

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

VESTNIK DERMATOLOGII I VENEROLOGII

scientific and practical journal

Том 95
№ 4
2019



КАНДИДЕРМ



ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

КАНДИДЕРМ® БЕЛАЯ ПОЛОСА В ЖИЗНИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

**Кандидерм — уникальная комбинация с беклометазоном
для выраженного и бережного устранения симптомов дерматоза,
осложненного вторичной инфекцией** 1-3**

Гентамицин
бактерицидный антибиотик
широкого спектра
активности¹⁻³

Беклометазон
сильный⁴
уникальный²
Нефторированный ГКС⁴

Клотримазол
широкий спектр
противогрибковой
активности^{1,3}

Информационный материал для специалистов здравоохранения. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм крем для наружного применения. ЛСР-002530/08 от 04.04.2008

МНН: Гентамицин + Беклометазон + Клотримазол. **Состав:** активные компоненты (в 1 г) клотримазол 10 мг, беклометазона дипропионат 0,25 мг, гентамицин (в виде сульфата) 1 мг. **Показания к применению:** дерматозы, осложненные вторичной инфекцией; эпидермофития стоп; дерматомикозы (в т. ч. с локализацией в паховой области), вызванные чувствительными к препарату возбудителями. **Противопоказания:** туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные реакции после вакцинации, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 7 лет, беременность, период лактации, открытые раны. **Побочные действия:** чувство жжения, гиперемия, эритема, шелушение, отек, сухость, мацерация и атрофия кожи: стрии, гипертрихоз, фолликулит, потница, крапивница, стероидные угри, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, телеангиоэктазии, гипопигментация, пиодермия, фурункулез. При длительном применении возможно системные побочные эффекты в т. ч. угнетение функции коры надпочечников. **Способ применения и дозы:** наружно, крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером). Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет, как правило, 2-4 недели (не более). Детям (7-16 лет) препарат назначают только строго по назначению и под контролем врача. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта врача.

*дерматоз, осложненный вторичной инфекцией

**у всех пациентов, принявших участие в исследовании

***за исключением кожи вокруг глаз

1. Матушевская Е. В., Масюкова С. А. «Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита»

(Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, №2-2009, с. 14-19.

2. ГРЛС от 03.09.2019 г., на территории РФ (в составе трехкомпонентных, комбинированных ГКС).

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм.

4. Соколова Т. В., Гладыко В. В., Флак Г. А., Малярчук А. П., Сафонова Л. А. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача дерматовенеролога. Учебное пособие для врачей. — М.: «ВАШ ФОРМАТ», 2017. — 60 с.



ООО «ГЛЕНМАРК ИМПЭКС» РОССИЯ, 115114, МОСКВА, УЛ. ЛЕТНИКОВСКАЯ, Д. 2, СТР.3,
БЦ «ВИВАЛЬДИ ПЛАЗА», 2 ЭТАЖ. ТЕЛЕФОН/ФАКС: +7 (499) 951-00-00

RUS-010-CDM-09-19

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

Т. 95, № 4, 2019



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

Ершова Е. А.
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 «БЕАН»

Индекс для подписчиков — 72082

Главный редактор

Кубанов А. А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

Заместитель главного редактора

Самцов А. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Карамова А. Э., к.м.н. (Москва)

Научные редакторы

Заславский Д. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Соколовский Е. В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии

Аравийская Е. А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Бакулев А. Л., д.м.н., профессор (Саратов)
Белоусова И. Э., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Дерябин Д. Г., д.б.н., профессор (Москва)
Дубенский В. В., д.м.н., профессор (Тверь)
Знаменская Л. Ф., д.м.н., профессор (Москва)
Мартынов А. А., д.м.н., профессор (Москва)
Олисова О. Ю., д.м.н., профессор (Москва)
Перламутров Ю. Н., д.м.н., профессор (Москва)
Плахова К. И., д.м.н. (Москва)
Рукша Т. Г., д.м.н., профессор (Красноярск)
Соломка В. С., д.б.н. (Москва)
Хайрутдинов В. Р., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Lasse R. Braathen (Швейцария)
Jana Hercogova (Чехия)
Torello Lotti (Италия)
Jacek Szepietowski (Польша)
А. Я. Рубинс (Латвия)

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. 95, No. 4, 2019



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

Ershova E. A.

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 "BEAN"

CODE FOR SUBSCRIBERS: 72082.

Editor-in-Chief

Kubanov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief

Samtsov A. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Executive Editor

Karamova A. E., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)

Science Editors

Zaslavsky D. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Sokolovskiy E. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Editorial Board

Araviyskaya E. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Bakulev A. L., Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov)

Belousova I. E., Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg)

Deryabin D. G., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow)

Dubensky V. V., Dr. Sci. (Med.), Professor (Tver)

Znamenskaya L. F., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Martynov A. A., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Olisova O. Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Perlamutrov Yu. N., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow)

Plakhova K. I., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)

Ruksha T. G., Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnoyarsk)

Solomka V. S., Dr. Sci. (Biol.) (Moscow)

Khairutdinov V. R., Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg)

Lasse R. Braathen (Switzerland)

Jana Hercogova (Czech Republic)

Torello Lotti (Italy)

Jacek Szepietowski (Poland)

A. Ya. Rubins (Latvia)

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

КУБАНОВ А. А., БОГДАНОВА Е. В.
Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КАРАМОВА А. Э., АЛЬБАНОВА В. И., МОНЧАКОВСКАЯ Е. С.
Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАШКИН А. Ю., ЖУКОВ А. С., ХАЙРУТДИНОВ В. Р., БЕЛОУСОВА И. Э., САМЦОВ А. В., ГАРАБАДЖИУ А. В.
Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ в коже больных бляшечным псориазом

ХРЯНИН А. А., РЕШЕТНИКОВ О. В., ШПИКС Т. А., БОЧАРОВА В. К., РУССКИХ М. В., МАРИНКИН И. О.
Отношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным: страх или помощь?

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

БАКУЛЕВ А. Л., КОНОПАЦКОВА О. М., СТАНЧИНА Ю. В.
Дерматоскопия в диагностике пигментных невусов кожи

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

КАРАМОВА А. Э., ЧИКИН В. В., ЗНАМЕНСКАЯ Л. Ф., НЕФЕДОВА М. А., МИХИНА В. А., БАТТАЛОВА Н. С.
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки

СЕМЕНОВА В. Г., КАРАМОВА А. Э., НЕФЕДОВА М. А., ЧЕБОТАРЕВ В. В., ЗЕМЦОВ М. А., ОДИНЕЦ А. В., ШИХАНОВА Е. Н., ЧУМАКОВА Е. С.
Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

ДРОЖДИНА М. Б.
Фульминантные акне. Современное решение проблемы

БАКУЛЕВ А. Л., ПЕТРУНИН Д. Д.
Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом

ORGANIZATION OF HEALTH CARE

ALEXEY A. KUBANOV, ELENA V. BOGDANOVA
Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018

LITERATURE REVIEW

ARFENYA E. KARAMOVA, VERA I. ALBANOVA, EKATERINA S. MONCHAKOVSKAYA
Management of patients with congenital epidermolysis bullosa

SCIENTIFIC RESEARCHES

ALEXEY YU. PASHKIN, ALEXANDER S. ZHUKOV, VLADISLAV R. KHAIRUTDINOV, IRENA E. BELOUSOVA, ALEXEY V. SAMTSOV, ALEXANDER V. GARABAGIYOU
Studying of the interleukin-36γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis

ALEXEY A. KHRYANIN, OLEG V. RESHETNIKOV, TATIANA A. SHPIKS, VALENTINA K. BOCHAROVA, MARIA V. RUSSKIKH, IGOR O. MARINKIN
The attitude of medical students towards HIV-infected people: fear or help?

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

ANDREY L. BAKULEV, OLGA M. KONOPATSKOVA, YULIA V. STANCHINA
Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented nevi

CLINICAL CASES

ARFENYA E. KARAMOVA, VADIM V. CHIKIN, LYUDMILA F. ZNAMENSKAYA, MARIA A. NEFEDOVA, VICTORIA A. MIKHINA, NAILYA S. BATTALOVA
Langerhans cell histiocytosis in an adult patient

VIKTORIA G. SEMENOVA, ARFENYA E. KARAMOVA, MARIA A. NEFYODOVA, VYACHESLAV V. CHEBOTAREV, MIKHAIL A. ZEMTSOV, ALEKSEY V. ODINETS, ELENA N. SHIKHANOVA, ELENA S. CHUMAKOVA
A case of borderline tuberculoid leprosy with atypical and complicated manifestations

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

MARIANNA B. DROZHDINA
Fulminant acne. Modern solution of the problem

ANDREY L. BAKULEV, DMITRY D. PETRUNIN
Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients

8

24

31

40

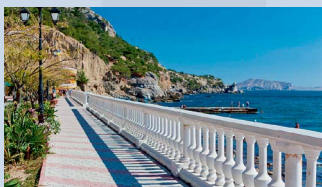
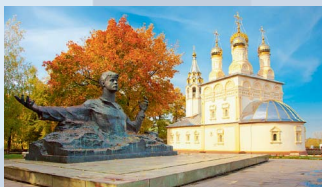
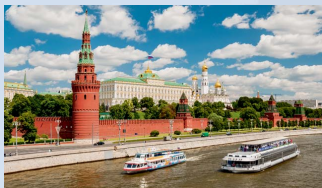
48

57

67

79

87



Календарный план научно-практических мероприятий, организуемых РОДВК в 2019 году

Мероприятия, состоявшиеся 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

Планируемые мероприятия

- 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.
14–15 ноября
- МОСКВА** ● Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
29–30 ноября
- МОСКВА** ● Научно-практическая конференция «Школа молодого специалиста».
13–14 декабря

Вместе к новой жизни



СТЕЛАРА® ОБЛАДАЕТ САМЫМ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ «ВЫЖИВАЕМОСТИ ТЕРАПИИ» У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ²⁻⁴

- 75% пациентов продолжают терапию Стеларой спустя 3 года³
- Риск отмены терапии Стеларой по причине ускользания эффекта и возникновения нежелательных явлений минимальный по сравнению с другими ГИБП* (иФНО-а, ИЛ-17)²⁻⁴

«Выживаемость терапии» препарата – комплексный показатель, который определяет эффективность, безопасность и удовлетворенность пациента проводимой терапией^{3,5}.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-008465/09. Торговое название – Стелара®. Международное непатентованное название – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа – псориаз 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. **Псориатический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (PsA) 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. **Способ применения и дозы:** препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций. **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

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

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

Побочные эффекты: Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5%) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные трихомонадные инфекции, анальный абсцесс, пневмония, diverticulitis, 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:** орофарингитальная боль, заложенность носа. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** зуд, шелушение кожи, акне, эксфолиативный дерматит, пустулезный псориаз, псориатическая эритродермия. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** боль в спине, миалгия, артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровозиливание, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения. **Со стороны иммунной системы:** реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактико и ангионевротический отек). **Злокачественные опухоли, иммуногенность.** **Побочные эффекты у детей.** Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых. **Передозировка:** во время проведения клинических исследований пациентам однократно 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 начать 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

роспечать
ОСНОВА

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

I полугодие 2020 года

в каталоге агентства
«Роспечать»

«Газеты. Журналы»
во всех отделениях
связи России

Индекс
подписки

72082

SKINORMIL®
DERMACEUTIQUE

ЛИНИЯ А

**ЭКСПЕРТ ПО УХОДУ
ЗА ЖИРНОЙ ПРОБЛЕМНОЙ
КОЖЕЙ**

skinormil.ru

SDM PHARMA
RUSSIA





СИЛА

ИЗМЕНИВШАЯ ПАРАДИГМУ ЛЕЧЕНИЯ **CD30+** Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

АДЦЕТРИС®:

- АДЦЕТРИС® в **4,5** раза увеличивает ответ на терапию по сравнению со стандартной терапией (метотрексат/бексаратен), вне зависимости от уровня экспрессии CD30+¹
- АДЦЕТРИС® увеличивает ВБП на **13,2** месяца по сравнению со стандартной терапией (метотрексат/бексаратен) снижая на **73%** риск прогрессии¹

Сокращенная инструкция по применению. Регистрационный номер: ЛП-003476. Дата регистрации: 26.02.2016. Торговое наименование препарата: АДЦЕТРИС®. МНН: Brentuximab vedotin. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство – антитела моноклональные. Показания к применению: Лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазинном. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой. Лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии. * Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются: лимфома Ходжкина, резистентная к первой линии терапии; рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии; наличие экстранодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба ведотина с блеомицином вследствие возникновения легочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны); почечная недостаточность тяжелой степени (при комбинированной терапии); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (при комбинированной терапии). Способ применения и дозы: Внутривенно, в виде инфузий. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Рекомендуемая доза для показаний «Ранее нелеченная лимфома Ходжкина» в сочетании с химиотерапией (доксорубицин, винбластин и дакарбазин) составляет 1,2 мг/кг, ее вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в первый и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла, всего 6 циклов. Рекомендуемая доза для показаний «Лимфома Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания», «Рецидивирующая / рефрактерная лимфома Ходжкина», «Рецидивирующая / рефрактерная сАККЛ», «CD30+ Т-клеточная лимфома кожи» – 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина, и рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ с предыдущим ответом на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При достижении стабилизации заболевания или ответа на терапию в виде частичной или полной ремиссии пациенты с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина и с рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ должны пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов терапии. Пациенты с лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива/прогрессирования заболевания или с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи – до 16 циклов терапии. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. Перед каждым введением дозы брентуксимаба ведотина должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под наблюдением во время и после инфузии. Подробное описание способа применения и коррекции доз при нежелательных явлениях, почечной и печеночной недостаточности содержится в инструкции по применению. Побочное действие: монотерапия (очень часто) – инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, кашель, одышка, тошнота, диарея, рвота, запор, боль в области живота, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, утомляемость, лихорадка, инфузионные реакции, уменьшение массы тела; (часто) – опоясывающий лишай, пневмония, простой герпес, кандидозный стоматит, анемия, тромбоцитопения, гипергликемия, головкружение, повышение активности АЛТ/АСТ, алоpecia, боль в спине, озноб; комбинированная терапия (очень часто) – инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения, снижение аппетита, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, головокружение, кашель, одышка, тошнота, запор, рвота, диарея, боль в области живота, стоматит, повышение активности АЛТ, алоpecia, сыпь, боль в костях, артралгия, боль в спине, миалгия, утомляемость, лихорадка, уменьшение массы тела, бессонница; (часто) – пневмония, кандидозный стоматит, сепсис/септический шок, простой герпес, тромбоцитопения, гипергликемия, повышение активности АЛТ/АСТ, зуд, инфузионные реакции, озноб. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, панкреатит, легочная токсичность, тяжелые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, фебрильная лимфома, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, осложнения со стороны ЖКТ, гепатотоксичность, гипергликемия, почечная и печеночная недостаточность, подтипы CD30+ Т-клеточной лимфомы кожи (помимо грибовидного микоза и первичной АККЛ кожи), содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. Электронная почта: russia@takeda.com. Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru> Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Настоящая сокращенная инструкция по применению представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

1. Prince HM, et al. Lancet. 2017;390(10094):555-566.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

**АДЦЕТРИС®**
брентуксимаб ведотин

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>

Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года

Кубанов А. А., Богданова Е. В.*

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

В статье приведен анализ состояния ресурсов и результатов деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», по состоянию за 2018 год. Описана динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в 2018 году.

Ключевые слова: статистические данные, коечный фонд, работа дерматовенерологической койки, заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, распространенность болезней кожи

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

Для цитирования: Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>

Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018

Alexey A. Kubanov, Elena V. Bogdanova*

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

The paper presents the analysis of resources and the results of work of dermatovenereologic healthcare organizations in 2018. The dynamics of incidence of sexually transmitted infections, and the dynamics of prevalence of skin disorders in the Russian Federation is described.

Keywords: statistical data, bed capacity, dermatovenereologic bed rates, incidence of sexually transmitted infections, prevalence of skin disorders

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

For citation: Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):8–23. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23>

■ Согласно данным федерального статистического наблюдения [1, 2], в 2018 году в Российской Федерации число кожно-венерологических диспансеров составило 122. По сравнению с 2017 годом их число было сокращено на один за счет реорганизации кожно-венерологического диспансера в Алтайском крае. Оказание медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» населению осуществлялось также на базе 8 центров специализированной медицинской помощи, 112 дерматовенерологических отделений и 3130 дерматовенерологических кабинетов многопрофильных медицинских организаций.

В 2018 году продолжилось снижение показателя обеспеченности населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами. На конец 2018 года обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами составляла 0,55 на 10 тысяч населения, что на 3,5 % ниже показателя 2017 года (0,57 на 10 тысяч населения) (рис. 1).

Число физических лиц врачей-дерматовенерологов, работающих на основных должностях, в 2018 году составило 8137 (рис. 2), 87 % из них (7050 физических лиц) были заняты в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Из 8137 врачей-дерматовенерологов высшую квалификационную категорию имеют 30 % (2432) врачей, первую —

11 % (910 врачей), вторую — 4 % (361 врач). Стоит отметить, что 55 % дерматовенерологов (4434) квалификационной категории не имеют (рис. 3).

