания не связывались. Выполнена повторная биопсия кожного узла с последующим гистологическим исследованием и направлением материала на ИГХ исследование. По техническим причинам ИГХ была выполнена с опозданием, лишь



Рис. 1. Пациентка Ч., узел застойно-красного цвета, его поверхность неровная из-за многочисленных милиумподобных элементов
Fig. 1. Patient Ch., the congested node of a red colour with an uneven surface due to numerous milium-like elements

после третьей биопсии узла. Гистологически: «морфологические признаки хронического продуктивного воспаления, более вероятно инфекционной природы, без определенной нозологической принадлежности». Выполнено неоднократное микроскопирование нативного материала: соскоба с поверхности узла, содержащего милиумподобных высыпаний (окраска по Граму, метиленовым синим) — условно-патогенная флора; культуральное и микологическое исследование соскоба кожи с поверхности высыпаний и из содержимого милиумподобных высыпаний — роста микробной флоры не получено. Препарат соскоба кожных чешуек консультирован в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина: при микроскопии элементов возбудителей споротрихоза и хромомикоза не обнаружено. Обилие бактерий и дрожжевых клеток рода *Malassezia*. 20.12.2016 для исключения саркоидоза и туберкулеза проведена компьютерная томография органов грудной клетки: КТ-картина единичных обызвествленных очагов S1 и S9 правого легкого. Консультирована фтизиатром. Выполнена реакция Манту, «Диаскинтест», ПЦР и посев на микобактерию туберкулеза, получены отрицательные результаты. Туберкулез исключен. Иммунофлюоресцентное обследование биопсий кожи (окраска антисыворотками IgG, IgA, IgM, C3, C1q тест волчаночной полоски, диагностика кожных васкулитов): обнаружены незначительные мелкогранулярные отложения под базальной мембраной эпидермиса C1q(1+), C3(1+). Консультирована челюстно-лицевым хирургом, им было выполнено УЗИ мягких тканей шеи: узел щитовидной железы 10 × 8 мм; лимфаденопатия шеи 11 × 5 мм, которую он связал с периодонтитом первого моляра верхней челюсти, а также недавно перенесенным респираторным заболеванием. При повторном УЗИ этой области через 2 месяца лимфатические узлы в зоне исследования нормальных размеров. 14.04.17 выполнено МРТ челюстно-лицевой области, с внутривенным контрастированием: признаки инфильтративных изменений мягких тканей правой щечной области. После внутривенного контрастирования препаратами йода определяется минимальное накопление контраста в инфильтративном компоненте подлежащей жировой клетчатки. Во время обследования в стационаре, с учетом результата гистологического исследования, принято решение о назначении терапии *ex juvantibus*. Пациентка получала антимикотическое лечение (Итразол 200 мг/сут 21 день), затем — антибактериальные препараты (Амоксиклав 1000 мг/сут 7 дней; Ципрофлоксацин 500 мг/сут 7 дней; Левофлоксацин 500 мг/сут 9 дней; Сумамед 500 мг/сут 5 дней) — без отчетливого положительного эффекта. При очередном осмотре в апреле 2017 года обращает на себя внимание усиление инфильтрации и отека по периферии узла. Появление в периферической части узла новых воспалительных папул в поднижнечелюстной области и усиление болезненности при пальпации. В мае 2017 года принято решение о проведении консилиума в составе челюстно-лицевого хирурга, патоморфолога, микробиолога и дерматолога для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациентки. Пациентка диагностически не ясна. Туберкулез, третичный сифилис, споротрихоз и актиномикоз исключены. На основании результатов проведенных исследований предположение о наличии инфекционного процесса не подтвердилось. Необходимо провести ИГХ исследова-

ние биоптата для исключения лимфопролиферативного процесса и плазмоцитомы. Выполнена третья биопсия, с взятием материала из глубины очага, в краевой зоне образования и участка нового «отсева», с направлением биоптата на микробиологическое, гистологическое и ИГХ исследования. 05.05.2017 при микроскопии и микологическом исследовании биоптатов: роста грибов не обнаружено, скудная условно-патогенная флора. Цитологическое исследование: цитограмма воспаления затяжного характера с наличием кокковой микрофлоры. 17.05.2017 года было проведено третье гистологическое и первое ИГХ исследования узла. Гистологическое заключение: часть клеток имеют выраженную пенистую цитоплазму и округлое светлое ядро. Ядра клеток крупные, с очерченным четко выраженным ядрышком и мелкодисперсным хроматином, сконцентрированным под ядерной оболочкой. В отдельных полях зрения наличие лимфоцитов и плазмоцитов в цитоплазме гистиоцитов — феномен эмпериполеза (рис. 2), который представляет собой фагоцитоз гистиоцитами интактных лимфоцитов [7]. По характеру морфологических изменений больше складывается впечатление об инфекционном процессе. Учитывая большое количество плазматических и пенистых клеток, для определения их количества и исключения лимфопролиферативного процесса проводится иммуногистохимическое исследование. По результатам ИГХ с антителами CD138, каппа, лямбда, CD56, Mum1, CD1a, CD163, Ki-67, CD68, S-100. Морфологические изменения характеризуются пролиферацией крупных полигональных гистиоцитов с накоплением пенталамеллярных маркеров в их цитоплазме (протеин S-100, CD68) (рис. 3). Гистиоциты за исключением эпидермиса негативны к CD1a. Особенностью морфологической картины является наличие большого количества плазматических клеток. Заключение: Гистиоцитоз нелангергансового типа (болезнь Розаи — Дорфмана). Для исключения системного процесса больная была проконсультирована гематологом, неврологом и офтальмологом, выполнены трепанобиопсия костного мозга, миелограмма, компьютерная томография шеи, органов грудной и брюшной поло-

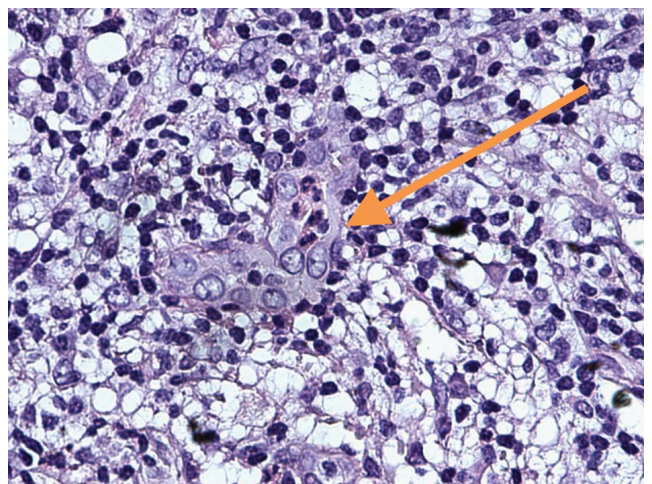


Рис. 2. В центре препарата явление эмпериполеза: лимфоциты в цитоплазме гистиоцита (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, ×400
Fig. 2. Emperipolesis in the centre of the preparation: lymphocytes in the histiocyte cytoplasm (indicated by an arrow). Staining with hematoxylin and eosin ×400