На протяжении периода 2016–2018 гг. число врачей-дерматовенерологов, имеющих высшую категорию, остается на одном уровне (2450 в 2016 году, 2452 — в 2017 году и 2432 — в 2018 году). В то же время наблюдается сокращение числа врачей с первой и второй квалификационной категорией. Так, за трехлетний период число дерматовенерологов, имеющих первую квалификационную категорию, сократилось на 12 % (1028 в 2016 году, 957 — в 2017 году, 910 — в 2018 году), а число врачей, имеющих вторую категорию, — на 19 % (447 в 2016 году, 384 — в 2017 году, 361 — в 2018 году). Таким образом, на фоне общего уменьшения числа специалистов можно отметить более выраженное сокращение числа врачей с первой и второй квалификационной категорией.

Укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами в 2018 году составила 85 % при коэффициенте совместительства 1,15. Укомплектованность врачами, оказывающими медицинскую помощь в стационарных условиях, несколько выше (88 %) укомплектованности врачами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторных условиях (85 %). За период 2015–2018 гг. наблюдается снижение

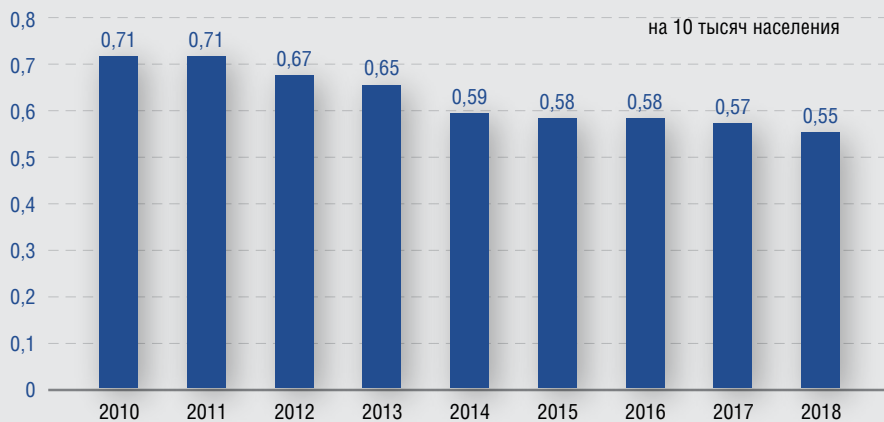


Рис. 1. Обеспеченность населения Российской Федерации врачами-дерматовенерологами, на 10 000 населения, 2010–2018 гг.
Fig. 1. The number of dermatovenerologists per 10,000 population in the Russian Federation in 2010–2018

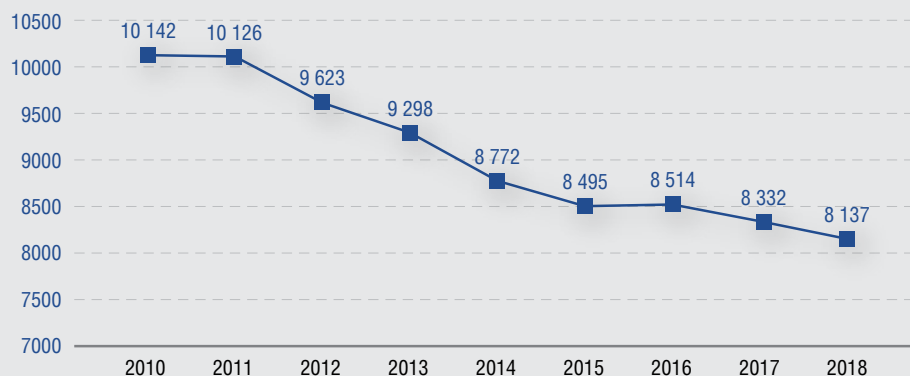


Рис. 2. Динамика числа врачей-дерматовенерологов в Российской Федерации, 2010–2018 гг.
Fig. 2. The number of dermatovenerologists in the Russian Federation in 2010–2018



укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами (2015 год — 89 %), преимущественно за счет врачей амбулаторного звена (табл. 1). За четырехлетний период число врачей, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, сократилось на 1,5 %, а число врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях — на 5 %.

Оказание медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в амбулаторных условиях

В 2018 году по-прежнему наблюдается сокращение объемов медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», оказываемой населению в амбулаторных условиях. В 2018 году всего к врачам-дерматовенерологам было сделано 41 810 169 посещений, что на 2,4 % ниже числа посещений в 2017 году (рис. 4).

В перерасчете на 1000 населения число посещений врачей-дерматовенерологов в 2018 году составило 284,7. По сравнению с аналогичным показателем 2014 года (334,2) произошло 15 % сокращение числа посещений врачей-дерматовенерологов на 1000 населения (рис. 5).

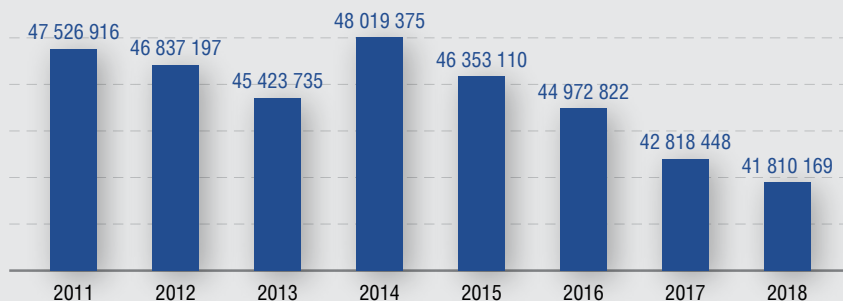


Рис. 4. Динамика числа посещений врачей-дерматовенерологов в Российской Федерации, 2011–2018 гг.
Fig. 4. The number of visits to dermatovenerologists in the Russian Federation, 2011–2018

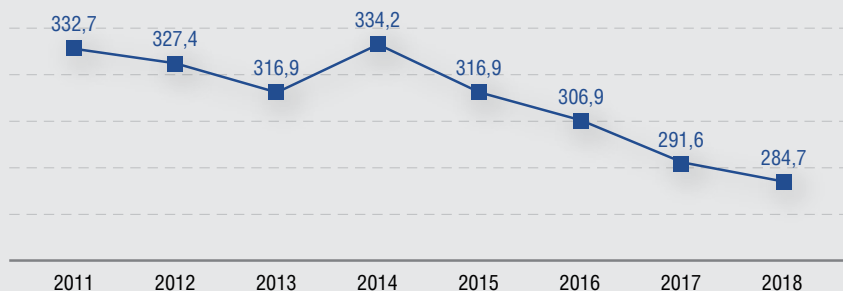


Рис. 5. Число посещений врачей-дерматовенерологов на 1000 населения, 2011–2018 гг.
Fig. 5. The number of visits to dermatovenerologists per 1,000 population in 2011–2018

Таблица 1. Укомплектованность медицинских организаций врачами-дерматовенерологами, 2016–2018 гг.
Table 1. Dermatovenerologists staffing level in the Russian Federation, 2016–2018

Укомплектованность	Год			
	2015	2016	2017	2018
В целом по медицинским организациям	89 %	87 %	87 %	85 %
В подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях	89 %	87 %	86 %	85 %
В подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях	90 %	90 %	90 %	88 %

В то же время на фоне постоянного сокращения с 2014 года числа посещений врачей-дерматовенерологов на 1000 населения в 2018 году зарегистрирован наименьший годовой темп снижения (-2,4 %) показателя, тогда как в 2017 году его снижение составляло 5,2 %, в 2016 году — 3,2 %, в 2015 году — 5,0 %.



Структура посещений врачей-дерматовенерологов существенных изменений не претерпела. Большую часть посещений, 58 %, составляют посещения по поводу заболеваний, в том числе взрослыми — 45 % (18 652 438 посещений), детьми — 13 % (5 572 030 посещений). Доля профилактических посещений в 2018 году составила 42 %, в том числе взрослыми — 29 % (12 125 757 посещений), детьми — 13 % (5 459 944 посещений) (рис. 6).

Оказание медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в условиях круглосуточных стационаров

В 2018 году было продолжено сокращение круглосуточного коечного фонда дерматовенерологического профиля. По состоянию на конец 2018 года было развернуто 9266 круглосуточных дерматовенерологических коек, а соответствующий показатель обеспеченности населения койками был равен 0,63 на 10 тысяч. Снижение показателя обеспеченности населения круглосуточными дерматовенерологическими койками по отношению к предыдущему году составило 3,1 % (рис. 7).

Из 9266 круглосуточных дерматовенерологических коек дерматологические койки составляли 7094, из них 5970 для взрослых и 1124 — для детей. Число круглосуточных венерологических коек составило 2172, из них 2110 для взрослых и 62 — для детей (рис. 8).

На фоне уменьшения числа круглосуточных дерматовенерологических коек наблюдается сокращение средней длительности пребывания больного на койке

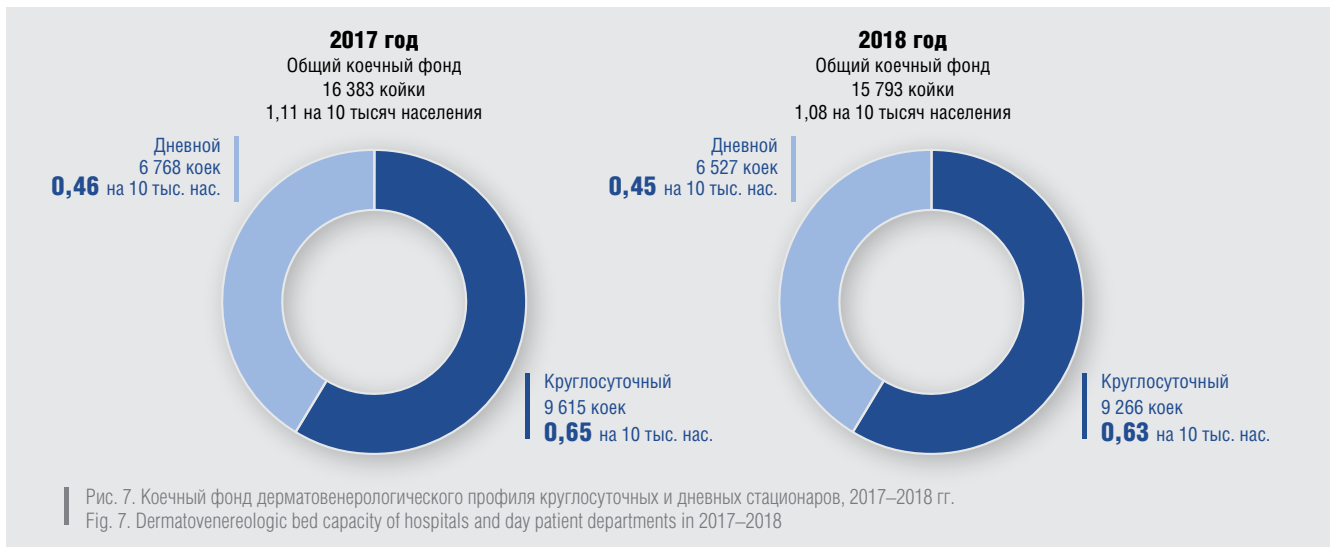


Таблица 2. Средняя длительность пребывания больного на койке и оборот круглосуточной дерматовенерологической койки, 2015–2018 гг.
Table 2. The average hospital stay and day-and-night dermatovenerologic bed rotation in 2015–2018

Профиль койки	Средняя длительность пребывания, дней				Изменение показателя	Оборот койки, число больных				Изменение показателя
	2015	2016	2017	2018		2015	2016	2017	2018	
Дерматовенерологическая	15,0	14,5	14,5	14,3	-4,7 %	20,9	21,5	21,7	21,9	+4,8 %
Дерматологическая для взрослых	14,6	14,3	14,2	14,0	-4,1 %	21,9	22,2	22,1	22,5	+2,7 %
Дерматологическая для детей	14,6	14,1	14,0	13,6	-6,8 %	20,3	22,4	23,1	23,1	+13,8 %
Венерологическая для взрослых	16,2	15,8	15,5	15,8	-2,5 %	18,6	19,1	20,1	19,6	+5,4 %
Венерологическая для детей	12,9	13,1	13,7	12,8	-0,8 %	14,8	16,6	18,3	18,8	+27,0 %

с 15,0 дня в 2015 году до 14,3 дня — в 2018 году (-4,7 % за период 2015–2018 гг.) и ускорение оборота койки с 20,9 в 2015 году до 21,9 в 2018 году (+4,8 %). Сокращение средней длительности пребывания больных на дерматологических койках происходит интенсивнее, чем на венерологических. В то же время для детских коек, как дерматологических, так и венерологических, отмечается значительно большее ускорение оборота (табл. 2).

Работа круглосуточной дерматовенерологической койки в 2018 году составила 312 дней. Несмотря на достигнутую в целом за период 2004–2018 гг. интенсификацию работы дерматовенерологической койки с 297 до 312 дней, на протяжении последних четырех

лет показатель остается на одном уровне (313 дней в 2015 году, 312 дней в 2018 году) (рис. 9).

Показатель работы дерматологической койки на протяжении периода 2013–2018 гг. остается на уровне ниже целевого. Наблюдается снижение показателя работы дерматологической койки для взрослых с 321 дня в 2015 году до 314 дней в 2017 и 2018 гг. Показатель работы дерматологической койки для детей в 2018 году зарегистрирован на уровне 313 дней, что выше показателя 2015 года (297 дней), но ниже показателя 2017 года (324 дня) (рис. 10).

Показатель работы венерологической койки для взрослых в 2018 году составил 309 дней, а в целом

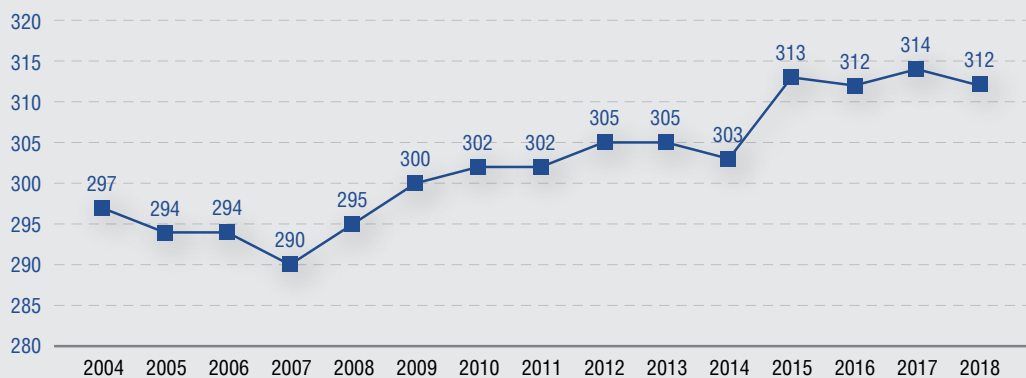


Рис. 9. Динамика работы круглосуточной дерматовенерологической койки, 2004–2018 гг.
Fig. 9. The day-and-night dermatovenerologic bed rates in 2004–2018

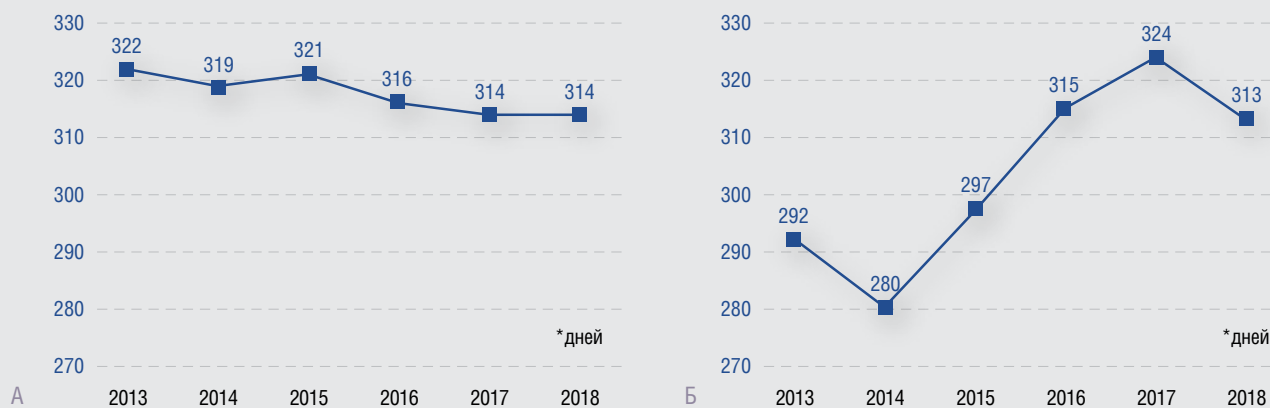


Рис. 10. Динамика работы круглосуточной дерматологической койки (А — для взрослых; Б — для детей), 2013–2018 гг.
Fig. 10. The day-and-night dermatologic bed rates (A — for adults; Б — for children) in 2013–2018

за рассматриваемый период 2013–2018 гг. наблюдается его увеличение на 15,3 %. Несмотря на прирост по отношению к 2015 году на низком уровне остается показатель работы венерологической койки для детей — 241 день в 2018 году (рис. 11).