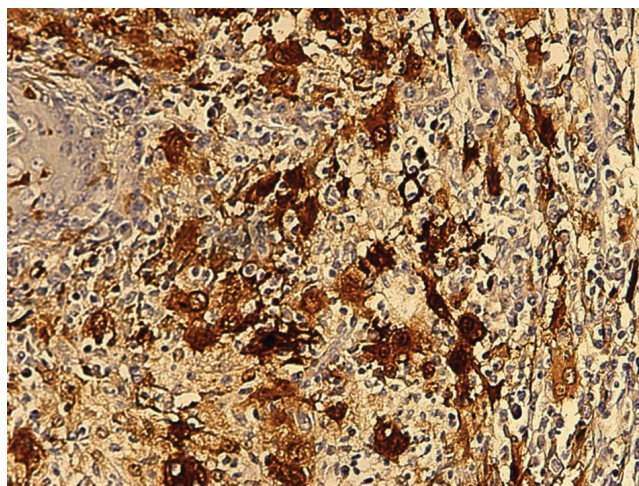


Рис. 3. S100 выраженная экспрессия в пенистых макрофагах, $\times 200$
Fig. 3. S100 expressed expression in foamy macrophages $\times 200$

стей, малого таза, скинтиграфия костей скелета — без патологии. Скрининг моноклональных криоглобулинов с помощью иммунофиксации с комплексной окраской IgG, IgA, IgM, каппа, лямбда белков сыворотки крови, бета-2-микрoglobулин, капиллярный электрофорез белков сыворотки крови, лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок — норма. Белок Бен-Джонса в моче не обнаружен. Системный процесс исключен. Пациентке предложена альтернатива в лечении: лучевая терапия,

либо — хирургическое удаление узла. Пациентка приняла решение о хирургическом удалении образования.

Был описан случай, представляющей клинический интерес в связи с чрезвычайной редкостью проявлений кожной формы синусного гистиоцитоза нелангергансового типа. По данным литературы, с 1969 года описаны 578 случаев изолированного поражения кожи при СГ, из них всего 65 случаев (11,2 %) — поражение кожи лица [8]. Следует учитывать, что ведущую роль в постановке данного диагноза играет и своевременное выполнение гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата пораженного участка кожи, и верная интерпретация их результатов врачом-морфологом. Важно подчеркнуть, что редкое явление эмпериполеза может быть расценено как «фагоцитоз», что приведет к диагностической ошибке и неверной тактике лечения. Патогенетическое лечение для данного заболевания не разработано. Опробованы многочисленные методы, но наиболее эффективный вариант не определен. Поскольку СГ является доброкачественным процессом, зачастую применяют наименее агрессивные терапевтические методы лечения [9–12], хирургическая тактика также имеет место быть [9]. Описаны отдельные случаи спонтанного разрешения кожного процесса при отсутствии какой-либо терапии [13]. При К-СГ существует вероятность развития системного гистиоцитоза с кожным поражением, что требует всестороннего обследования для исключения системного процесса и постоянного динамического наблюдения гематологом за пациентами с данным диагнозом. ■

Литература/References

- Самцов А.В. (ред.) Основы дерматологии в вопросах и ответах: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2000. 391 с. [Samstov A.V. (ed.) Basics of dermatology in questions and answers: Guide for doctors. Saint-Peterburg: SpecLit, 2000. 391 p. (In Russ.)]
- Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali (4 cases). *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1965;58:1169–1175. (In French)
- Rosai J., Dorfman R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol*. 1969;87:63–70.
- Rosai J., Dorfman R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a pseudolymphomatous benign disorder. Analysis of 34 cases. *Cancer*. 1972;30:1174–1188.
- Thawerani H., Sanchez R. L., Rosai J., Dorfman R. F. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol*. 1978;114:191–197.
- Frater J. L., Maddox J. S., Obadiah J. M., Hurley M. Y. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: comprehensive review of cases reported in the medical literature since 1990 and presentation of an illustrative case. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:281–290.
- Sheng Fang, Ai-Jun Chen. Facial cutaneous Rosai-Dorfman disease: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1389–1392. Published online 2015 Feb 5.
- Taiseer Hussain Hassan Al-Khateeb. Cutaneous Rosai-Dorfman Disease of the Face: A Comprehensive Literature Review and Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Mar;74(3):528–540.
- Chan C. C., Chu C. Y. Dapsone as a potential treatment for cutaneous Rosai-Dorfman disease with neutrophilic predominance. *Arch Dermatol*. 2006;142:428–430.
- Tjiu J. W., Hsiao C. H., Tsai T. F. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol*. 2003;148:1060–1061.
- Chang L. Y., Kuo T. T., Chan H. L. Extranodal Rosai-Dorfman disease with cutaneous, ophthalmic and laryngeal involvement: report of a case treated with isotretinoin. *Int J Dermatol*. 2002;41:888–891.
- Utikal J., Ugurel S., Kurzen H., Erben P., Reiter A., Hochhaus A. et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol*. 2007;143:736–740.
- Львов А. Н., Волощук И. Н., Варшавский В. А., Горбачева Ю. В., Бобко С. И. Синусный гистиоцитоз (болезнь Розаи — Дорфмана): клиническое наблюдение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011;5:115–120. [Lvov A. N., Voloshchuk I. N., Varshavsky V. A., Gorbacheva Yu. V., Bobko S. I. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): a clinical observation. *Vestn Dermatol Venerol*. 2011;5:115–120. (In Russ.)]

Информация об авторах

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

Георгий Николаевич Михеев — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мargarita Григорьевна Рыбакова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елизавета Борисовна Манашева* — клинический ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: volf8989@mail.ru

Вера Алексеевна Середина — врач-дерматовенеролог клиники дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Evgeny V. Sokolovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of Dermatovenereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Georgy N. Mikheev — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Dermatovenereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Margarita G. Rybakova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department, Department of Pathological Anatomy with a Pathoanatomical Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Elizaveta B. Manasheva* — Medical Resident, Department of Dermatovenereology with a Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: volf8989@mail.ru

Vera A. Seredina — Dermatovenereologist, Dermatovenereological Hospital, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-72-76>

Первичный сифилис экстрагенитальной локализации: описание клинических случаев

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

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

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

В настоящей статье представлены два клинических случая экстрагенитальной локализации первичной сифиломы. В обоих случаях внимания заслуживает попустительское отношение пациентов к собственному здоровью. Заражение сифилисом произошло в результате контакта с заведомо больными людьми, а самолечение усугубило клиническую картину заболевания.

Ключевые слова: **первичная сифилома, первичный сифилис, экстрагенитальный шанкр**

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., Коврова О. С. Первичный сифилис экстрагенитальной локализации: описание клинических случаев. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):72–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-72-76>

Extragenital primary syphilis: a description of clinical cases

Anna L. Evseeva¹, Sergey V. Koshkin^{1*}, Vera V. Ryabova¹, Olga S. Kovrova²

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

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

Two clinical cases of extragenital localization of primary syphiloma are presented in this article. In both cases, the connivance of patients towards their own health deserves attention. Infection with syphilis occurred as a result of contact with obviously ill people, and self-medication aggravated the clinical picture of the disease.