Сокращение коечного фонда круглосуточных стационаров (на 29 % за период 2013–2018 гг.) происходит на фоне ежегодного сокращения объемов оказываемой населению медицинской помощи в стационарных условиях. В 2018 году на круглосуточных дерматовенерологических койках было пролечено 194 919 больных, что на 19 % меньше, чем в 2013 году (242 405), и на 3,6 % меньше, чем в 2017 году (202 143) (рис. 12).

Оказание медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в условиях дневных стационаров

Число койко-мест дневных стационаров на конец 2018 года составляло всего 6527, в том числе 3459 койко-мест дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, и 3068 мест дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. После развертывания в 2014 году дополнительных мощностей дневных стационаров число койко-мест дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, на протяжении периода 2015–2018 гг. сохраняется на одном уровне (3418 в 2015 году, 3459 — в 2018 году). За тот же период число мест дневных стационаров медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, было сокращено на 8,5 %, с 3353 до 3068 мест (рис. 13).

Показатель обеспеченности койко-местами и местами дневных стационаров в 2018 году составил соответственно 0,24 и 0,21 на 10 тысяч населения.

В 2018 году в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, было пролечено 80 366 больных, в дневных стационарах медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях — 91 266 больных. В целом за последние три года наблюдается рост объемов медицинской помощи, оказываемой в дневных стационарах при круглосуточных подразделениях (число пролеченных больных возросло на 4,6 %). За тот же период наблюдается незначительное (на 1 %) сокращение объемов медицинской помощи, оказываемой в дневных стационарах при амбулаторных подразделениях, которое тем не менее происходит на фоне более выраженного сокращения (-8,5 %) числа развернутых койко-мест (рис. 14).

Работа койко-мест дневных стационаров, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, остается на недостаточном уровне, составляя в 2018 году 289 и 300 дней соответственно (рис. 15).

Таким образом, в ходе внедрения стационарзамещающих технологий с 2014 года происходит перераспределение объемов оказываемой медицинской помощи из круглосуточных в дневные стационары. Однако на протяжении последних трех лет, несмотря на увеличение числа больных, пролеченных в дневных стационарах, наблюдается некоторое сокращение суммарных объемов медицинской помощи, оказываемой в круглосуточных и дневных стационарах (число больных, пролеченных на круглосуточных и дневных

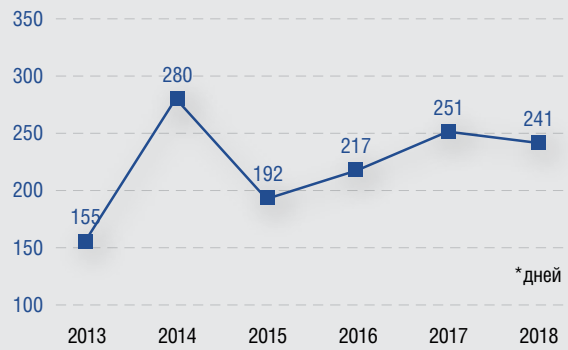
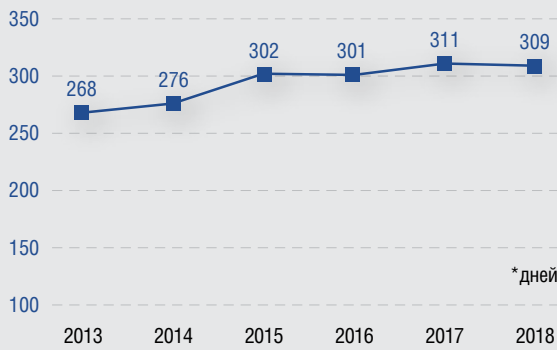


Рис. 11. Динамика работы круглосуточной венерологической койки (А — для взрослых; Б — для детей), 2013–2018 гг.
Fig. 11. The day-and-night venereologic bed rates (A — for adults; B — for children), 2013–2018

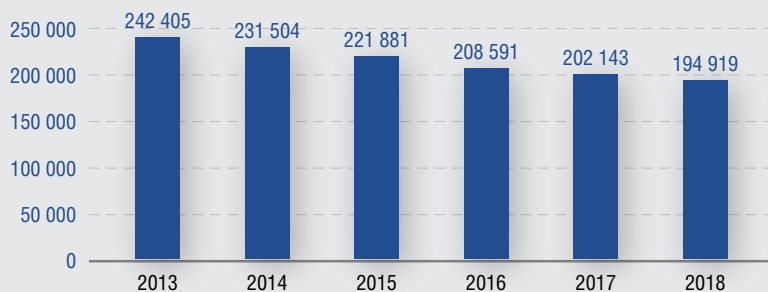


Рис. 12. Динамика числа пролеченных больных на круглосуточных дерматовенерологических койках, 2013–2018 гг.
Fig. 12. The number of patients treated on day-and-night dermatovenereologic beds, 2013–2018

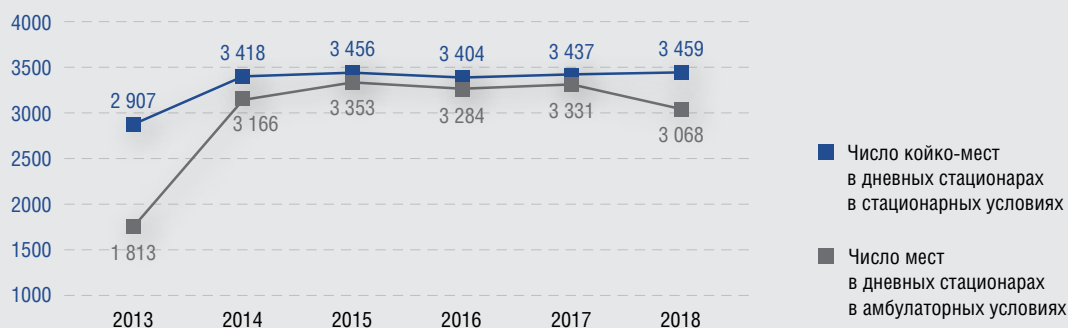


Рис. 13. Коечный фонд дневных стационаров дерматовенерологического профиля, 2013–2018 гг.
Fig. 13. Dermatovenerologic bed capacity in day patient departments, 2013–2018

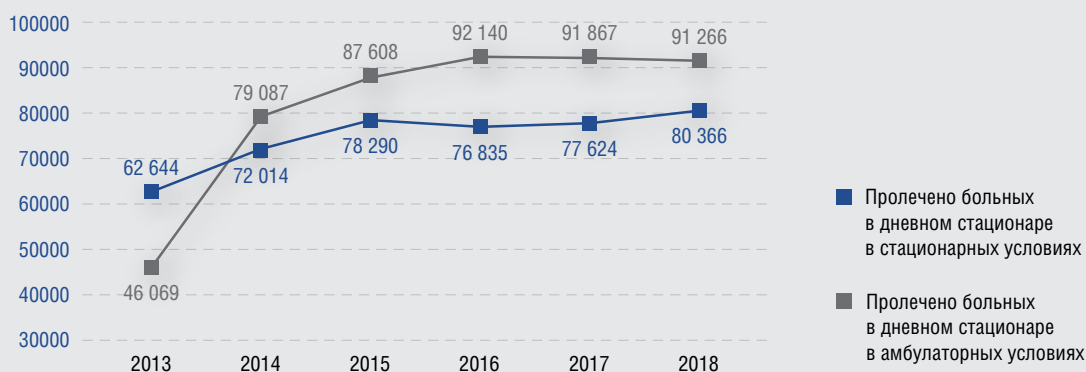


Рис. 14. Число пролеченных больных в дневных стационарах, 2013–2018 гг.
Fig. 14. The number of patients treated on day dermatovenerologic beds, 2013–2018

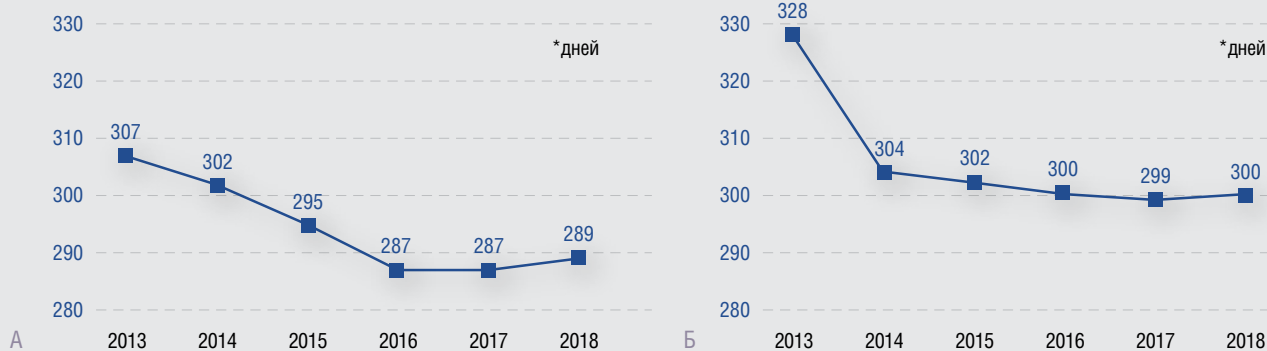


Рис. 15. Работа койко-мест дневных стационаров (А — в стационарных условиях; Б — в амбулаторных условиях), 2013–2018 гг.
Fig. 15. The day dermatovenerologic bed rates (A — in hospitals; Б — in out-patient departments), 2013–2018

дерматовенерологических койках в 2018 году, сократилось на 5 % по сравнению с 2015 годом) (рис. 16).

Заблеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем

В 2018 году продолжается снижение заболеваемости населения Российской Федерации инфекциями, передаваемыми половым путем [3, 4]. Всего за год было зарегистрировано 185 227 вновь выявленных случаев заболеваний. Показатель заболеваемости населения инфекциями, передаваемыми половым путем, снизился до 126,1 на 100 тысяч населения. В целом за период 2006–2018 гг. заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, сократилась в 3,8 раза, при этом

с 2011 года отмечаются стабильные ежегодные темпы снижения заболеваемости на 11–12 % (рис. 17).

Наиболее высокие показатели заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в 2018 году зарегистрированы в Дальневосточном (199,6), Сибирском (161,1) и Северо-Западном (160,3) федеральных округах. Показатели заболеваемости ниже среднероссийского отмечены в Южном (93,2), Центральном (91,8) и Северо-Кавказском (80,1) округах (рис. 18).

В 2018 году всего было зарегистрировано 24 563 случая заболеваний сифилисом с вновь установленным диагнозом. Показатель заболеваемости составил 16,7 на 100 тысяч населения. По сравнению с 2011 годом заболеваемость сифилисом снижена на 56 % (рис. 19).

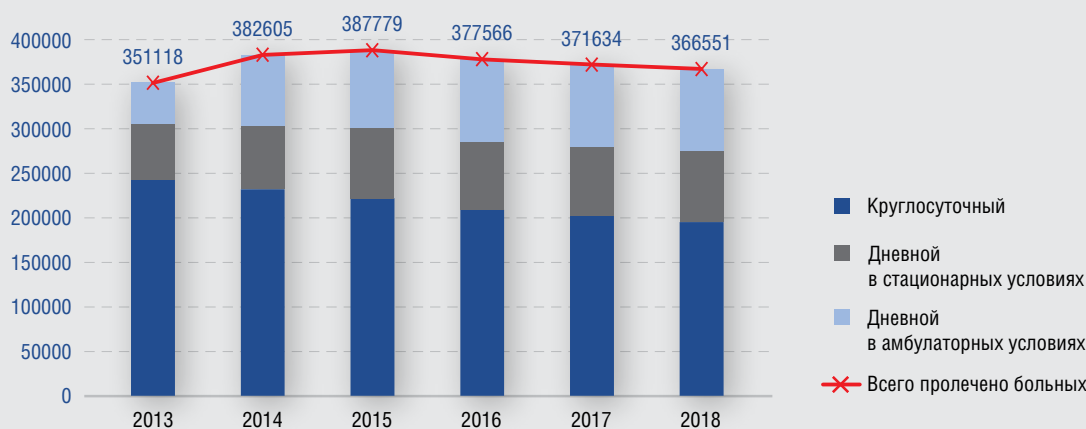


Рис. 16. Пролечено больных в круглосуточных и дневных стационарах, 2013–2018 гг.
 Fig. 16. Number of patients treated in dermatovenerologic hospitals and day patient departments in 2013–2018



Рис. 17. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации, 2006–2018 гг.
 Fig. 17. The incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation in 2006–2018

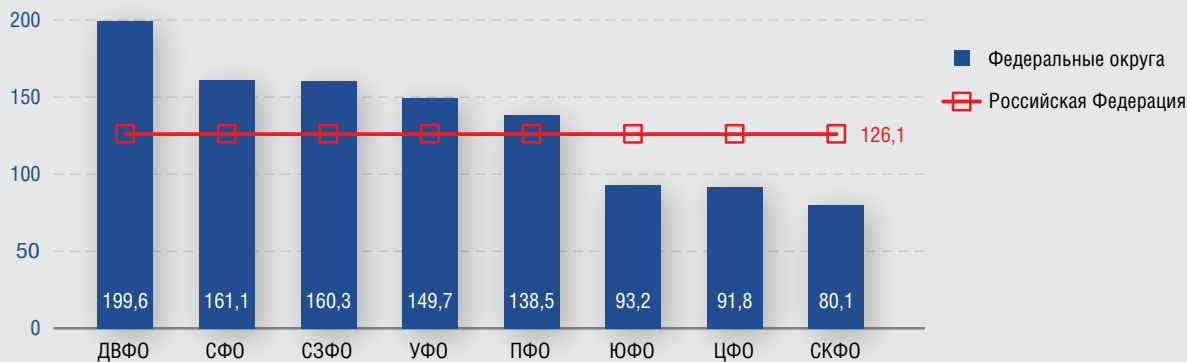


Рис. 18. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в федеральных округах, 2018 год
 Fig. 18. The incidence of sexually transmitted infections in federal districts of the Russian Federation in 2018

Из 24 563 случаев заболеваний 5223 случая сифилиса были выявлены среди иностранных граждан. Несмотря на снижение с 2017 года абсолютного числа случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан (6028 в 2016 году, 5820 — в 2017 году, 5223 — в 2018 году), их доля в общей структуре увеличивается (19 % в 2016 году, 20 % в 2017 году, 21 % — в 2018 году) (рис. 20). При этом более половины (3230) всех случаев сифилиса, выявленных среди иностранных граждан, приходится на Центральный федеральный округ.

В Российской Федерации продолжается стабильное снижение заболеваемости ранними формами сифилиса, составившее за период 2011–2018 гг. 73 % (с 32,4 в 2011 году до 8,6 в 2018 году). Между тем в 2018 году не зарегистрирована динамика прироста заболеваемости поздними и другими и неуточненными формами сифилиса. Так, впервые с 2011 года заболеваемость поздними формами сифилиса осталась на уровне предыдущего года, составив 4,7 на 100 тысяч населения. Заболеваемость другими и неуточненными формами

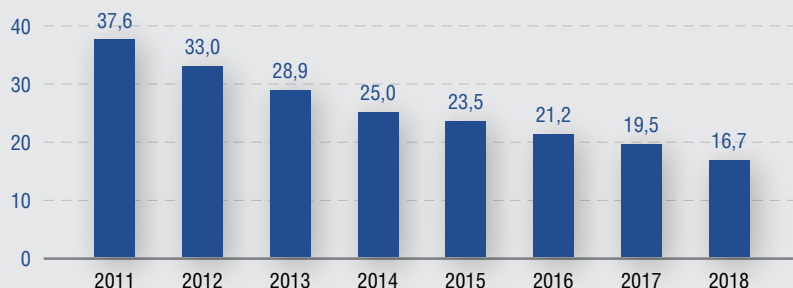


Рис. 19. Динамика заболеваемости сифилисом в Российской Федерации, 2011–2018 гг.
Fig. 19. The incidence of syphilis in the Russian Federation in 2011–2018

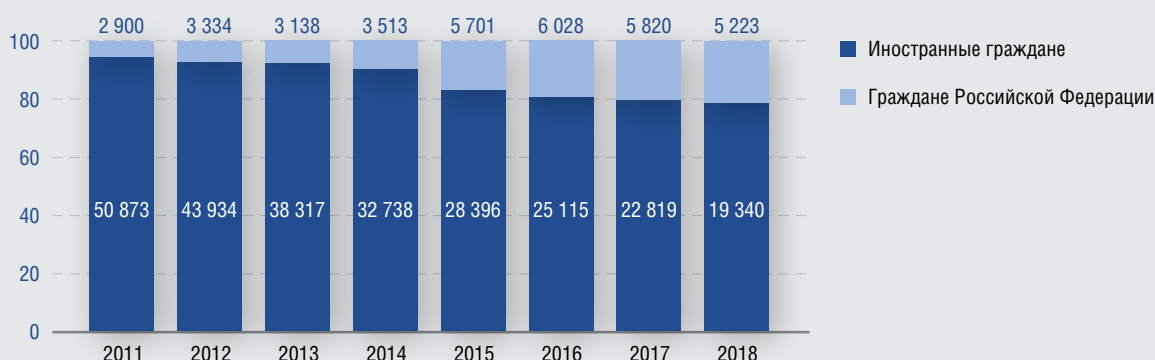


Рис. 20. Число случаев сифилиса, выявленных среди граждан Российской Федерации и иностранных граждан, 2011–2018 гг.
Fig. 20. The number of cases of syphilis registered among Russian citizens and non-citizens in 2011–2018

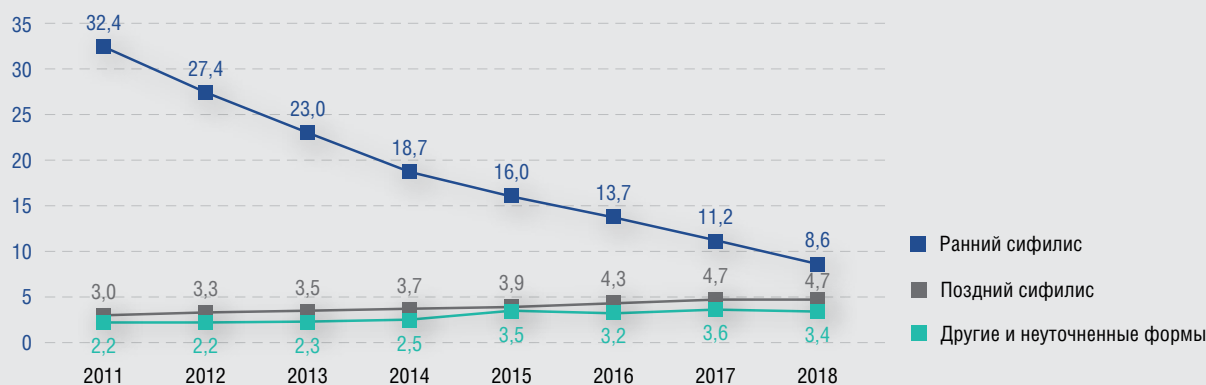


Рис. 21. Заболеваемость различными формами сифилиса в Российской Федерации, 2011–2018 гг.
Fig. 21. The incidence of early, late and unspecified syphilis in the Russian Federation in 2011–2018

сифилиса в 2018 году зарегистрирована на уровне 3,4 на 100 тысяч населения, что на 5,5 % ниже показателя 2017 года (рис. 21). Однако стабилизация заболеваемости поздними формами и снижение заболеваемости другими и неуточненными формами сифилиса преимущественно обусловлены снижением в 2018 году числа вновь выявленных случаев этих форм сифилиса среди иностранных граждан.