Keywords: **primary syphiloma, primary syphilis, extragenital chancre**

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., Kovrova O. S. Extragenital primary syphilis: a description of clinical cases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):72–76. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-72-76>

■ Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое *Treponema pallidum*, передаваемое половым путем и характеризующееся множественными проявлениями [1]. Вероятность заражения напрямую зависит от частоты и характера контактов с больным, от разновидности и локализации сифилидов, наличия входных ворот инфекции и многих других факторов [2].

Несмотря на масштабные мероприятия по профилактике сифилитической инфекции, в мире ежегодно регистрируется около 6 миллионов новых случаев заражения сифилисом [1, 3].

Клинически первичный период сифилиса характеризуется появлением твердого шанкра, возникающего в месте внедрения спирохеты. Классическое описание признаков шанкра негенитальной локализации принадлежит Ж. А. Фурнье (1899), так же как и часто повторяемое выражение о нем, ставшее уже почти крылатым: «Ни одно место человеческого тела не застраховано от появления твердого шанкра. То место наказуемо, которым согрешили» [4, 5].

Согласно современным данным, частота регистрации экстрагенитальных сифилом существенно увеличилась в последние годы [6]. Нетипичная локализация сифилидов зачастую является причиной диагностических ошибок и, как следствие, распространения инфекции [7].

Приводим собственное наблюдение из клинической практики.

Пациентка Д. 1992 г. р. (25 лет) самостоятельно обратилась в поликлинику Кировского областного клинического кожно-венерологического диспансера (КОККВД) 07.11.2017.

На момент обращения предъявляла жалобы на наличие высыпаний на лице.

Из анамнеза заболевания: высыпания появились 2 недели назад. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно смазывала 5 % раствором йода спиртовым, без положительной динамики. При осмотре обнаружен язвенный дефект на коже верхней губы, покрытый геморрагическими корками, в углу рта слева — эрозия ярко красного цвета с серозным отделяемым. При обследовании в поликлинике: реакция микропреципитации (РМП) 4+ (резкоположительная), титр 1: 4 от 07.11.2017; иммуноферментный анализ (ИФА) ИФА Ig M 4+ (резкоположительная) 07.11.2017; методом темнопольной микроскопии в отделяемом эрозии обнаружена *Tr. pallidum* от 07.11.2017. Последнее обследование на сифилис проводилось полгода назад при устройстве на работу. Пациентка направлена на лечение в венерологическое отделение КОККВД 09.11.2017.

Из анамнеза жизни: замужем (супруг обследован, Ds: A51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 09.11.2017); других половых партнеров отрицает.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, киста правой почки.

Аллергические реакции, непереносимость лекарственных средств, ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ОКИ, малярию, корь, ранее перенесенные ИППП — отрицает. ФЛГ от 28.05.2017 в норме.

Вредные привычки: курит, алкоголь употребляет редко.

Гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, регулярные, умеренные. Беременностей — 1, роды — 0, медицинских аборт — 0, самопроизвольных аборт — 1.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей.

Локальный статус на момент поступления в стационар: на коже верхней губы локализуется язвенный дефект диаметром 1 см, округлой формы, с плотным инфильтратом в основании, безболезненный при пальпации. Поверхность язвы покрыта серозно-геморрагическими корками. В углу рта слева — эрозия ярко красного цвета, с серозным отделяемым, умеренно болезненная при пальпации (рис. 1). Регионарные лимфоузлы увеличены до 1,5 см в диаметре. При пальпации безболезненные, плотные, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Волосы не разрезаны, кожные покровы свободны от специфических высыпаний, наружные половые органы развиты правильно, при осмотре в зеркалах: шейка матки чистая, выделений нет.

Обследование в стационаре:

Лабораторные исследования: в общем анализе крови, общем анализе мочи от 10.11.2017 патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: билирубин 9,15 ммоль/л; АСТ 27 Ед/л; АЛТ 32 Ед/л. Кал на я/г от 10.11.2017 г.: я/г не обнаружены. Мазок на *N. gonor.* и *Trich. vaginalis* от 10.11.2017: не обнаружены; лейкоциты 2–5 в п/зр.

Серологическое обследование при поступлении: РМП 4+, титр 1: 4 от 10.11.2017; ИФА IgG от 10.11.2017: обнаружены антитела к *Tr. pallidum*, ИФА IgM от 10.11.2017: 4+.

На основании клинических данных и лабораторных обследований установлен диагноз: A51.2. Первичный сифилис других локализаций. Сифилитический шанкр. Регионарный лимфаденит. Обнаружена *Tr. pallidum* от 07.11.2017.

Назначено специфическое противосифилитическое лечение: натриевая соль бензилпенициллина по 1 000 000 ЕД 6 раз в сутки в/м в течение 14 дней [1]. Через 2 часа после первого введения пенициллина отмечено повышение температуры тела до 39,0 °С, общее недомогание, тахикардия, появление розеолезной сыпи на животе и боковых поверхностях туловища. На основании клинической картины установлен диагноз: A 51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек.

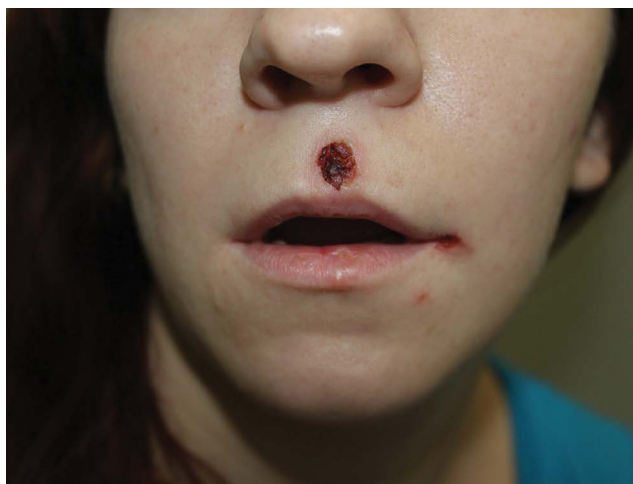


Рис. 1. Язвенный шанкр верхней губы, эрозия в углу рта
Fig. 1. Ulcerative chancroid of the upper lip, erosion in the corner of the mouth

В соответствии с клиническими рекомендациями курс лечения продлен до 28 суток [1].

Общая курсовая доза 168 000 000 ЕД бензилпенициллина. Лечение перенесла удовлетворительно. Получила полный курс специфического лечения [1].

При осмотре на момент выписки из стационара: состояние удовлетворительное. Кожные покровы свободны от специфических высыпаний, наружные проявления сифилиса полностью разрешились: эрозия в углу рта эпителизовалась, на месте язвенного дефекта — рубцовая атрофия кожи.

При выписке рекомендовано: клинико-серологический контроль у дерматовенеролога по месту жительства [1].

Второй клинический случай

Пациентка М. 1987 г. р. (30 лет) поступила в стационар 16.11.2017. Выявлена при самостоятельном обращении в поликлинику КОККВД 15.11.2017.

На момент осмотра предъявляла жалобы на высыпания в области лобка.

Из анамнеза заболевания: дефект кожи заметила около месяца назад, к врачу не обращалась, лечилась самостоятельно 5% раствором йода спиртовым, перекисью водорода без положительной динамики. РПМ (4+) от 15.11.2017, ИФА IgM (4+) от 15.11.2017, титр 1: 8, РИФ (3+) от 15.11.2017, методом ПЦР в отделяемом с поверхности эрозивно-язвенного дефекта обнаружена *Tr. pallidum* от 15.11.2017. Направлена на стационарное лечение в венерологическое отделение. Со слов пациентки, ранее обследование проходила 6 месяцев назад (медицинский аборт), результат был отрицательный.

Из анамнеза жизни: не замужем, ребенок 8 лет (обследован, здоров), сожитель С., 35 лет (обследован, Ds: A51.3. Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек от 17.11. 2017); других половых партнеров отрицает. Со слов пациентки, около двух месяцев назад заметила у сожителя высыпания на коже полового члена, лобка, паховых складок, с тех пор половые контакты отмечает только с использованием презервативов.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, хламидиоз, хронический гастрит.

Аллергологический анамнез отягощен: отмечает непереносимость антибиотиков пенициллинового ряда. ВИЧ, туберкулез, гепатиты А, В, С, гемотрансфузии, ОКИ, малярию — отрицает. ФЛГ 16.05.2017 в норме.

Вредные привычки: курит, алкоголь употребляет по праздникам.

Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет, регулярные, умеренные. Беременностей — 5, роды — 1, медицинских абортов — 4.

Объективное состояние на момент поступления без особенностей.

Локальный статус на момент поступления в стационар: волосы не разрежены, кожные покровы и видимые слизистые свободны от специфических высыпаний. Наружные половые органы развиты правильно, большие и малые половые губы, область клитора, уретры, передняя и задняя спайки, перианальная область — без специфических высыпаний. В области лобка эрозивно-язвенный дефект, покрытый серозно-гнойной корочкой, 1,5 см в диаметре, безболезненный, плотный в основании, с четкими границами, округлой формы (рис. 2). При

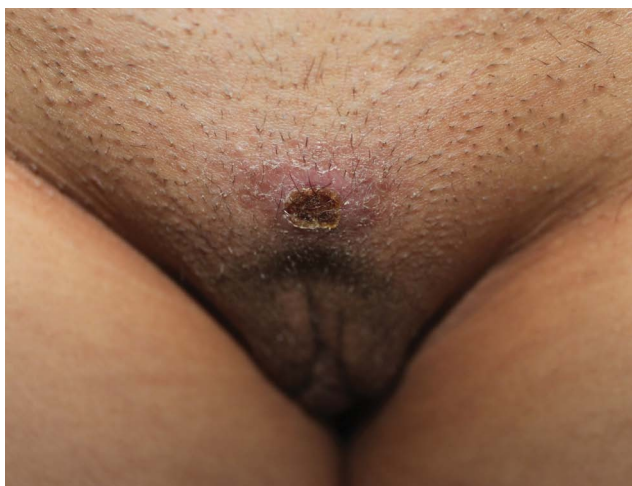


Рис. 2. Эрозивно-язвенный дефект в области лобка
Fig. 2. Erosive-ulcerous defect in the area of the pubis

осмотре в зеркалах шейка матки чистая, выделения слизистые, умеренные. Паховые лимфоузлы увеличены до 2 см с обеих сторон. При пальпации безболезненные, плотные, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена.

Обследование в стационаре:

Лабораторные исследования: в общем анализе крови от 17.11.2017 СОЭ — 40 мм/ч, остальные показатели — в пределах нормы. В общем анализе мочи от 17.11.2017 патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: билирубин 17,53 ммоль/л; АСТ 31,2 Ед/л; АЛТ 24,6 Ед/л; ЩФ 75,1 Ед/л. Кал на я/г от 17.11.2017: я/г не обнаружены. Мазок на *N. gonor.* и *Trich. vaginalis* от 17.11.2017: не обнаружены; лейкоциты 10–15 в п/зр.

Серологические обследования при поступлении: РМП 4+, титр 1: 32 от 17.11.2017; ИФА IgG от 17.11.2017: обнаружены антитела к *Tr. pallidum*, ИФА IgM от 17.11.2017: 4+.

На основании клинических данных и лабораторных исследований установлен Ds: A51.2. Первичный сифилис других локализаций. Сифилитический шанкр. Регионарный лимфаденит. Обнаружена *Tr. pallidum* от 15.11.2017.

Назначено специфическое противосифилитическое лечение: Цефтриаксон 1,0 г в/м 1 раз в сутки в течение 14 дней [1]. Температурная реакция на начало лечения 38,1 °С.

Общая курсовая доза 14,0 г Цефтриаксона. Лечение перенесла удовлетворительно. Получила полный курс специфического лечения [1].

При осмотре на момент выписки из стационара: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые свободны от специфических высыпаний. На коже лобка язвенный дефект зарубцевался.

Серологические исследования при выписке из стационара: РМП 4+, титр 1: 16 от 29.11.2017; ИФА IgG от 29.11.2017: 4+, ИФА IgM от 29.11.2017: антитела к *Tr. pallidum* не обнаружены.

При выписке рекомендовано: клинико-серологический контроль у дерматовенеролога по месту жительства [1].

Заключение

В результате несвоевременной диагностики сифилиса упускаются наиболее благоприятные сроки успешного излечения этого заболевания [8]. Местная терапия первичной сифиломы на фоне отсутствия системного лечения бессмысленна, поскольку спустя уже 2–4 часа после внедрения трепонема попадает в регионарные лимфоузлы, а по истечении суток инфекция становится генерализованной [6]. Таким образом, индивидуальная профилактика заражения (обработка гениталий) бывает эффективна в течение первых 2 часов. Барьерные

средства индивидуальной защиты тоже не дают стопроцентной гарантии исключения заражения, при наличии заразных высыпаний в перигенитальной области возможно появление первичного аффекта по типу «посткондомного шанкра». К наиболее действенным мерам профилактики ИППП следует отнести мероприятия, направленные на предупреждение заражения: санитарно-просветительская работа, формирование у населения навыков безопасного полового поведения, побуждение к раннему обращению к специалисту в случае подозрения на ИППП. ■