Всего в 2018 году среди детей в возрасте 0–14 лет было зарегистрировано 112 случаев сифилиса, в том числе 31 случай врожденного сифилиса и 81 случай — приобретенного. В этой возрастной группе прослеживается устойчивая динамика снижения заболеваемости, которое за период с 2006 по 2018 год стало десятикратным: заболеваемость составляла 4,4

на 100 тысяч детского населения в 2006 году и 0,43 — в 2018 году (рис. 22).

Среди детей данной возрастной группы преобладает бытовой путь заражения приобретенным сифилисом (66 из 81 случая в 2018 году). Половой путь заражения сифилисом был зарегистрирован у 10 детей, у 5 детей путь заражения уточнен не был (рис. 23).

Всего в 2018 году было выявлено 32 случая врожденного сифилиса, из них 31 — среди детей в возрасте 0–14 лет и 1 случай — среди детей в возрасте 15–17 лет. Заболеваемость врожденным сифилисом в 2018 году составила 0,12 на 100 тысяч детского населения, что на 20 % ниже показателя 2017 года (38 случаев среди детей 0–14 лет, 0,15 на 100 тысяч соответствующего населения).

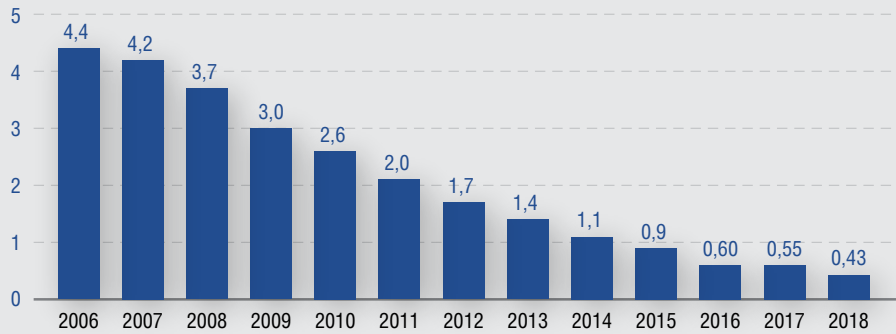


Рис. 22. Динамика заболеваемости сифилисом детей в возрасте 0–14 лет, 2006–2018 гг.
Fig. 22. The incidence of syphilis among children aged 0–14 years old in 2006–2018

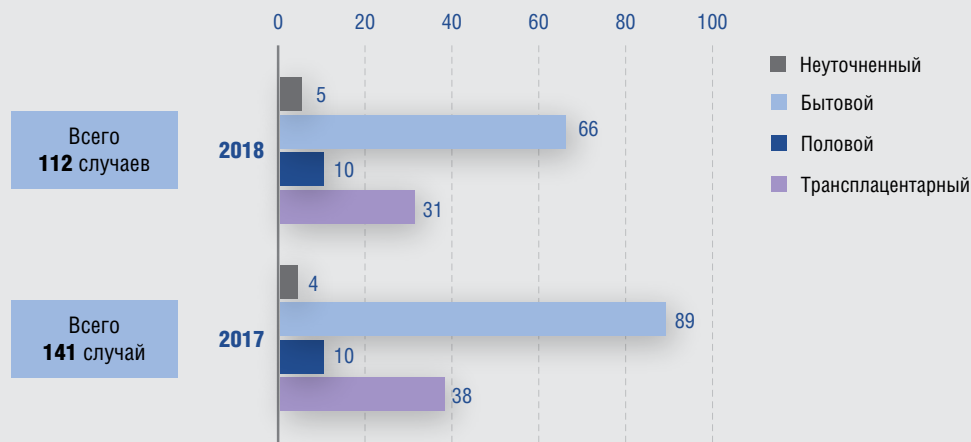


Рис. 23. Пути заражения сифилисом детей в возрасте 0–14 лет, 2017–2018 гг.
Fig. 23. Routes of infection by syphilis among children 0–14 years old in 2017–2018

Наибольшее число случаев врожденного сифилиса среди детей в возрасте 0–14 лет было выявлено в Центральном, Северо-Кавказском и Приволжском федеральных округах (по 7 случаев), показатели заболеваемости составили 0,12, 0,31 и 0,13 на 100 тысяч детского населения соответственно. В Сибирском федеральном округе было выявлено 4 случая врожденного сифилиса (показатель заболеваемости 0,12 на 100 тысяч соответствующего населения), в Дальневосточном и Южном федеральных округах — по 3 случая (показатели заболеваемости 0,26 и 0,11 соответственно). В Северо-Западном и Уральском округах случаев заболеваний врожденным сифилисом в 2018 году зарегистрировано не было (табл. 3).

Заболеваемость сифилисом среди детей в возрасте 15–17 лет также продолжает снижаться. Всего в 2018 году в этой группе населения было зарегистрировано 135 случаев сифилиса, из них 1 случай врожденного сифилиса. Показатель заболеваемости составил 3,2 на 100 тысяч соответствующего населения. За период 2006–2018 гг. достигнуто снижение заболеваемости в 17 раз (с 53,9 на 100 тысяч соответствующего населения в 2006 году) (рис. 24).

В данной возрастной группе преобладает половой путь заражения приобретенными формами сифилиса. Так, в 2018 году половым путем заразились 124

из 134 детей, 6 детей были заражены бытовым путем, а у 4 детей путь заражения установлен не был (рис. 25).

В 2018 году заболеваемость трихомонозом зарегистрирована на уровне 42,8 на 100 тысяч населения, заболеваемость хламидийными инфекциями — на уровне 27,7, аногенитальными вирусными бородавками — 18,8, аногенитальной герпетической вирусной инфекцией — 11,4, гонококковой инфекцией — 8,7 на 100 тысяч населения (рис. 25).

За период с 2011 по 2018 г. заболеваемость гонококковой инфекцией имела наибольший процент снижения — 77 %. Заболеваемость трихомонозом за тот же период сократилась на 62 %, хламидийными инфекциями — на 58 %. Заболеваемость сифилисом, как было указано выше, снизилась на 56 % за рассматриваемый период. Наименьшие темпы снижения заболеваемости отмечены для вирусных инфекций, передаваемых половым путем: заболеваемость аногенитальной герпетической инфекцией снизилась на 38 %, аногенитальными венерическими бородавками — на 36 %.

За восьмилетний период зафиксированы изменения в структуре и ранговом распределении показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. В результате наиболее интенсивной динамики снижения заболеваемости гонококковая инфекция с третьего рангового места опустилась на последнее,

Таблица 3. Заболеваемость врожденным сифилисом в Российской Федерации, 2017–2018 гг.
Table 3. The incidence of congenital syphilis in federal districts of the Russian Federation, 2017–2018

	Заболеваемость врожденным сифилисом детей 0–14 лет			
	2017 г.		2018 г.	
	абсолютное число	на 100 тысяч детского населения	абсолютное число	на 100 тысяч детского населения
Российская Федерация	38	0,15	31	0,12
Центральный ФО	9	0,15	7	0,12
Северо-Западный ФО	3	0,14	0	0,0
Южный ФО	2	0,07	3	0,11
Северо-Кавказский ФО	6	0,31	7	0,31
Приволжский ФО	12	0,23	7	0,13
Уральский ФО	2	0,09	0	0,0
Сибирский ФО	4	0,11	4	0,12
Дальневосточный ФО	0	0,0	3	0,26



Рис. 24. Динамика заболеваемости сифилисом детей в возрасте 15–17 лет, 2006–2018 гг.
Fig. 24. The incidence of syphilis among children 15–17 years old in the Russian Federation in 2006–2018

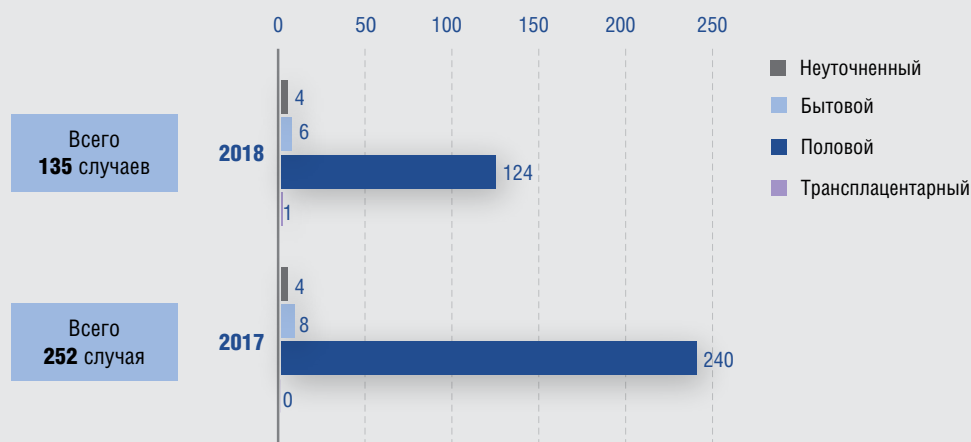
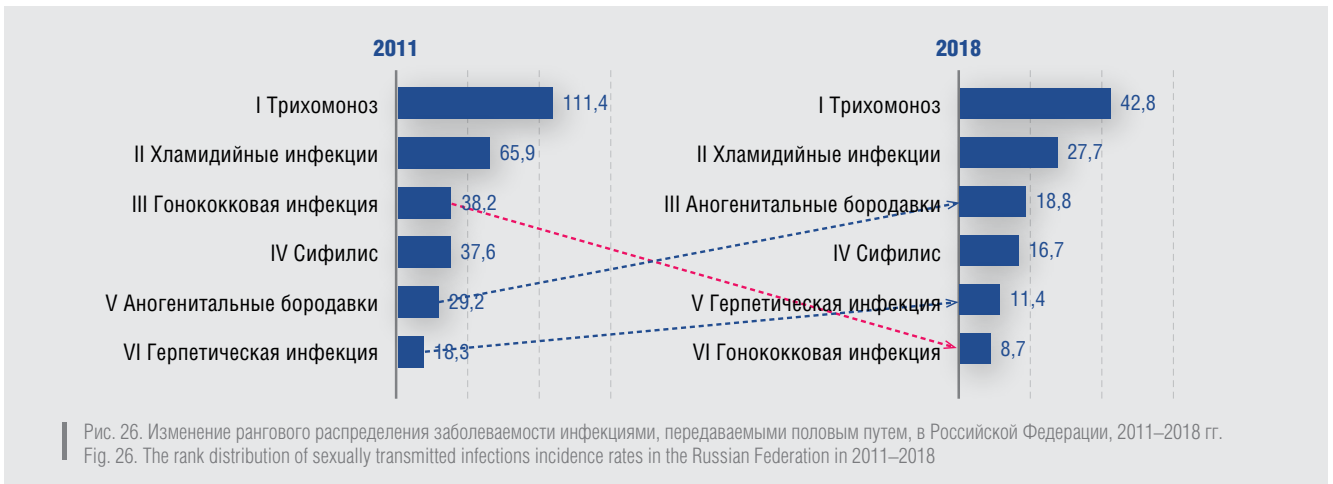


Рис. 25. Пути заражения сифилисом у детей в возрасте 15–17 лет, 2017–2018 гг.
Fig. 25. Routes of infection by syphilis among children 15–17 years old in 2017–2018

а показатели заболеваемости вирусными инфекциями, передаваемыми половым путем, перешли на более высокие ранговые позиции. На первом и втором

местах по показателям заболеваемости по-прежнему остаются трихомоноз и хламидийные инфекции соответственно (рис. 26).



Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки

В рамках федерального государственного статистического наблюдения производится сбор информации о числе зарегистрированных среди населения случаев заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу, а также о числе случаев атопическим дерматитом (L20), контактным дерматитом (L23–25), другими дерматитами (экзема) (L30), псориазом (L40), дискоидной красной волчанкой (L93.0) и локализованной склеродермией (L94.0). В этой статье будет рассмотрена динамика распространенности и заболеваемости населения Российской Федерации болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по классу, а кроме того — атопическим дерматитом и псориазом.

В 2018 году в Российской Федерации всего было зарегистрировано 2 724 384 случая болезней кожи и подкожной клетчатки, из них 2 020 882 — с впервые в жизни установленным диагнозом. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди всего населения страны составила 5672, заболеваемость — 4027 на 100 тысяч населения (рис. 27).

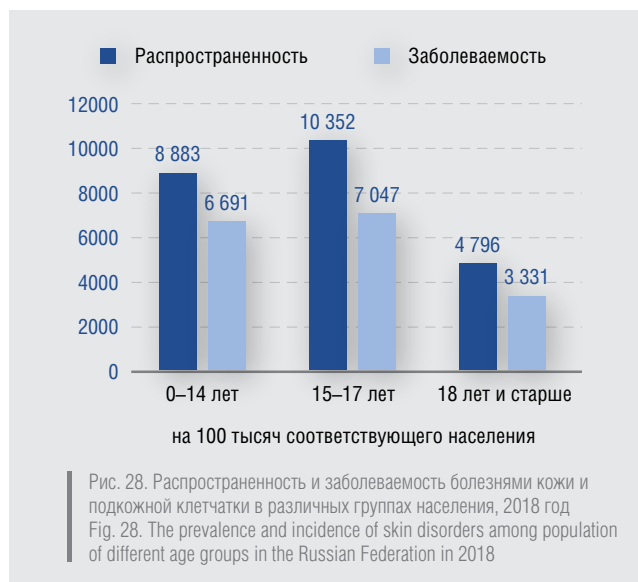
Несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации, оба показателя остаются на высоком уровне. На протяжении 2011–2014 гг. наблюдались колебания

показателей, а с 2015 года в Российской Федерации регистрируется снижение как распространенности, так и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, причем показатель заболеваемости снизился в большей степени (на 14,5 %), чем показатель распространенности (на 8,8 %). Возможно, что такая динамика дает основания предполагать рост повторной обращаемости пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки.

По-прежнему наиболее высокие относительные показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки отмечаются в детских возрастных группах. Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди детей 15–17 лет в 2018 году составила 10 352 на 100 тысяч соответствующего населения, среди детей 0–14 лет — 8883 на 100 тысяч соответствующего населения. Показатели заболеваемости находились на уровне 7047 и 6691 на 100 тысяч населения соответственно. Среди взрослого населения 18 лет и старше распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки в 2018 году была на уровне 4796, заболеваемость — 3331 на 100 тысяч соответствующего населения (рис. 28).