Литература/References

1. Кубанова А. А. (ред.) Клинические рекомендации по дерматологической венерологии для врачей. М., 2015. С. 601–602. [Kubanova A. A. (ed.) Clinical recommendations for dermatovenereology for doctors. M., 2015. P. 601–602. (In Russ.)]
2. Кошкин С. В., Черных Т. В. Клинические проявления ранних форм сифилиса. Атлас. 2010. С. 8, 34. [Koshkin S. V., Chernykh T. V. Clinical manifestations of early forms of syphilis. Atlas. 2010. P. 8, 34. (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. Фурнье А. Учение о сифилисе. М., 1899. 560 с. [Fournier A. The doctrine of syphilis. Moscow, 1899. 560 p. (In Russ.)]
5. Голоусенко И. Ю., Глебова Л. И., Кулешов А. Н. О взглядах известного французского венеролога XIX века Ж. А. Фурнье на клинику сифилиса в полости рта (исторический экскурс). stomatolog-praktik. 2017;1:62–64. [Goloussenko I. Yu., Glebova L. I., Kuleshov A. N. About the views of the famous French venereologist of the XIX century J. A. Fournier on the syphilis clinic in the oral cavity (a historical digression). Stomatolog-praktik. 2017;1:62–64. (In Russ.)]
6. Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Красносельских Т. В. и др. Дерматовенерология: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования. СПб.: СпецЛит, 2017. 687 с. [Sokolovskiy E. V., Mikheev G. N., Krasnoselskikh T. V. et al. Dermatovenereology: a textbook for the students of higher professional medical institutions. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. 687 p. (In Russ.)]
7. Мавлютова Г. И., Юсупова Л. А. Ошибки диагностики сифилиса в практике врачей различных специальностей. Лечащий врач. 2014;11:13–17. [Mavlutova G. I., Yusupova L. A. Syphilis diagnosis errors in medical practice in different specialties. Lechaschii vrach. 2014;11:13–17. (In Russ.)]
8. Глебова Л. И., Стоянова Г. Н., Кулешов А. Н., Левощенко Е. П., Комусиди К. В. Экстрагенитальная локализация твердого шанкра при сифилисе в практике врача-стоматолога. stomatolog-praktik. 2014;3:72–73. [Glebova L. I., Stoyanova G. N., Kuleshov A. N., Levoschenko E. P., Komusidi K. V. Extragenital localization of hard chancre in syphilis in practice of a doctor-stomatologist. Stomatolog-praktik. 2014;3:72–73. (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; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Вера Владимировна Рябова — 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 Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

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

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

Olga S. Kovrova — Head of Department, Kirov Regional Dermatology Hospital

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>

Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт

Рычкова И. В.^{1*}, Притуло О. А.²

¹Клинический кожно-венерологический диспансер

295006, Российская Федерация, г. Симферополь, пер. Братьев Спендиаровых, д. 6

²Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского
294006, Российская Федерация, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с возможным поражением опорно-двигательного аппарата, регистрирующееся у 2–3 % взрослого населения планеты. На сегодняшний день особое внимание при лечении псориаза уделяется коморбидному фону, поскольку известно, что он может утяжелять течение псориаза и влиять на эффективность терапии. Целью терапии псориаза является достижение чистой или почти чистой кожи, устойчивые улучшения псориазического артрита, улучшение качества жизни — все это стало возможным при появлении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако в терапии генно-инженерными биологическими препаратами существуют «болевы́е точки»: первичная неэффективность, «эффект ускользания», схемы перехода с одного препарата на другой, безопасность комбинированного применения ГИБП и системных базисных препаратов, прерывание терапии.

Цель исследования. Изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом при вынужденном прерывании лечения, с учетом метаболических нарушений.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 52 пациента с диагнозом «бляшечный псориаз», получающих препарат устекинумаб в течение 3 лет, которые были разделены на 2 группы в зависимости от массы тела и метаболических нарушений.

Результаты. Более 80 % пациентов, принимавших препарат как в дозировке 45 мг, так и в дозировке 90 мг, к 12 неделе терапии достигли PASI 75. К 24 неделе доля больных в I группе, достигших PASI 75, составила 96,3 %, во II группе — 88,0 %.

К 48 неделе PASI 75 достигли 90,4 % пациентов: в I группе — 100 % больных, во II группе — 80,0 % пациентов. На 76 неделе у пациентов было прервано лечение устекинумабом в связи с проблемами с закупкой препарата. Продолжительность прерывания лечения составила 36 недель. К 112 неделе у 86,5 % пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75.

К 124 неделе (через 12 недель после возобновления терапии) 82,7 % пациентов достигли PASI 75: в I группе — 92,6 % больных, во II группе — 72,0 % пациентов.

Через 16 недель (128 неделя) PASI 75 в I группе достигли все пациенты (100 %), во II группе PASI 75 отмечался у 80 % пациентов.

Вывод. При возобновлении лечения больных псориазом препаратом устекинумаб после длительного прерывания отмечается быстрое и полное восстановление терапевтической эффективности, однако у больных псориазом с метаболическими нарушениями отмечается снижение эффективности после возобновления терапии в сравнении с больными без абдоминального ожирения, что может определить дальнейшую стратегию и тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: псориаз, терапевтическая эффективность, прерывание терапии, устекинумаб

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

Для цитирования: Рычкова И. В., Притуло О. А. Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>



Effectiveness of resuming ustekinumab therapy in psoriasis patients with metabolic disorders. Clinical experience

Irina V. Rychkova^{1,*}, Olga A. Prytulo²

¹ Clinical Dermatovenerologic Dispensary
Bratiev Spendiarovyh lane, 6, 295006, Simferopol, Russian Federation

² Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University
Lenina blvd, 5/7, 294006, Simferopol, Russian Federation

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease with possible damage to the musculoskeletal system, affecting 2–3 % of the adult population of the planet. To date, special attention in the treatment of psoriasis is paid to the comorbid background, since it is known that it can aggravate the course of psoriasis and affect the effectiveness of therapy. The purpose of psoriasis therapy is to achieve clean or almost clean skin, sustainable improvement of psoriatic arthritis, improving the quality of life, all this became possible with the advent of genetically engineered biological drugs. However, in the treatment of genetically engineered biological drugs there are “pain points”: primary inefficiency, “the effect of slipping”, the scheme of transition from one drug to another, the safety of the combined use of GIBP and system-based drugs, interruption of therapy.

Objective. To study the therapeutic efficacy of ustekinumab in psoriasis patients with forced interruption of treatment, taking into account metabolic disorders.

Materials and methods. 52 patients with a diagnosis of plaque psoriasis receiving ustekinumab for 3 years were under observation, which were divided into 2 groups, depending on body weight and metabolic disorders.

Results. More than 80 % of patients taking the drug at a dosage of 45 mg, and at a dosage of 90 mg, to week 12 therapy reached PASI 75. By week 24, the proportion of patients in group I who reached PASI 75 was 96.3 %, in group II — 88.0 %.

By week 48 PASI 75 reached 90.4 % patients: in group I — 100 % patients, in group II — 80.0 % patients.

At 76 weeks, patients were interrupted ustekinumab treatment in connection with the purchase of the drug. The duration of treatment interruption ranged 36 weeks. By week 112, 86.5 % patients in both groups had a relapse of psoriasis, which was assessed by the loss of the therapeutic response of PASI 75.

By week 124 (12 weeks after the resumption of therapy) 82.7 % patients reached PASI 75: in group I — 92.6 % patients, in group II — 72.0 % patients.

After 16 weeks (week 128), all patients 100 % achieved PASI 75 IN group I. In group II to week 128 PASI 75 was observed in 80 % patients.

Conclusion. With the resumption of treatment of patients with psoriasis with ustekinumab after a long interruption, there is a rapid and complete restoration of therapeutic effectiveness, however, in patients with psoriasis with metabolic disorders, there is a decrease in efficiency after the resumption of therapy in comparison with patients without abdominal obesity, which can determine the further strategy and tactics of management of such patients.