Процент снижения как распространенности, так и заболеваемости за рассматриваемый период 2014–2018 гг. был также наибольшим в детских возрастных группах, при этом несколько выше — среди детей





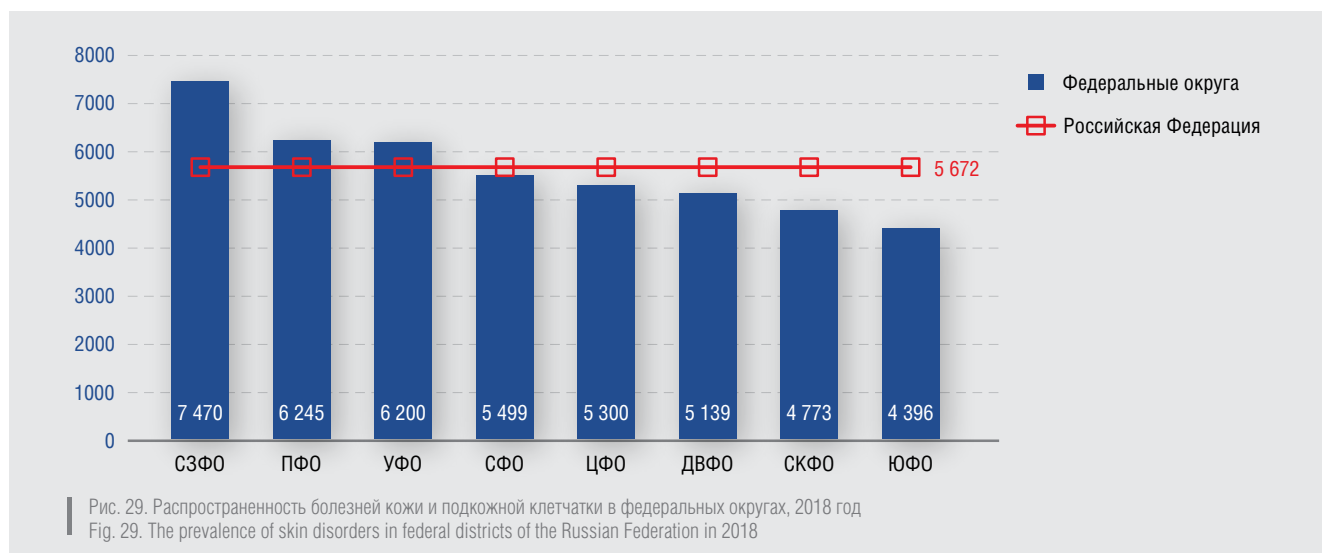
0–14 лет. Так, распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки среди детей 0–14 лет снизилась на 16 %, среди детей 15–17 лет — на 10 %, а заболевае-

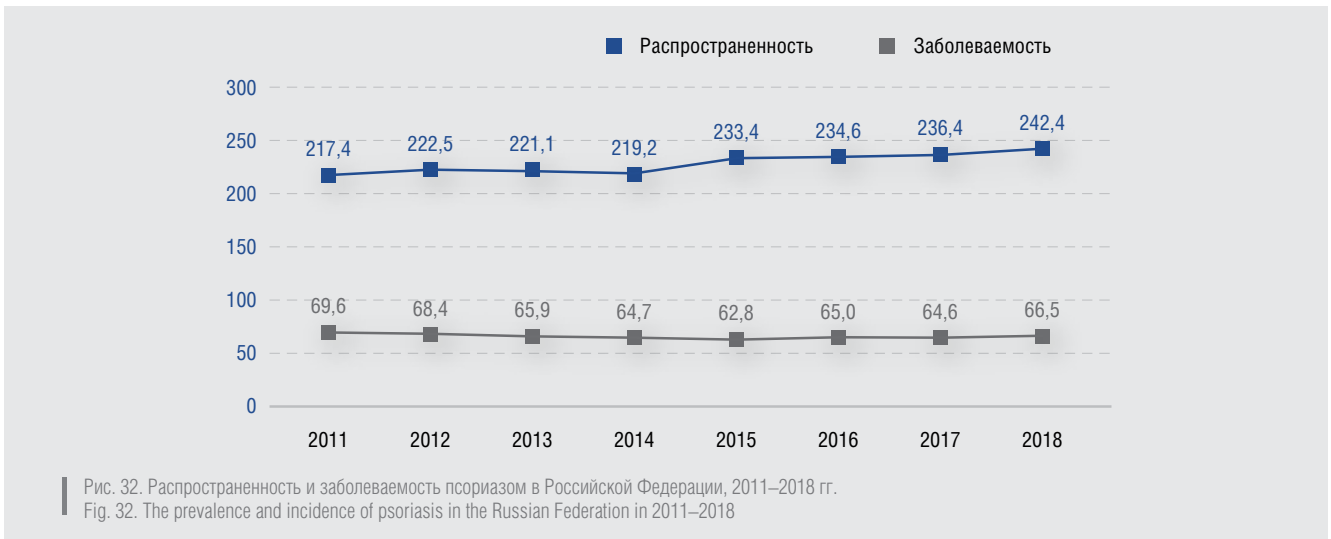
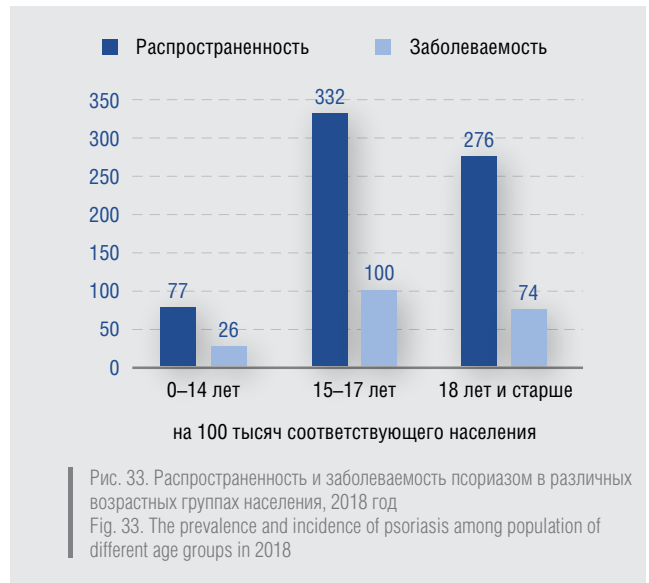
мость — на 23 и 18 % соответственно. Среди взрослого населения соответствующее снижение показателей составило 6 и 12 %.

По результатам сравнения данных по распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки в федеральных округах можно отметить, что в 2018 году показатели распространенности выше среднероссийского были зарегистрированы в Северо-Западном (7470), Приволжском (6245) и Уральском (6200) федеральных округах. Наименьшие же показатели распространенности болезней кожи и подкожной клетчатки в 2018 году зарегистрированы в Южном федеральном округе (4396) (рис. 29).

В 2018 году распространенность атопического дерматита среди всего населения Российской Федерации была равна 426,3, заболеваемость — 188,2 на 100 тысяч населения. За период с 2011 года отслеживается снижение как распространенности, так и заболеваемости атопическим дерматитом на 6,7 и 22 % соответственно (рис. 30).

Показатели распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом обратно пропорциональны возрасту: высокие показатели распространенности и заболеваемости характерны для младших возрастных





групп, более низкие — для старших. В 2018 году распространенность атопического дерматита среди детей в возрасте 0–14 лет составила 1589, заболеваемость — 774 на 100 тысяч соответствующего населения. Среди детей в возрасте 15–17 лет распространенность атопического дерматита была равна 1134, заболеваемость — 374 на 100 тысяч соответствующего населения (рис. 31).

Динамика эпидемиологических характеристик псориаза имеет иную направленность. В 2018 году распространенность псориаза среди всего населения составила 242,4, заболеваемость — 66,5 на 100 тысяч населения. За период 2011–2018 гг. зарегистрирован 11 % прирост распространенности псориаза. Что касается заболеваемости псориазом, то после снижения на протяжении периода 2011–2015 гг. с 69,6 до 62,8 на 100 тысяч населения отмечается ее некоторый прирост с 2016 года (рис. 32).

Из года в год наиболее высокие относительные показатели распространенности и заболеваемости псориазом регистрируются среди населения в возрасте 15–17 лет. В 2018 году в этой возрастной группе они составляли 332 и 100 на 100 тысяч соответствующего на-

селения, тогда как среди населения в возрасте 18 лет и старше они находились на уровне 276 и 74 на 100 тысяч взрослого населения, а среди детей в возрасте 0–14 лет — 77 и 26 на 100 тысяч детского населения соответственно (рис. 33).

Резюмируя вышесказанное, можно отметить:

1. В Российской Федерации регистрируется снижение числа врачей-дерматовенерологов, показателя обеспеченности населения и укомплектованности медицинских организаций врачами-дерматовенерологами. Одновременно наблюдается непропорционально большее сокращение числа специалистов, имеющих первую и вторую квалификационные категории, а также сохранение высокой доли специалистов, квалификационной категории не имеющих. Такая динамика может свидетельствовать не только об оттоке врачебных кадров из медицинских организаций государственной системы здравоохранения, но и об отсутствии мотивации у врачей, особенно молодых, к повышению своей квалификации.

2. На протяжении последних лет зарегистрировано снижение укомплектованности врачами-дерматовенерологами подразделений, оказывающих

медицинскую помощь в амбулаторных условиях, с 89 % в 2015 году до 85 % в 2018 году. На 2018 год этот показатель превышает целевой показатель, установленный паспортом национального проекта «Здравоохранение» (80 %). Тем не менее целевые уровни укомплектованности врачебных должностей в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, установленные данным документом, составляют 86 % в 2021 году и 90 % — в 2024 году [5].

3. В Российской Федерации продолжается сокращение коечного фонда круглосуточных стационаров. Отмечается интенсификация таких показателей, как средняя длительность пребывания больного на койке и оборот койки. Однако на протяжении последних четырех лет отсутствует динамика прироста показателя работы дерматовенерологической койки круглосуточных стационаров, который остается на уровне несколько ниже целевого.

4. Продолжается работа по внедрению стационар-замещающих технологий при оказании медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». Несмотря на увеличение объемов медицинской помощи, оказываемой в условиях дневных стационаров, работа койки дневных стационаров дерматовенерологического профиля остается недостаточной. Можно отметить необ-

ходимость поиска путей интенсификации работы койки и оптимизации размеров коечного фонда дневных стационаров в соответствии с потребностями населения в медицинской помощи.

5. В 2018 году продолжается снижение заболеваемости населения Российской Федерации всеми инфекциями, передаваемыми половым путем.

6. Отмечается устойчивая тенденция снижения заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в том числе, врожденными и приобретенными формами сифилиса, среди детского населения 0–17 лет. Работа по профилактике заболеваний сифилисом и другими инфекциями, передаваемыми половым путем, среди детей должна проводиться с учетом преобладающих в различных группах детского населения путей заражения.

7. Сохраняются высокие показатели выявления сифилиса среди иностранных граждан.

8. Распространенность и заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации остаются на высоком уровне. Отмечаются высокие показатели распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки, и в частности псориазом, среди детского населения в возрасте 15–17 лет. ■

Литература/References

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи за 2011–2018 гг. Статистические материалы. [Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. Incidence of sexually transmitted infections, infectious skin diseases and skin disorders in 2011–2018. Statistical data. (In Russ.)]

2. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость. 2002–2010 гг. Статистические материалы. [Resources and activities of dermatovenereologic institutions. Morbidity in 2006–2010. Statistical data. (In Russ.)]

3. Формы федерального статистического наблюдения № 9 «Сведения о заболеваниях инфекциями, передаваемыми половым путем, и заразными кожными болезнями» за 2011–2018 годы. [Forms of Federal

Statistical Observation No. 9 "Information on the Incidence of Sexually Transmitted Diseases and Infectious Skin Diseases" for 2011–2018. (In Russ.)]

4. Формы федерального статистического наблюдения № 34 «Сведения о больных заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, и заразными кожными заболеваниями» за 2011–2018 годы. [Forms of Federal Statistical Observation No. 34 "Information on Patients with Sexually Transmitted Diseases and Infectious Skin Diseases" for 2011–2018. (In Russ.)]

5. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16). [The Passport of the national project "Healthcare Service" (approved by Presidium of the Council for strategic development and national projects, protocol No. 16 of 24.12.2018. (In Russ.)]

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Елена Витальевна Богданова* — к.м.н., старший научный сотрудник научно-организационного отдела Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Elena V. Bogdanova* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific-Organizational Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: bogdanova@cnikvi.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-24-30>

Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом

Карамова А. Э., Альбанова В. И.*, Мончаковская Е. С.

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

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, характеризующаяся образованием пузырей и/или эрозий в ответ на незначительное механическое воздействие. В настоящее время этиопатогенетические методы лечения заболевания находятся на разных этапах клинических исследований, поэтому наружная терапия, включающая уход за пораженной и непораженной кожей, остается основным методом лечения. Цель терапии заключается в сокращении сроков заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи и повышении качества жизни больных. В обзоре представлены клинические рекомендации по ведению больных ВБЭ, разработанные разными группами экспертов, которыми изложены методы лечения больных ВБЭ, основные принципы наружной терапии, купирования субъективных ощущений, и особые ситуации, которые могут встречаться при данной патологии.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, эрозии, язвы, неадгезивные повязки, перевязочные средства, раневые покрытия, уход за кожей, плоскоклеточный рак кожи

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

Для цитирования: Карамова А. Э., Альбанова В. И., Мончаковская Е. С. Принципы ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):24–30.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-24-30>

Management of patients with congenital epidermolysis bullosa

Arfenya E. Karamova, Vera I. Albanova*, Ekaterina S. Monchakovskaya

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

Congenital epidermolysis bullosa (EB) is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary skin diseases characterized by the formation of blisters and/or erosions in response to minimal trauma. Etiopathogenetic methods for treating the disease are undergoing various stages of clinical research; therefore, external therapy implying caring for affected and non-affected skin remains to be the main treatment method. Such a therapy aims to reduce the healing period of erosive and ulcerative skin defects, thus improving the overall quality of patients' life. This review sets out to provide clinical recommendations for the management of EB patients developed by different groups of experts, which generalize methods for treating EB patients, main principles of external therapy and relieving subjective sensations, as well as to describe specific situations entailing this pathology.

Keywords: congenital epidermolysis bullosa, erosions, ulcers, non-adhesive dressings, dressings, wound dressings, skin care, squamous skin cancer

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

For citation: Karamova A. E., Albanova V. I., Monchakovskaya E. S. Management of patients with congenital epidermolysis bullosa. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):24–30. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-24-30>

Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — гетерогенная группа генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями в генах структурных белков дермо-эпидермального соединения. ВБЭ характеризуется преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек, возникающим на фоне незначительной механической травмы [1].

В настоящее время выделены 4 основных типа ВБЭ (простой, пограничный, дистрофический и синдром Киндлер) и около 30 клинических подтипов [2]. Наблюдается широкая вариабельность клинических проявлений: от единичных пузырей/эрозий, ограниченных кожей кистей и стоп, до распространенных, длительно не заживающих эрозий и язв, локализующихся по всему кожному покрову, с вовлечением слизистых оболочек [1].

Такие клинические подтипы, как, например, тяжелый генерализованный рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз (РДБЭтг) или тяжелый генерализованный пограничный буллезный эпидермолиз (ПГРтг), сопровождаются распространенным поражением кожного покрова и наличием множественных эрозивно-язвенных дефектов [3]. Постоянное образование эрозий/язв приводит к прогрессирующему рубцеванию, образованию контрактур суставов и псевдосиндактилий [4], что требует регулярного проведения перевязок, ухода за непораженной кожей и коррекции сопутствующей патологии и осложнений.

Поскольку ВБЭ является хроническим неизлечимым заболеванием, приводящим к инвалидизации больных с раннего детского возраста и выраженному снижению качества жизни, в настоящее время проводятся клинические исследования по разработке этиопатогенетических методов лечения с применением различных клеточных культур [5], белковой [6] и генной терапии [7, 8]. Однако, несмотря на успешные промежуточные результаты проведенных исследований, данные методы терапии пока не применимы в широкой медицинской практике ввиду своей высокой стоимости [9] и возможного развития серьезных нежелательных явлений.

Учитывая вышесказанное, основным методом лечения больных ВБЭ является рациональная наружная терапия, включающая грамотный выбор перевязочных средств, уход за непораженной кожей и минимизирование осложнений.

Клинические рекомендации по ведению больных ВБЭ

В 2012 году в *Journal of the American Academy of Dermatology* впервые было опубликовано «A Consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa» (Руководство по принципам ухода за ранами у больных ВБЭ; далее Руководство) [10], разработанный группой экспертов в области дерматологии, микробиологии, инфекционных болезней, трансплантологии. В том же году на портале *Wounds International* были опубликованы Клинические рекомендации Международного консенсуса «Уход за кожей и ранами у больных врожденным буллезным эпидермолизом» (КРМК) [11], которые затем были переизданы в 2017 году [12]. Клинические рекомендации Международного консенсуса подготовлены группой экспертов в области ВБЭ, преимущественно из Великобритании и других стран Европы. В 2016 году

Российским обществом дерматовенерологов и косметологов была впервые предпринята попытка создать клинические рекомендации по ведению больных ВБЭ.

Факторы, препятствующие нормальному заживлению

Оба руководства освещают факторы, способствующие стимуляции заживления при уходе за пораженной кожей при ВБЭ. У пациентов с тяжелыми подтипами ВБЭ развивается железодефицитная анемия (ЖДА) в связи с наличием генерализованных и множественных эрозивно-язвенных дефектов с обильной геморрагической экссудацией, нутритивной недостаточностью вследствие поражения слизистой оболочки полости рта, болезненностью при приеме пищи и сниженной абсорбции железа в кишечнике [13]. Нутритивная недостаточность, возникающая также по причине эрозивных дефектов полости рта и усугубляющаяся наличием микростомии, адентии, стеноза пищевода и, как следствие, дисфагии, приводит к нарушению заживления [14].

Эксперты как в Руководстве, так и в КРМК акцентируют внимание на нутритивной поддержке и коррекции ЖДА. Кроме того, в Руководстве рекомендуют контролировать уровень альбумина, так как доказано, что снижение до 2,0–3,0 г/дл ассоциировано с замедленным заживлением [10, 15, 16]. Для поддержания нормального заживления уровень гемоглобина не должен быть ниже 80 г/л.

Особенности ухода за больными ВБЭ разного возраста

Согласно Руководству, необходимо учитывать возраст пациентов. Новорожденные и дети с ВБЭ подвержены большему травмированию, чем взрослые, поэтому при выборе перевязочных средств для создания амортизации рекомендуют применять губчатые повязки. Помимо этого, эксперты рекомендуют удалять пояс у подгузников и избегать использования очищающих салфеток при проведении туалета наружных половых органов, поскольку они вызывают дополнительное трение.

В КРМК создан специальный раздел по ведению новорожденных с ВБЭ с подробным описанием особенностей ухода и лечения. Имеются указания по предотвращению возникновения пузырей, купированию болевого синдрома, способу переноски новорожденных, ухода за пупочной ранкой и областью применения подгузников, купанию и ванным процедурам, взятию образцов крови.

Особенности бытовых условий

В отличие от КРМК, в Руководстве выделен пункт, касающийся повседневной активности и бытовых условий, которые тоже должны быть адаптированы для больных ВБЭ. Например, такие рутинные процедуры, как прием ванны, прогулки пешком или поездки на велосипеде, вызывают значительные затруднения у пациентов с ВБЭ. В связи с этим пациентами должны использоваться специализированная обувь, инвалидные коляски, матрасы для сна и прочие предметы быта.

Учитывая сложности, возникающие с повседневной активностью, больные подвержены социальной дезадаптации и тревожно-депрессивному расстройству, в связи с чем им требуется наблюдение у психотерапевта или психолога и назначение психотерапии [17].

Обучение врачей, пациентов, родственников и лиц, обеспечивающих уход

В Руководстве уделяется внимание обучению медицинского персонала. Ввиду орфанного статуса заболевания и с целью повышения качества знаний в области ВБЭ следует проводить обучение среднего и высшего медицинского персонала. По мнению экспертов, необходимо создание специализированных центров ВБЭ и междисциплинарных команд врачей для улучшения качества оказания медицинской помощи, поскольку у пациентов с тяжелыми клиническими подтипами ВБЭ имеется мультиорганный характер поражения [2].

Для повышения приверженности лечению пациентам, их родственникам и лицам, обеспечивающим уход, также необходимо проходить обучение по наружной терапии и уходу при ВБЭ.

Несмотря на постоянно обновляющуюся базу научных знаний о ВБЭ и значительный клинический опыт врачей, занимающихся лечением больных ВБЭ, оба документа указывают на необходимость прислушиваться к самим пациентам, их предпочтениям в лечении эрозивно-язвенных дефектов и выборе перевязочных средств, даже если это противоречит рекомендациям врачей.

Купирование боли

Обе группы экспертов рекомендуют применение лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при болевом синдроме низкой интенсивности. В случае выраженной боли при проведении перевязок предпочтительно назначать анксиолитики и опиоидные анальгетики. Согласно Руководству, для адекватного обезболевания перед проведением перевязок пациентам требуется применение обезболивающих препаратов кратковременного или длительного действия. Желательно применять анальгетики за 30 или 60 мин до перевязок. Время приема анальгетиков зависит длительности действия.

При нейропатической боли применяют противосепптические препараты (габапентин, прегабалин и др.) и трициклические антидепрессанты. В КРМК в данном случае отдают предпочтение амитриптилину. Однако в Руководстве указано, что большую эффективность проявляют нортриптилин и дезипрамин. Кроме того, в Руководстве в качестве наружной терапии эрозий/язв, сопровождающихся болевыми ощущениями, рекомендуется применение повязок с содержанием анальгетиков.

Шкалы боли

Для оценки выраженности боли и последующего назначения рациональной терапии болевого синдрома показано использование визуальных аналоговых шкал для взрослых и модифицированной шкалы для детей.

Немедикаментозное лечение боли

Из немедикаментозной терапии боли обе группы экспертов предлагают использование охлаждающих пакетов, музыкотерапию и вспомогательную психотерапию.

Купирование зуда

Зуд при ВБЭ чаще всего возникает у пациентов вследствие перегревания, применения повязок, топических лекарственных препаратов или смягчающих/увлажняющих кремов и мазей, содержащих сенсиби-

лизирующие вещества [18]. В то же время зуд ассоциирован с процессом заживления эрозий и язв [19]. Типичной локализацией зуда являются очаги рубцовой атрофии вследствие избыточной сухости [18].

В КРМК из топических средств разрешается применять эмульсии и средства, содержащие ментол. С осторожностью возможно применение влажно-высыхающих повязок. Прием ванны предпочтительнее проводить с маслом для ванны или душа. При упорном и выраженном зуде назначают топические кортикостероидные препараты.

Согласно Руководству, препараты для лечения зуда назначают в зависимости от времени возникновения зуда. В дневное время назначают H_1 -блокаторы антигистаминных рецепторов (цетиризин или лоратадин), предпочтительнее в жидкой форме по причине более быстрой абсорбции. Возможно совместное применение с кетотифеном для усиления терапевтического эффекта. В КРМК в показаниях к лечению зуда системные антигистаминные препараты отсутствуют, так как механизм развития зуда при ВБЭ эксперты не связывают с избыточной продукцией гистамина.

Согласно Руководству, в ночное время рекомендуется назначать анксиолитики (гидроксизин), которые обладают седативным и антигистаминным действием. Дополнительно возможен прием трициклических антидепрессантов в дозах, обладающих антидепрессивным эффектом.

При зуде, который не купируется антигистаминными препаратами, назначают противорвотные препараты (ондансетрон), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), противосепптические препараты (габапентин) и иммунодепрессанты (циклоспорин).

Немедикаментозное лечение зуда

В КРМК и Руководстве рекомендуют исключить использование парфюмированной продукции на кожу и прибегать к методам поддерживающей психотерапии. В КРМК также не рекомендуется использовать для стирки средства для чувствительной кожи и ношение изделий из шерсти.

Основные принципы ухода за пораженной кожей

Пузыри, возникающие при ВБЭ, не имеют тенденции к самоограничению, поэтому их необходимо вовремя выявлять и проводить опорожнение. Эксперты КРМК рекомендуют создать 2 отверстия для удаления жидкости, в Руководстве же разрешается вскрывать пузырь в нескольких местах. После вскрытия крышки пузыря настоятельно не рекомендуется удалять, поскольку без нее заживление будет проходить значительно медленнее. В КРМК подробно описан алгоритм действий при вскрытии пузыря, включая инструмент, которым следует вскрывать крышку, перевязочное средство, с помощью которого удаляется содержимое.

Наружная терапия эрозивно-язвенных дефектов

Основным методом в наружной терапии ВБЭ являются перевязки. Для применения у больных ВБЭ перевязочные средства в первую очередь должны обладать атравматичностью. Все перевязочные средства можно разделить на первичные, или контактные (непосредственно прилегающие к ране), и вторичные (фиксирующие и закрепляющие на ране первичные) [20]. Между первичными и вторичными нередко используют промежуточные (накладываемые поверх первичных с целью абсорбции экссудата или защиты от дополни-

тельной травматизации). Первичные и промежуточные повязки соответствуют размерам дефекта или немного выходят за его пределы в соответствии с инструкцией. Вторичные всегда превышают размеры дефекта и накладываются в виде повязок, бинтов или плотно прилегающих рукавов на конечности. Вторичные повязки могут состоять из марли или другого сорбционного материала. Фиксацию первичных и промежуточных (вторичных) повязок к коже категорически запрещается осуществлять с помощью адгезивного пластыря. Вместо него используют фиксирующие повязки пластырного типа с силиконовым адгезивом.

Критерии выбора перевязочных средств

В соответствии с КРКМ и Руководством выбор перевязочных средств зависит от локализации дефекта кожи, степени и характера экссудата, характера субъективных ощущений. В дополнение к вышеперечисленным критериям эксперты КРКМ рекомендуют назначать перевязочные средства в зависимости от типа ВБЭ, так как клиническая картина заболевания отличается многообразием. Определенные клинические особенности могут потребовать индивидуального подхода в подборе перевязочных средств. В КРКМ данный раздел отличается подробным разбором ассортимента перевязочных средств, применяемых для лечения больных с различными типами ВБЭ. Информация представлена в виде таблиц, что позволяет легко ориентироваться в материале. В таблицах указаны показания и противопоказания к применению повязок в соответствии с инструкцией производителя. Для ряда повязок имеются комментарии рабочей группы. Материал по применению перевязочных средств в Руководстве, также представленный в виде таблиц, классифицирован в зависимости от количества экссудата, наличия вторичной инфекции и субъективных ощущений. В отличие от КРКМ, в таблицах указаны вторичные повязки, которые больше соответствуют той или иной ситуации.

В 2007 году R. G. Azizkhan и соавт. опубликовали результаты ведения больных ВБЭ в интраоперационном периоде. До операции пациентам осуществлялся комбинированный эндотрахеальный наркоз. Для снижения риска травматизации кожи при внутривенном введении препаратов катетер фиксировали пластырями с силиконовым адгезивом. Под края маски для наркоза поместили губчатые повязки с силиконовым адгезивом. Для измерения артериального давления под манжету и под рукава халата на кожу плеча применяли аналогичные губчатые повязки с силиконовым адгезивом [21]. В 2006 году проводилось наблюдение новорожденной с РДБЭ, которой безуспешно проводили перевязки с марлевыми бинтами, пропитанными вазелином. В результате перевязок у больной наблюдалась практически полная отслойка эпидермиса в области стоп, в связи с чем терапию начали проводить атравматичными сетчатыми раневыми повязками на полимерной основе с силиконовым адгезивом. В качестве вторичных повязок применяли губчатые повязки с силиконовым адгезивом. В результате лечения наблюдалась практически полная эпителизация эрозивных дефектов [22].

Применение различных видов атравматичных перевязочных средств (липидоколлоидных, губчатых и сетчатых с силиконовым адгезивом, гидроколлоидных) у больных ВБЭ продемонстрировало ускорение эпителизации эрозий/язв, уменьшение мацерации ткани, окружающей дефекты кожи [23].

Лечение инфицированных эрозий/язв

При подозрении на наличие вторичной инфекции в области эрозий/язв исследователи предлагают использовать алгоритмы NERDS (Non healing wound — длительно не заживающая рана; presence of inflammation Exudate — воспалительный экссудат; friable or Red granulation tissue — грануляции; tissue Debris — некротическая ткань, and Smell — запах) и STONEES (Increased wound Size — увеличение размера раны; Increased local wound Temperature — повышенная локальная температура; Extension of the wound to bone — увеличение глубины раны; New wound breakdown — расхождение краев раны; Exudate/Edema/Erythema — экссудат/отек/эритема; Smell or odor — запах или зловонный запах). Соответствие 3 критериям NERDS свидетельствует о вторичной инфекции только в области эрозий/язв и требует назначения топических антибиотиков. Соответствие 3 критериям STONEES свидетельствует о распространении вторичной инфекции на кожу, окружающую эрозивно-язвенные дефекты, что требует назначения системной антибиотикотерапии. В обоих документах имеются указания по применению повязок с содержанием противомикробных средств.

Очищение эрозий/язв от некротической ткани

Для очищения эрозий/язв от некротических масс рабочая группа Руководства рекомендует применять нефизические методы, к которым относятся аутолитические гидрогелевые или кальциево-альгинатные повязки. Физические методы очищения ран от некротической ткани заключаются в использовании ультразвуковой кавитации гнойных полостей, фотодинамической терапии, высокоэнергетических и низкоэнергетических лазеров [24, 25]. Данные методы вызывают дополнительное раздражение кожи, что может отрицательно сказаться на процессе заживления. В обоих руководствах не рекомендуется применять хирургическую обработку ввиду выраженной травматичности кожных покровов. В КРКМ также выделены пункты с механическим удалением некротических тканей и биологическим методом (с применением личинок насекомых).

Гигиенические процедуры

Согласно Руководству и КРКМ, прием ванны предпочтительнее душа из-за меньшей травматичности. Целью принятия ванны, помимо гигиенических мероприятий, является облегчение удаления повязок с поверхности эрозий/язв. Следует иметь в виду, что в случаях тяжелого ВБЭ процедура принятия ванны или душа сопряжена с дополнительными болевыми ощущениями.

Существует мнение, что водные процедуры могут быть дополнительным источником вторичной инфекции, поэтому авторы руководств рекомендуют добавлять в воду дезинфицирующие растворы (разведенный гипохлорит кальция) или разведенную уксусную кислоту. Благодаря осмотическому эффекту рекомендуется добавление поваренной соли в ванну. В КРКМ добавляют, что моющее средство должно распределяться по коже рукой или мягкой губкой/рукавицей без нажима.

Особенности снятия повязок

По данному вопросу эксперты сходятся во мнении, что в случае прилипания повязки к ране ее следует смочить в течение 5–10 мин физиологическим раствором

или водой комнатной температуры. Эксперты КРМК в дополнение рекомендуют использование специальных средств на основе силикона для растворения адгезивных веществ, находящихся в составе повязок.

Особые ситуации

В КРМК учтены особые ситуации, которые требуют внимания со стороны клиницистов. К ним относятся уход за гастростомической и трахеостомической трубками, различные процедуры (ЭКГ, венепункция, использование маски для наркоза и др.), требующие осторожности в обращении с кожей больных ВБЭ.

Учитывая то, что наличие ВБЭ не исключает возможности развития педикулеза у больных, лечение должно быть начато незамедлительно. Наружную терапию предложено проводить лосьоном эмолентов с содержанием антимикробных средств.

Уход за больными ВБЭ в условиях ограниченного финансирования (КРКМ)

У больных ВБЭ с ограниченными финансовыми возможностями, с низкой осведомленностью о принципах лечения заболевания и ассортименте выбора перевязочных средств, возникают осложнения вследствие неадекватной проводимой наружной терапии. В случае отсутствия у пациентов неадгезивных перевязочных средств разрешается проведение частых перевязок с марлевыми бинтами в комбинации с эмолентами с высоким содержанием липидов, пищевой пленкой в комбинации с растворами антисептиков или топическими антимикробными препаратами (при вторичной инфекции) или папиросной бумагой.

Длительно не заживающие эрозивно-язвенные дефекты

В Руководстве для оценки скорости заживления хронических эрозивно-язвенных дефектов применяется алгоритм MEASURE (**M** — измерение максимальной длины и ширины под прямым углом по отношению друг к другу, **E** — характеристика экссудата (серозный, геморрагический, гнойный, смешанный) и его количество (отсутствует, скудный, умеренный, обильный), **A** — характеристика раневой поверхности (описание цвета раневой поверхности, наличие грануляций, описание их цвета), **SU** — выраженность болевого синдрома определяется с помощью визуальной аналоговой шкалы, **R** — повторное измерение площади и описание, **E** — описание краев и ткани, окружающей рану, наличие/отсутствие воспаления, мацерации, уплотнения). Впервые алгоритм был предложен на 9-й Ежегодной конференции Канадской Ассоциации по уходу за хроническими ранами различной этиологии [25]. Данный алгоритм применяется для выявления длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи, когда следует рассматривать назначение альтернативных методов лечения, таких как клеточная терапия с введением мезенхимальных стволовых клеток, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и методов генной терапии [26].

Выявление очагов плоскоклеточного рака кожи

Оба документа акцентируют внимание на проблеме плоскоклеточного рака кожи, который является

основной причиной смерти среди больных РДБЭтг, и необходимостью мониторинга эрозивно-язвенных дефектов кожи на предмет длительности их существования, наличия необычных субъективных ощущений, изъязвления или избыточных грануляций в области дефекта [27].

Уход за эрозивно-язвенными дефектами с грибковой инфекцией

Эрозивно-язвенные дефекты, осложненные грибковой инфекцией, чаще всего встречаются у пациентов ВБЭ в области очагов плоскоклеточного рака кожи. Основной рекомендацией по ведению данных больных является ограничение частоты перевязок, поскольку удаление старой и нанесение новой повязки вызывает дополнительную травматизацию и боль.

Паллиативная помощь

В разделе по паллиативной помощи перечисляются аспекты транспортировки больных, постампутационных мероприятий, обезболивания, использования инфузионных насосов, применения специализированных матрасов с перераспределением давления и общего ухода за больными.