Keywords: **psoriasis, therapeutic efficacy, interruption of therapy, ustekinumab**

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

For citation: Rychkova I. V., Prytulo O. A. Effectiveness of resuming ustekinumab therapy in psoriasis patients with metabolic disorders. Clinical experience. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):77–81.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>

■ Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, поражающее 2–3 % взрослого населения планеты [1–2]. Псориазический артрит является одним из наиболее тяжелых проявлений данного дерматоза, он возникает примерно у одной трети пациентов с псориазом [3]. В настоящее время отмечается рост тяжелых, резистентных к терапии, инвалидизирующих форм псориаза, значительно влияющих на качество жизни, приводящих стойкой утрате трудоспособности, социальной дезадаптации, что и определяет значимость данной проблемы.

У 30–40 % больных псориазом и псориазическим артритом (ПА) наблюдается развитие метаболического синдрома [7]. Риск наступления смерти у больных ПА от сердечно-сосудистой патологии повышается у женщин на 59 %, у мужчин на 65 % [3–5]. Обнаружено увеличение значения стандартного показателя смертности пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом по сравнению с популяционными показателями. Основной причиной смерти у 36,2 % больных являются кардиоваскулярные риски с эндотелиальной дисфункцией [6]. Хроническое воспаление считается связующим патогенетическим звеном между псориазом и метаболическим синдромом [8]. Провоспалительные маркеры, такие как лептин, адипонектин, ФНО- α и др., продуцируемые адипоцитами, играют важную роль при инсулинорезистентности, гипертензии и других осложнениях метаболического синдрома. Дисрегуляция Т-клеточных взаимодействий и избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов приводят к гиперпролиферации кератиноцитов и активации нейтрофилов в эпидермисе [9]. Следствием этого является длительная активация Т-клеток и замкнутый цикл воспаления в коже. Понимание роли системного иммунозависимого воспаления и инсулинорезистентности в патогенезе псориаза может способствовать оптимизации терапии дерматоза.

Целями и задачами терапии псориаза и ПА на сегодняшний день являются: чистая или почти чистая кожа, достижение стойкой ремиссии или минимальной активности, предупреждение деструкции костной ткани, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [10, 11].

XXI век ознаменовался широким внедрением генно-инженерных биологических препаратов в лечении псориаза и псориазического артрита. Одним из таких препаратов является устекинумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, ингибирующее субъединицу p40, общую для интерлейкинов (ИЛ) 12 и 23.

ИЛ-12 и ИЛ-23, участвующие в иммунных реакциях, способствуют активации и дифференцировке NK-клеток и CD4⁺-Т-лимфоцитов. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов, играющих ключевую роль в развитии псориаза [12, 13].

Непрерывность проводимой терапии лежит в основе успешного контроля над заболеванием. В ряде случаев прерывание терапии становится неизбежным: плановые и внеплановые хирургические вмешательства, беременность, перебои с закупкой лекарственного препарата. Последующее возобновление проводимого лечения может сопровождаться снижением терапевтической эффективности [14].

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом после прерывания лечения с учетом метаболических нарушений.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 52 пациента с диагнозом «бляшечный псориаз» (L40.0, МКБ-10) среднетяжелого и тяжелого течения, получающих препарат устекинумаб в течение 3 лет. Оценка тяжести псориаза проводилась с использованием индекса PASI (Psoriasis area severity index — индекс распространенности и тяжести псориаза). Было сформировано две группы:

I группа — 27 пациентов с псориазом с индексом массы тела (ИМТ) <30, без метаболических нарушений, доза препарата 45 мг, медиана PASI 30,3 [29,8–41,2];

II группа — 25 больных псориазом с ИМТ \geq 30, имеющие метаболические нарушения различной степени выраженности, доза препарата 90 мг, медиана PASI 31,2 [21,4–40,5].

Препарат вводился согласно инструкции, подкожно, по схеме: интервал между первой и второй инъекциями — 4 недели, затем каждые 12 недель.

Безопасность применения препарата оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторинга лабораторных показателей (с интервалом 12 недель): общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, индекс НОМА, толерантность к глюкозе, мочевины, креатинин, липидограмма).

Результаты и обсуждение

Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Более 80 % пациентов, принимавших препарат как в дозировке 45 мг, так и в дозировке 90 мг, к 12 неделе терапии достигли PASI 75 (рис. 1). К 24 неделе доля больных в I группе, достигших PASI 75, составила 26/27 (96,3 %), во II группе — 22/25 (88,0 %) (табл. 1). Терапевтический ответ, соответствующий PASI 90, к 24 неделе наблюдался у 21/27 (77,8 %) пациентов, получавших 45 мг устекинумаба, и у 12/25 (48 %) больных, получавших 90 мг препарата.

К 48 неделе PASI 75 достигли 47/52 (90,4 %) пациентов: в I группе — 27/27 (100 %) больных, во II группе — 20/25 (80,0 %) пациентов; PASI 90 зарегистрировано у 19/27 (70,3 %) и 9/25 (36 %) больных соответственно.

К 76 неделе PASI 75 наблюдалось у 45/52 (86,5 %) больных: у 26/27 (96 %) пациентов, получавших 45 мг устекинумаба, и у 19/25 (76 %) больных, получавших 90 мг. Доля пациентов, достигших PASI 90, в I группе составила 18/27 (66,6 %), во II группе — 5/25 (20 %) больных (табл. 1, рис. 1).

На 76 неделе у пациентов было прервано лечение устекинумабом в связи с перебоем в закупке препарата. Продолжительность прерывания лечения составила 36 недель. К 112 неделе у 45/52 (86,5 %) пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. Доля больных с PASI 50 в целом составила

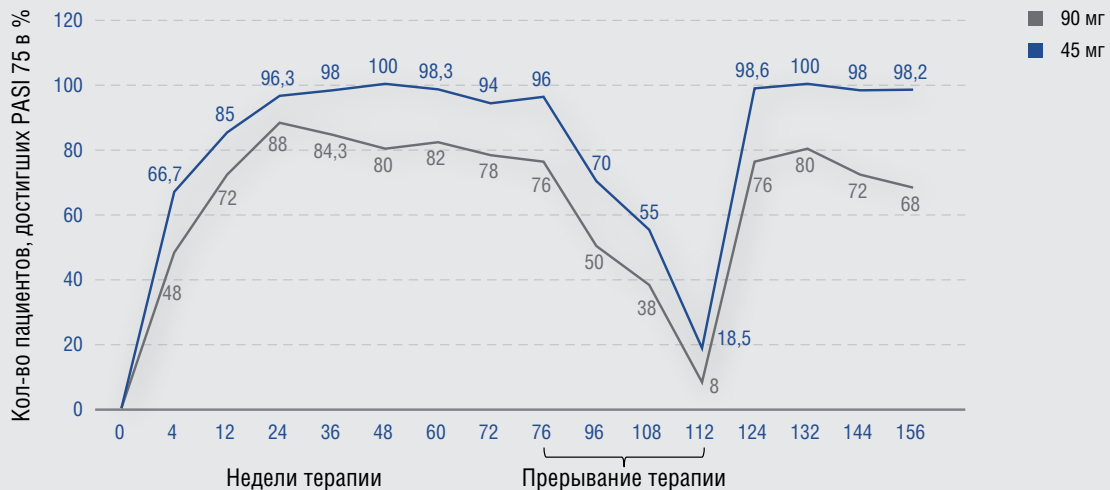


Рис. 1. Доля пациентов, достигших PASI 75 в течение 3 лет терапии
 Fig. 1. The proportion of patients having achieved PASI 75 within 3 years of therapy