Клинические рекомендации по ведению больных ВБЭ, разработанные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов

Клинические рекомендации РОДВК подробно описывают алгоритмы действий врача для диагностики и лечения ВБЭ. В рекомендациях РОДВК дополнительно выделены разделы по антисептическим растворам, которыми следует обрабатывать пузыри и эрозивно-язвенные дефекты, и лечению поражения слизистой оболочки полости рта. В Клинические рекомендации добавлены отечественные аналоги неадгезивных атравматичных перевязочных средств для удобства назначения и применения у больных ВБЭ на территории Российской Федерации.

Заключение

Основными целями терапии больных ВБЭ являются ускорение заживления и повышение качества жизни. Для достижения данной цели необходим рациональный подход в выборе перевязочных средств и коррекции сопутствующей патологии, препятствующей процессу заживления. Современные рекомендации по ведению больных ВБЭ, разработанные разными группами экспертов, не имеют противоречий и дополняют друг друга. В Руководстве материал сведен к описанию общих принципов лечения пациентов с ВБЭ. КРМК можно расценить как пошаговую инструкцию, в которой детально расписаны различные аспекты применения перевязочных средств, лечения боли и зуда и других особенностей данного заболевания. Клинические рекомендации РОДВК также подробно описывают детали ведения пациентов с ВБЭ, однако материалы в документе требуют актуализации. Таким образом, клинические рекомендации, приведенные в обзоре, позволяют врачу, впервые столкнувшемуся с данным заболеванием, успешно справиться с поставленными задачами. ■

Литература/References

1. Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:931–950.
2. Fine J. D., Bruckner-Tuderman L., Eady R. A. et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1103–1126.
3. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5–12.
4. Fine J. D., Johnson L. B., Weiner M. et al. Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986–2002. *J Hand Surg (British and European Volume).* 2005;30B:14–22.
5. Petrof G., Abdul-Wahab A., McGrath J. A. Cell Therapy in Dermatology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a015156.
6. Nyström A., Bruckner-Tuderman L., Kern J. S. Cell- and protein-based therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Methods Mol Biol.* 2013;961:425–440.
7. Georgiadis C., Syed F., Petrova A. et al. Lentiviral engineered fibroblasts expressing codon-optimized COL7A1 restore anchoring fibrils in RDEB. *J Invest Dermatol.* 2016;136:284–292.
8. Hirsch T., Rothoefl T., Teig N. et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551:327–332.
9. Carulli S., Contini R., De Rosa L., Pellegrini G., De Luca M. The long and winding road that leads to a cure for epidermolysis bullosa. *Regen Med.* 2013;8:467–481.
10. Pope E., Lara-Corrales I., Mellerio J. et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–917.
11. Denyer J., Pillay E. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. DEBRA, 2012.
12. Denyer J., Pillay E., Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International.* 2017.
13. Fine J. D., Mellerio J. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa, Part II: other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:387–402.
14. Haynes L. Clinical practice Guidelines for nutrition support in infants and children with epidermolysis bullosa (EB). UK: DEBRA; 2007.
15. Cianfarani F., Zambruno G., Castiglia D., Odorisio T. Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Pathol.* 2017;187:1445–1453.
16. Sindgikar V., Narasanagi B., Tejasvini V., Ragate A., Patel F. A. Effect of serum albumin in wound healing and its related complications in surgical patients. *Al Ameen J Med Sci.* 2017;10(2):132–135.
17. Moss K. Contact at the borderline: psychoanalytic psychotherapy with EB patients. *British Journal of Nursing.* 2008;17(7):449.
18. Snauwaert J. J. L., Yuen W. Y., Jonkman M. F., Moons P., Nauelaers G., Morren M. A. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2014;171:73–78.
19. Henderson J., Fuguson M., Terenghi G. The feeling of healing. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:223–224.
20. Harding K., Cutting K., Price P. The cost-effectiveness of wound management protocols of care. *British Journal of Nursing.* 2000;9(19): Tissue Viability Supplement: S6, S8, S10 passim.
21. Azizkhan R. G., Denyer J. E., Mellerio J. E. et al. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 11nd International Symposium on Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol.* 2007;46:801–808.
22. Denyer J. E. The Use of Atraumatic Wound Dressings in Epidermolysis Bullosa. 2006. http://old.ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/conference_abstracts/2006/posters/p172.pdf
23. Ly L., Su J. C. Dressings used in epidermolysis bullosa blister wounds: a review. *Journal of Wound Care.* 2008;17:482, 484–486, 488, passim.
24. Nesi-Reis V., Lera-Nonose D., Oyama J. et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2018;21:294–305.
25. Keast D. H., Bowering C. K., Evans A. W., Mackean G. L., Burrows C., D'Souza L. MEASURE: a proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen.* 2004;12(3 Suppl):1–17.
26. Vanden Oever M., Twaroski K., Osborn M. J. et al. Inside out: regenerative medicine for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Res.* 2018;83(1–2):318–324.
27. Mellerio J. E., Robertson S. J., Bernardis C. et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol.* 2016;174:56–67.

Информация об авторах

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующий отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вера Игоревна Альбанова* — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (925) 528-85-90; e-mail: albanova@rambler.ru

Екатерина Сергеевна Мончаковская — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 579-31-03

Information about the authors

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Vera I. Albanova* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (925) 528-85-90; e-mail: albanova@rambler.ru

Ekaterina S. Monchakovskaya — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (916) 579-31-03

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-31-39>

Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ в коже больных бляшечным псориазом

Пашкин А. Ю.¹, Жуков А. С.², Хайрутдинов В. Р.^{2*}, Белоусова И. Э.², Самцов А. В.², Гарабаджиу А. В.³

¹ 3-й военный госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации
192171, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 36

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
190013, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Московский просп., д. 26

В настоящее время установлено, что цитокины семейства IL-36 занимают значимое место в инициации и регуляции воспалительного процесса при псориазе.

Цель: изучение уровня экспрессии цитокинов IL-36γ в коже пациентов с бляшечным псориазом.

Материал и методы. Исследовали биоптаты кожи 31 пациента с бляшечным псориазом. Группу сравнения составили по 20 биоптатов кожи больных ограниченным нейродермитом, нуммулярной экземой, красным плоским лишаем, грибовидным микозом (бляшечная стадия). В качестве группы контроля изучали биоптаты кожи 10 здоровых человек. Проведено иммуногистохимическое исследование кожи с использованием anti-IL-36γ антител.

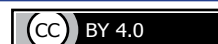
Результаты. Установлено увеличение относительной площади экспрессии IL-36γ в пораженной коже пациентов с бляшечным псориазом (7,4 %) по сравнению с непораженными участками (0,10 %) и группой контроля (0 %). Экспрессия IL-36γ в коже больных псориазом в прогрессирующем периоде (8,85 %) была в 1,42 раза выше, чем в стационарном периоде заболевания (6,2 %). Выявлена сильная прямая связь ($r = 0,71$) между уровнем экспрессии IL-36γ в пораженной коже и значением индекса PASI, умеренная прямая связь между уровнем экспрессии IL-36γ и толщиной эпидермиса ($r = 0,34$). В пораженной коже больных псориазом отмечалась выраженная экспрессия IL-36γ в верхних слоях эпидермиса, у пациентов группы сравнения (экзема, нейродермит, красный плоский лишай, грибовидный микоз) — слабая или умеренная, в непораженных участках кожи больных псориазом и здоровых людей — слабая или отсутствовала.

Выводы. Установлено, что экспрессия IL-36γ в коже пациентов с бляшечным псориазом значительно выше, чем при других заболеваниях кожи. Полученные данные позволяют рассматривать этот цитокин в качестве возможного диагностического маркера и использовать его при проведении дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: бляшечный псориаз, ограниченный нейродермит, красный плоский лишай, нуммулярная экзема, грибовидный микоз, интерлейкин-36γ

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

Для цитирования: Пашкин А. Ю., Жуков А. С., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В., Гарабаджиу А. В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36γ в коже больных бляшечным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):31–39. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-31-39>



Studying of the interleukin-36 γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis

Alexey Yu. Pashkin¹, Alexander S. Zhukov², Vladislav R. Khairutdinov^{2*}, Irena E. Belousova², Alexey V. Samtsov², Alexander V. Garabagiou³

¹The 3d Military Hospital, National Guard Forces

Tsimbalina str., 36, Saint Petersburg, 192171, Russian Federation

²S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation

Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University)

Moskovskiy prospect, 26, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

Currently, it has been established that the cytokines of the IL-36 family occupy a significant place in the initiation and regulation of the inflammatory process in psoriasis.

Objective: studying the expression level of IL-36 γ cytokines in the skin of patients with plaque psoriasis.

Material and methods. Skin biopsy specimens of 31 patients with plaque psoriasis were studied. The comparison group consisted of 20 biopsy samples of the skin of patients with lichen simplex, discoid eczema, lichen planus, mycosis fungoides (plaque stage). As a control group studied the skin biotates of 10 healthy people. An immunohistochemical study of the skin was carried out using anti-IL-36 γ antibodies.

Results. An increase in the relative expression area of IL-36 γ in the affected skin of patients with plaque psoriasis (7.4 %) was found, compared with the unaffected areas (0.10 %) and the control group (0 %).

The expression of IL-36 γ in the skin of patients with psoriasis in the progressive period (8.85 %) was 1.42 times higher than in the stationary period of the disease (6.2 %). A strong direct relationship was revealed ($r = 0.71$) between the level of IL-36 γ expression in the affected skin and the value of the PASI index, a moderate direct relationship between the level of IL-36 γ expression and epidermal thickness ($r = 0.34$). In the affected skin of psoriasis patients, expressed expression of IL-36 γ was observed in the upper layers of the epidermis, patients of the comparison group (discoid eczema, lichen simplex, lichen planus, mycosis fungoides) were weak or moderate, in the unaffected areas of the skin of patients with psoriasis and healthy people — weak or absent.

Findings. It was found that the expression of IL-36 γ in the skin of patients with plaque psoriasis is significantly higher than with other skin diseases. The data obtained allow us to consider this cytokine as a possible diagnostic marker and use it in the differential diagnosis.

Keywords: plaque psoriasis, lichen simplex, lichen planus, discoid eczema, mycosis fungoides, interleukin-36 γ

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

For citation: Pashkin A. Yu., Zhukov A. S., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V., Garabagiou A. V. Studying of the interleukin-36 γ expression level in the skin of patients with plaque psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):31–39. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-31-39>

■ Псориаз — хроническое мультифакториальное иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи. Воспаление в коже больных псориазом рассматривается как аутовоспалительный процесс, ведущую роль в котором играют Т-лимфоциты, дендритные клетки (ДК), кератиноциты и секретируемые ими провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1), IL-12, IL-17, IL-22 и IL-23 [1, 2]. В последнее время установлено, что цитокины семейства IL-36 также занимают значимое место в инициации и регуляции воспалительного процесса при псориазе [3].

Семейство цитокинов IL-36 включает три агониста: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ и антагонист рецептора IL-36R (IL-36Ra) [2, 4]. Агонисты, связываясь со специфическим рецептором IL-36R на поверхности иммунных клеток, инициируют их участие в воспалительном процессе посредством активации ядерных транскрипционных факторов, приводящих к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [2, 5, 6]. IL-36Ra конкурентно ингибирует связывание агонистов с IL-36R, блокируя внутриклеточные сигнальные пути [5, 7]. В норме экспрессия цитокинов семейства IL-36 в коже находится на низком уровне, их основным источником являются кератиноциты [8]. Также известно, что клетки Лангерганса, моноциты, макрофаги, ДК, различные субпопуляции Т-клеток могут секретировать IL-36 [4, 7, 9].

В большинстве случаев диагноз «псориаз» устанавливают на основании клинической картины, но нередко встречаются пациенты с нетипичными проявлениями заболевания. В таких случаях выполняют диагностическую биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием. Патоморфологические изменения при псориазе не имеют строгой специфичности для этого заболевания. Ряд гистологических признаков: равномерный акантоз, папилломатоз, паракератоз, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы, — встречается и при других дерматозах: красном плоском лишае (КПЛ), нейродермите, грибковидном микозе (ГМ), хронической экземе, что существенно затрудняет диагностику [10]. Имеются единичные исследования, в которых обнаружена экспрессия мРНК и белка IL-36 γ в коже больных псориазом, которая не определялась при других воспалительных заболеваниях, таких как атопический дерматит, экзема, КПЛ [11].

Определение уровня экспрессии цитокинов семейства интерлейкина-36 γ в коже больных псориазом может не только расширить наши представления об иммунном патогенезе заболевания, но и использоваться в прогностических целях, а также при проведении дифференциальной диагностики с другими дерматозами.

Цель исследования — изучение уровня экспрессии цитокинов IL-36 γ в коже пациентов с бляшечным псориазом.

Материал и методы

Группу исследования составил 31 пациент с бляшечным псориазом (мужчин 17 (54,8 %), женщин 14 (45,2 %), средний возраст $43,7 \pm 14,7$ года), из них прогрессирующий период заболевания у 16 человек (51,6 %), стационарный период у 15 (48,4 %). Степень тяжести псориаза оценивалась по индексу площади и тяжести псориаатических поражений (PASI) [12]. В группы сравнения были включены 20 больных ограниченным нейродермитом (мужчин 13 (65 %), женщин 7 (35 %),

средний возраст $32,5 \pm 11,4$ года), 20 — нуммулярной экземой (мужчин 9 (45 %), женщин 11 (55 %), средний возраст $45,1 \pm 17,6$ года), 20 — красным плоским лишаем (мужчин 10 (50 %), женщин 10 (50 %), средний возраст $29,5 \pm 15,2$ года), 20 — грибковидным микозом с бляшечной стадией (мужчин 14 (70 %), женщин 6 (30 %), средний возраст $52,5 \pm 8,9$ года). У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологическим методом исследования. В качестве группы контроля изучали биоптаты кожи 10 здоровых человек (мужчин 4 (40 %), женщин 6 (60 %), средний возраст $38,5 \pm 10,8$ года). Все исследуемые подписали «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство». Получено разрешение независимого этического комитета при ВМедА им. С. М. Кирова.

Объектами морфологического исследования были пораженные и непораженные участки кожи больных бляшечным псориазом, взятые методом инцизионной биопсии. Участки кожи контрольной группы были получены путем иссечения при пластических операциях. При формировании групп сравнения использовали архивный биопсийный материал клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии.

Применяли гистологический и непрямой иммуногистохимический методы исследования кожи. Из парафиновых блоков кожи готовили срезы толщиной 3 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления цитокинов IL-36 γ использовались специфические моноклональные античеловеческие антитела anti-IL-36 γ (Abcam, США, разведение 1:100, pH 6,0), полимерная система визуализации Envision (Dako, Дания) и хромоген диаминобензидин (Dako, Швеция). Патоморфологические изменения в коже изучали с помощью светового микроскопа «Olympus BX-46» (Olympus, Япония), оборудованного цифровой камерой «Olympus DP71», и программного обеспечения «CellA». Уровень экспрессии цитокина IL-36 γ оценивали в эпидермисе по следующим критериям: 0 — отсутствие экспрессии, 1 — слабый (выявляется 1 ряд IL-36 γ^+ -клеток), 2 — умеренный (2–3 ряда IL-36 γ^+ -клеток), 3 — выраженный (≥ 4 рядов IL-36 γ^+ -клеток). С целью определения площади окрашенных участков анализировали 3 поля зрения при увеличении $\times 200$ (размеры поля 720×530 мкм), выбранных с учетом наибольшего количества меченых клеток. Результаты оценивали с помощью программного обеспечения «ImageJ 1.48v (USA)». Для количественной оценки экспрессии цитокина IL-36 γ был использован показатель относительной площади экспрессии — отношение площади окрашенных IL-36 γ^+ участков к общей площади среза в поле зрения, выраженный в процентах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 10.0 for Windows (SPSS, Inc). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна — Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для выявления связи между количественными или качественными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При клиническом обследовании пациентов с бляшечным псориазом были получены следующие результаты: больные с легкой степенью ($PASI < 10$) составили 11 человек (35,5 %), средней ($10 \leq PASI < 20$) —

Таблица 1. Показатели толщины эпидермиса и площади экспрессии IL-36 γ в коже больных псориазом и здоровых людей
 Table 1. Indicators of the epidermis thickness and the expression area IL-36 γ in the skin of psoriasis patients and healthy people

Группа исследования	Толщина эпидермиса, мкм X [x _{0,25} ; x _{0,75}]	Относительная площадь экспрессии IL-36 γ , % X [x _{0,25} ; x _{0,75}]
Бляшечный псориаз (пораженный участок кожи) (n = 31)	448,5 [379,1; 543,4]	7,4 [5,6; 10,1]
- прогрессирующий период (n = 16)	511,4 [437,8; 558,15]	8,85 [4,4; 11,9]
- стационарный период (n = 15)	382,16 [308,9; 435,85]	6,2 [5,35; 7,25]
Непораженные участки кожи пациентов с бляшечным псориазом (n = 31)	70,8 [61,4; 87,4]	0,10 [0; 2,15]
Здоровые лица (n = 10)	81,3 [73,4; 86,6]	0 [0; 0,04]

Примечание: X — медиана, x_{0,25} — нижний квартиль, x_{0,75} — верхний квартиль.
 Note: X — median, x_{0,25} — lower quartile, x_{0,75} — upper quartile.