Таблица 1. Динамика индекса PASI у пациентов с псориазом на терапии устекинумабом.
 Table 1. Dynamics of the PASI index in psoriasis patients during ustekinumab therapy

Группы	Недели терапии										
	24 неделя		48 неделя		76 неделя		112 неделя	124 неделя	128 неделя		
	PASI 75										
Всего пациентов (n = 52)	92,3 %		90,4 %		86,5 %		13,5 %	82,7 %		88,5 %	
	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 75	PASI 75	PASI 75	PASI 90
I группа — 45 мг (n = 27)	26 (96,3 %)	21 (77,8 %)	27 (100 %)	19 (70,3 %)	26 (96 %)	18 (66,6 %)	5 (18,5 %)	25 (92,6 %)	27 (100 %)	19 (76 %)	
II группа — 90 мг (n = 25)	22 (88 %)	12 (48 %)	20 (80 %)	9 (36 %)	19 (76 %)	5 (20 %)	2 (8,0 %)	18 (72,0 %)	20 (80 %)	5 (20 %)	

28/52 (53,8 %): у пациентов с псориазом без МС — 20/27 (74,1 %), у больных псориазом с метаболическими нарушениями — 8/25 (32,0 %). Доля больных с PASI 75 в целом составила 7/52 (13,5 %): у пациентов с псориазом без МС — 5/27 (18,5 %), у больных псориазом с метаболическими нарушениями — 2/25 (8,0 %).

Оценка индекса PASI после возобновления терапии проводилась через 4 недели и через 12 недель.

После периода прерывания терапии устекинумабом первые две инъекции препарата вводились через 4 недели больным, не достигшим PASI 50: 2/27 (7,4 %) без МС и 3/25 (12,0 %) с МС [11], затем — через 12 недель.

К 124 неделе (через 12 недель после возобновления терапии) 43/52 (82,7 %) пациентов достигли PASI 75: в I группе — 25/27 (92,6 %) больных, во II группе — 18/25 (72,0 %) пациентов.

Через 16 недель (неделя 128) PASI 75 в I группе достигли все пациенты (27/27 (100 %)), PASI 90 зарегистрировано у 19/27 (76,0 %) больных. Во II группе к 128 неделе PASI 75 отмечался у 20/25 (80 %) пациентов, PASI 90 достигли всего 5/25 (20 %) больных.

В целом, полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата устекинумаб у больных псориазом. У пациентов с пси-

риазом и метаболическими нарушениями (ИМТ ≥ 30), получавших более высокую дозу устекинумаба (90 мг), отмечены более низкие результаты, чем у больных без МС (45 мг). После длительного прерывания лечения устекинумабом (36 недель) у 45 пациентов отмечается развитие рецидива заболевания (PASI <75), при этом более половины пациентов сохранило ответ PASI 50, а 13 % больных — PASI 75. Более выраженное обострение наблюдалось в группе пациентов с МС. После возобновления лечения через 12 недель в обеих группах полностью восстановлены результаты терапии, достигнутые до прерывания.

Выводы

Устекинумаб обладает высокой и стабильной долгосрочной терапевтической эффективностью у больных бляшечным псориазом.

Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболических нарушений, что указывает на взаимосвязь и общность патогенеза этих двух заболеваний.

При наблюдении за пациентами в течение 3 лет терапии устекинумабом отмечен высокий профиль безопасности.

При лечении устекинумабом больных псориазом возможно краткосрочное прерывание и возобновление терапии без потери эффективности.

О длительности прерывания и сроках возобновления необходимы дальнейшие клинические проспективные исследования, а также данные Всероссий-

ского Регистра по ведению пациентов, что поможет определить дальнейшую стратегию и тактику лечения больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии, для повышения ее клинической эффективности и экономической целесообразности. ■

Литература/References

1. Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278–284.
2. Николашина О. Е., Бакулев А. Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(3):421–423. [Nikolashina O. E., Bakulev A. L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2015;11(3):421–423. (In Russ.)]
3. Myers W. A. et al. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):438–447.
4. Молочков В. А., Бадокин В. В., Альбанова В. И., Волнухин В. А. Псориаз и псориатический артрит. Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. С. 197–244. [Molochkov V. A., Balakin V. V., Albanova I. V., Volnukhin V. A. Psoriasis and psoriatic arthritis. Partnership of Scientific Editions of KMK; Author's Academy, 2007. P. 197–244. (In Russ.)]
5. McLaughlin M., Ostör A. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis. *Practitioner.* 2014;258(1777):21–24.
6. Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis — a single-center study from the UK. *J Rheumatol.* 2010;37:2141–2144.
7. Machado-Pinto J. et al. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8–14.
8. Хобейш М. М., Сысоев К. А., Соколовский Е. В., Лапин С. В. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;1:26–35. [Khobeish M. M., Sysoev K. A., Sokolovsky E. V., Lapin S. V. the Role of adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders. *Kremlin Medicine. Clinical Herald.* 2018;1:26–35. (In Russ.)]
9. Rasouli N., Kern P. A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:64–73.
10. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с псориатическим артритом, 2015. [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis, 2015. (In Russ.)]
11. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское Общество Дерматовенерологов и Косметологов. Москва, 2015. [Federal clinical guidelines for the management of psoriasis patients. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow, 2015. (In Russ.)]
12. Stelara® (ustekinumab). Summary of product characteristics. FDA 2018.
13. Schadler E. D. et al. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* 2018.
14. Leonardi C. L. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674.

Информация об авторах

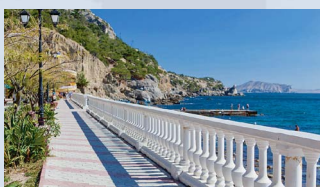
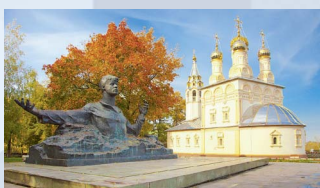
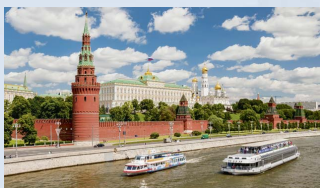
Ирина Владимировна Рычкова* — врач-дерматовенеролог клинко-диагностического отделения Клинического кожно-венерологического диспансера; e-mail: zki55skaz@mail.ru

Ольга Александровна Пritуло — заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского; e-mail: 55550256@mail.ru

Information about the authors

Irina V. Rychkova* — Dermatovenerologist, Clinical and Diagnostic Department of the Clinical Dermatovenerologic Dispensary; e-mail: zki55skaz@mail.ru

Olga A. Pritulo — Head of Department, Department of Dermatovenerology with the course of cosmetology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: 55550256@mail.ru



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2019 году

КРАСНОДАР • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
28–29 марта

САМАРА • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области.
19 апреля

ВЛАДИКАВКАЗ • IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа.
17 мая

САРАТОВ • VI научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения».
30–31 мая

МОСКВА • XIX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов.
18–21 июня

ПЕТРОЗАВОДСК • VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа.
6 сентября

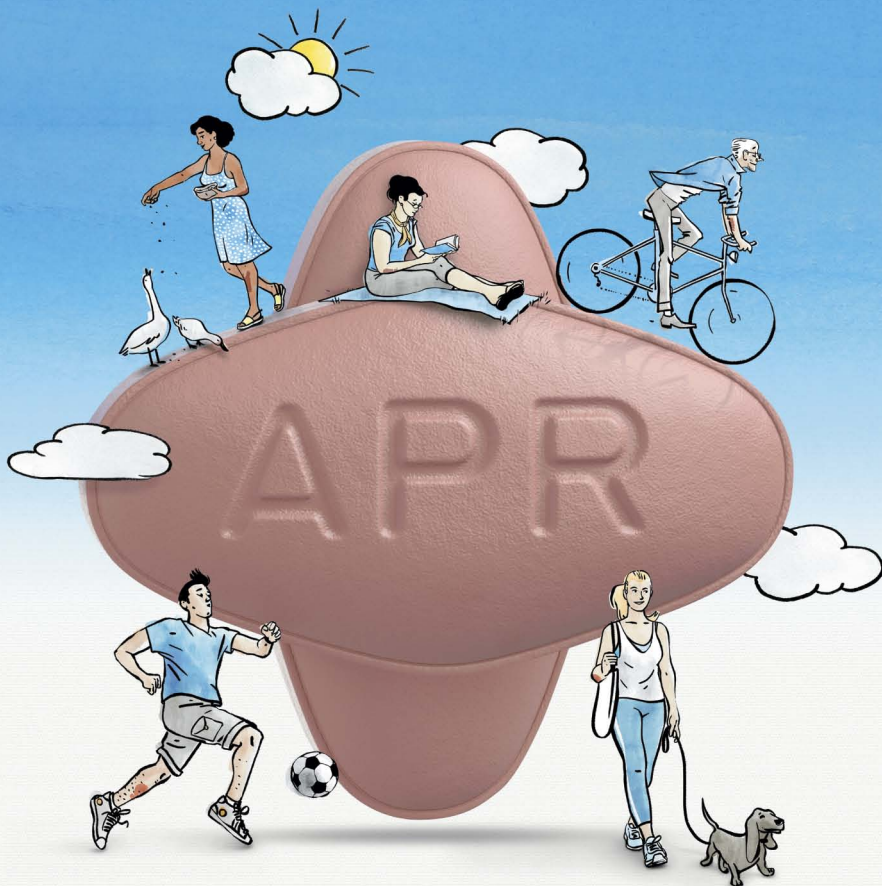
РЯЗАНЬ • III Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа.
13 сентября

АЛУШТА • V Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма.
27 сентября

НОВОСИБИРСК • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа.
17–18 октября

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • XIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».
24–26 октября

КАЗАНЬ • IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Заседание Профильной комиссии по дерматовенерологии и косметологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России.
14–15 ноября



РЕЗУЛЬТАТ — оправдывает — ОЖИДАНИЯ

ОТЕСЛА®
(апремилласт) 30 мг
таблетки

- + Долгосрочная эффективность при различных проявлениях псориаза и псориатического артрита¹⁻⁴
- + Благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴⁻⁵
- + Таблетированная форма выпуска

1 Papp K, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):37-49. 2 Paul C, et al. Br J Dermatol. 2015 Dec;173(6):1387-99. 3 Kavanaugh A, et al. ACR 2015. Abstract number 2843. 4 Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА®. 5 Mease P, et al. ACR 2015. Abstract number 2840.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОТЕСЛА®

Регистрационный номер: ЛП-003829. **Торговое название:** ОТЕСЛА®. **Международное непатентованное название:** апремилласт. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. **Показания:** псориазический артрит. Лечение активного псориазического артрита (ПСА) у взрослых в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП. Псориаз. Лечение бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости базисной противовоспалительной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением (ПУВА). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апремилласту 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 у взрослых на наличие таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения (см. раздел «Способы указания»). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. раздел «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы», «Способы указания»). У пациентов с недостаточной массой тела (см. раздел «Способы 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 апремилласта у беременных женщин ограничены. Апремилласт противопоказан при беременности. У мышей и обезьян его эффекты заключаются в эмбриональных потерях, снижении веса плода и задержке оксидации у мышей при дозах выше, чем максимальные дозы для человека. Если экспозиция у животных составляла 1,3 от значения клинической экспози-

ции, то негативное действие не развивалось (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Период грудного вскармливания.** Апремилласт обнаруживался в молоке мышей (см. раздел «Фармакологические свойства»). Неизвестно, поступает ли апремилласт или его метаболиты в молоко человека. Так как нельзя исключить риск нежелательного воздействия на ребенка при грудном вскармливании, то апремилласт не следует применять в период грудного вскармливания. **Фертильность.** Данные о влиянии на фертильность у человека отсутствуют. В экспериментах на мышах не обнаружено нежелательного влияния на фертильность самцов при экспозиции апремилласта в 3 раза выше клинической, а у самок — при экспозиции, сравнимой с клинической. Данные по неклиническому изучению фертильности представлены в разделе «Фармакологические свойства». **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Лечение препаратом ОТЕСЛА® может назначать только специалист, имеющий достаточный опыт в диагностике и лечении псориаза и псориазического артрита. Покрытые оболочкой таблетки нужно проглатывать целиком, желательно запивая их водой. Принимать вне зависимости от времени приема пищи. **Дозы.** Рекомендуемая доза апремилласта — 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 возникли преимущественно в первые 2 недели лечения и обычно разрешались в течение 4 недель. Другими частыми НЛР были инфекции верхних дыхательных путей (18,4%), 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 апремилласта. НЛР зарегистрированы в ходе клинических исследований апремилласта при псориазическом артрите (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента). **Инфекци-**

Таблица 1: Схема титрования дозы

День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		День 6 и далее	
Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер
10мг	10мг	10мг	10мг	10мг	20мг	20мг	20мг	20мг	30мг	30мг	30мг

онные и паразитарные заболевания: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. **Нарушения со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** снижение аппетита. **Нарушения психики:** бессонница, 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.** Апремилласт изучали на здоровых добровольцах в максимальной суточной дозе 100 мг (по 50 мг 2 раза в день) в течение 4,5 дней без признаков дозозамещающей токсичности. При передозировке рекомендуется наблюдение за симптомами и признаками НЛР. При необходимости назначают симптоматическое и поддерживающее лечение. **Особые указания.** Пациентам с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или с нарушениями всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат. **Нарушение психики:** применение апремилласта 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 апремилластом должны быть тщательно оценены у тех пациентов, которые сообщают об имеющихся у них наруше-

ниях психики или наличии таковых в анамнезе, или в случае планируемого приема пациентом иных сопутствующих препаратов, способных вызвать психические нарушения. 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:** апремилласт 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 65
2018-RUS-010