11 (35,5 %), тяжелой (PASI \geq 20) — 9 (29 %). Среднее значение PASI — 13,59 (\pm 7,25).

При гистологическом исследовании выявлено более выраженное увеличение толщины эпидермиса у больных псориазом в прогрессирующем периоде — 511,4 [437,8; 558,15] мкм по сравнению со стационарным периодом — 382,16 [308,9; 435,85] мкм (p < 0,05), и значительно выше по сравнению с непораженными участками кожи 70,8 [61,4; 87,4] и группой контроля — 81,3 [73,4; 86,6] мкм (p < 0,05) (табл. 1, рис. 2Г). Статистически значимых различий между толщиной эпи-

дермиса непораженных участков и группой контроля выявлено не было (p > 0,05).

При непрямом иммуногистохимическом исследовании пораженной кожи больных псориазом во всех исследуемых случаях выявлена экспрессия цитокинов IL-36 γ в клетках зернистого (при наличии) и шиповатого слоев эпидермиса. Секрети IL-36 γ в дерме не обнаружено (рис. 1). Установлено увеличение относительной площади экспрессии IL-36 γ в пораженной коже пациентов с бляшечным псориазом — 7,4 % по сравнению с непораженными участками — 0,10 % и группой

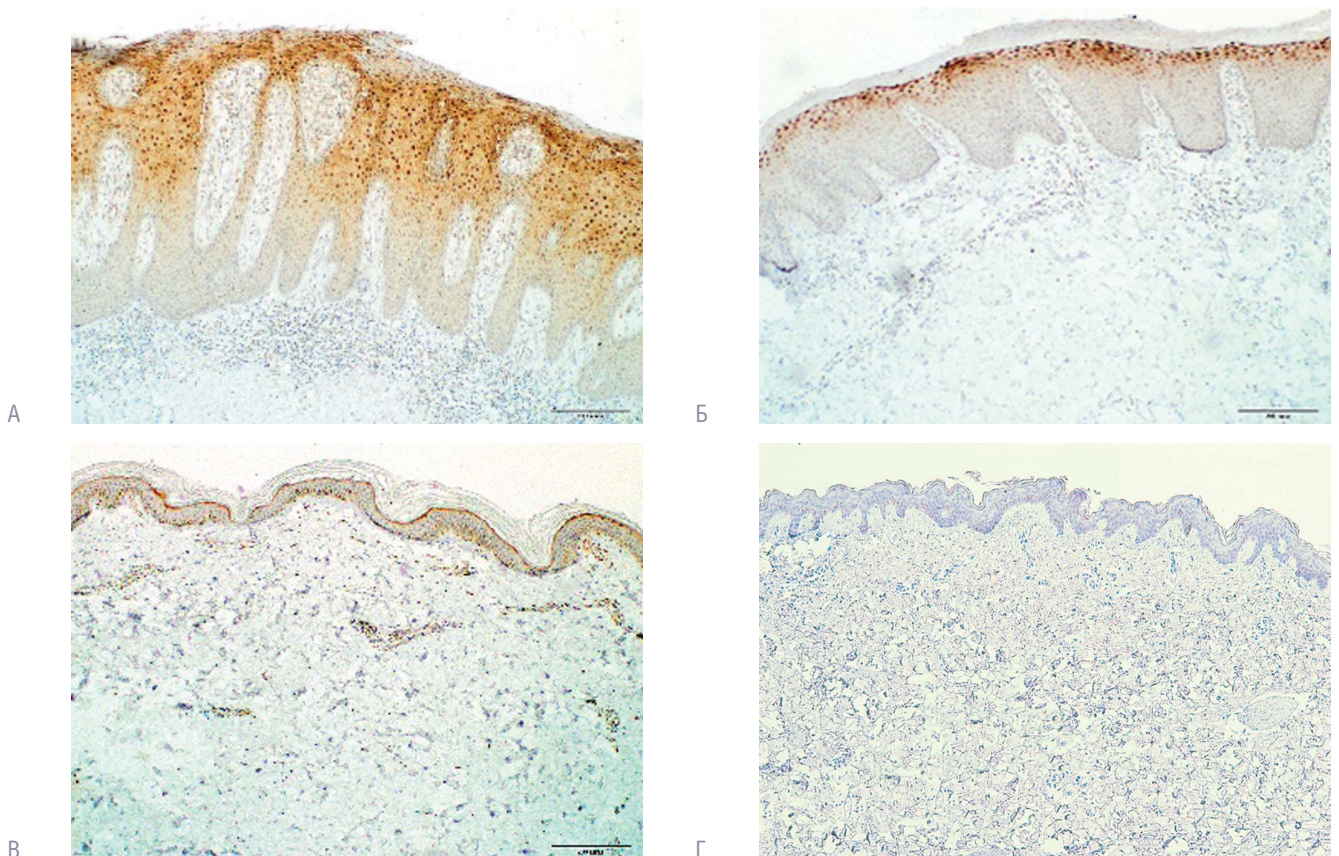
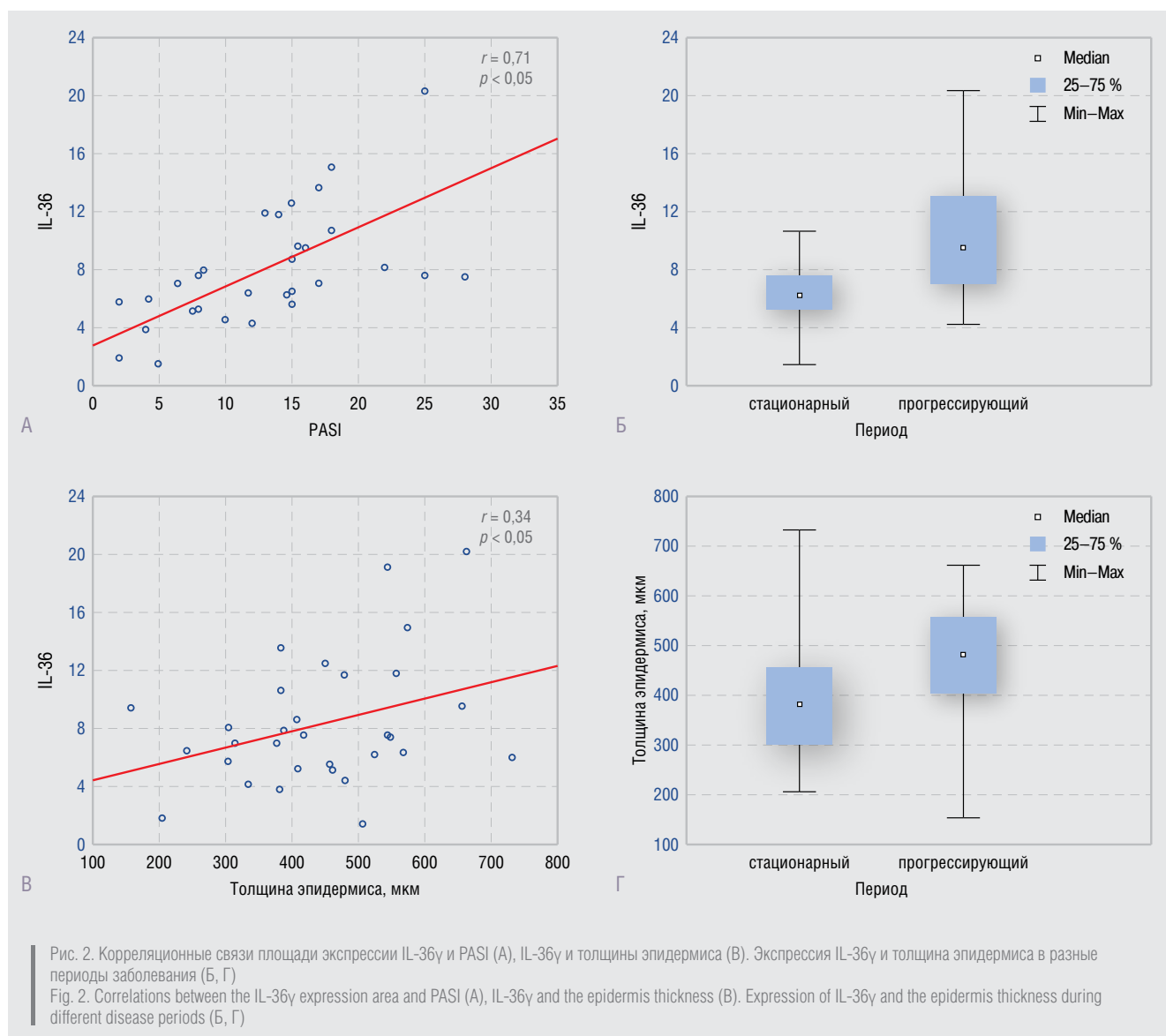


Рис. 1. Непрямое иммуногистохимическое исследование IL-36 γ в коже пациентов с бляшечным псориазом в прогрессирующем (А) и стационарном (Б) периодах в сравнении с непораженным участком кожи (В) и группой контроля (Г), увеличение \times 100

Fig. 1. Indirect immunohistochemical study of IL-36 γ in the skin of patients with plaque psoriasis during progressive (A) and stationary (B) periods in comparison with the unaffected skin area (B) and control group (Г), magn. \times 100



контроля — 0 % ($p < 0,05$). При сравнении уровня экспрессии данного цитокина между непораженными участками кожи больных и группой контроля статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1). Относительная площадь экспрессии IL-36γ в коже больных псориазом в прогрессирующем периоде — 8,85 % была в 1,42 раза выше данного показателя в стационарном периоде заболевания — 6,2 % ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

При проведении корреляционного анализа у больных псориазом выявлена сильная прямая связь ($r = 0,71$, $p < 0,05$) между уровнем экспрессии IL-36γ в пораженной коже и значением индекса PASI (рис. 2А), умеренная прямая связь между уровнем экспрессии IL-36γ и толщиной эпидермиса ($r = 0,34$, $p < 0,05$) (рис. 2В).

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи пациентов с нуммулярной экземой, ограниченным нейродермитом, КПЛ и ГМ. При гистологическом исследовании выявлено увеличение толщины эпидермиса у больных с нуммулярной экземой, ограниченным нейродермитом и КПЛ. Толщина эпидермиса пациентов с ГМ была незначительно увеличена (или нормальная) (рис. 3). Иммуногистохимический анализ показал, что в пораженной коже

больных псориазом отмечается выраженная экспрессия IL-36γ — в верхних слоях эпидермиса выявляется 4 и более рядов IL-36γ⁺-клеток, у пациентов группы сравнения (экзема, нейродермит, КПЛ, ГМ) — слабая или умеренная, в непораженных участках кожи больных псориазом и здоровых людей — слабая или отсутствовала ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 4).

Обсуждение

Цитокины семейства IL-36 вовлечены в развитие воспалительного процесса при псориазе на самых ранних его этапах. Их роль в патогенезе заболевания заключается в индукции экспрессии кератиноцитами, ДК, Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов [13]. Действие IL-36 на миелоидные ДК приводит к усилению ими секреции IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, экспрессии на их поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул (CD40, CD83, CD86) [7, 8]. Агонисты семейства IL-36 вызывают секрецию кератиноцитами антимикробных пептидов (β-дефенсин, белок S100) и матриксных металлопротеиназ, что приводит к миграции Т-лимфоцитов и ДК в зону воспаления [14].

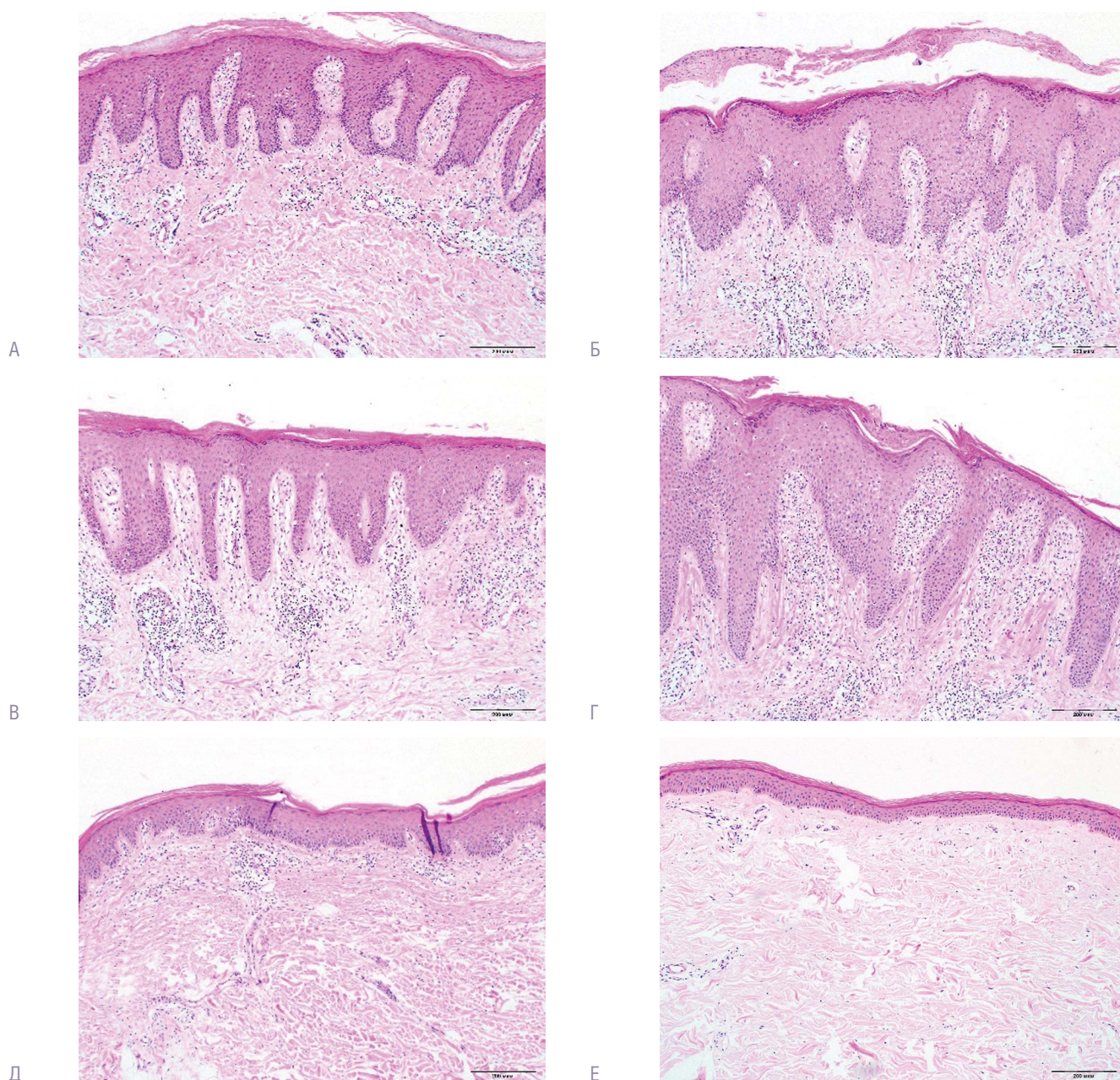


Рис. 3. Гистологическое исследование кожи больных бляшечным псориазом (А), нуммулярной экземой (Б), ограниченным нейродермитом (В), КПЛ (Г), ГМ (Д) и здоровых лиц (Е), окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$. Толщина эпидермиса значительно увеличена у больных псориазом (А), увеличена у больных с нуммулярной экземой (Б), ограниченным нейродермитом (В), КПЛ (Г) и незначительно увеличена (или нормальная) у больных ГМ (Д) и здоровых лиц (Е)
 Fig. 3. Histological investigation of the skin of patients with plaque psoriasis (A), nummular eczema (B), limited neurodermatitis (B), lichen planus (Г), mycosis fungoides (Д) and healthy individuals (E); hematoxylin-eosin staining, magn. $\times 100$. The epidermis thickness is significantly increased in patients with psoriasis (A), increased in patients with nummular eczema (B), limited neurodermatitis (B) and lichen planus (Г); and slightly increased (or normal) in patients with mycosis fungoides (Д) and healthy individuals (E)

Таблица 2. Распределение обследованных больных в зависимости от уровня экспрессии IL-36 γ в коже
 Table 2. Distribution of the examined patients depending on the level of IL-36 γ expression in the skin

Уровень экспрессии IL-36 γ	Бляшечный псориаз		Ограниченный нейродермит (n = 20), отн. (%)	Нуммулярная экзема (n = 20), отн. (%)	Красный плоский лишай (n = 20), отн. (%)	Грибовидный микоз (n = 20), отн. (%)	Группа контроля (n = 10), отн. (%)
	Пораженный участок кожи (n = 31), отн. (%)	Непораженный участок кожи (n = 31), отн. (%)					
Отсутствует	0 (0)	9 (29)	4 (20)	0 (0)	3 (15)	15 (75)	9 (90)
Слабый	0 (0)	21 (68)	14 (70)	11 (55)	16 (80)	4 (20)	1 (10)
Умеренный	0 (0)	1 (3)	2 (10)	8 (40)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Выраженный	31 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

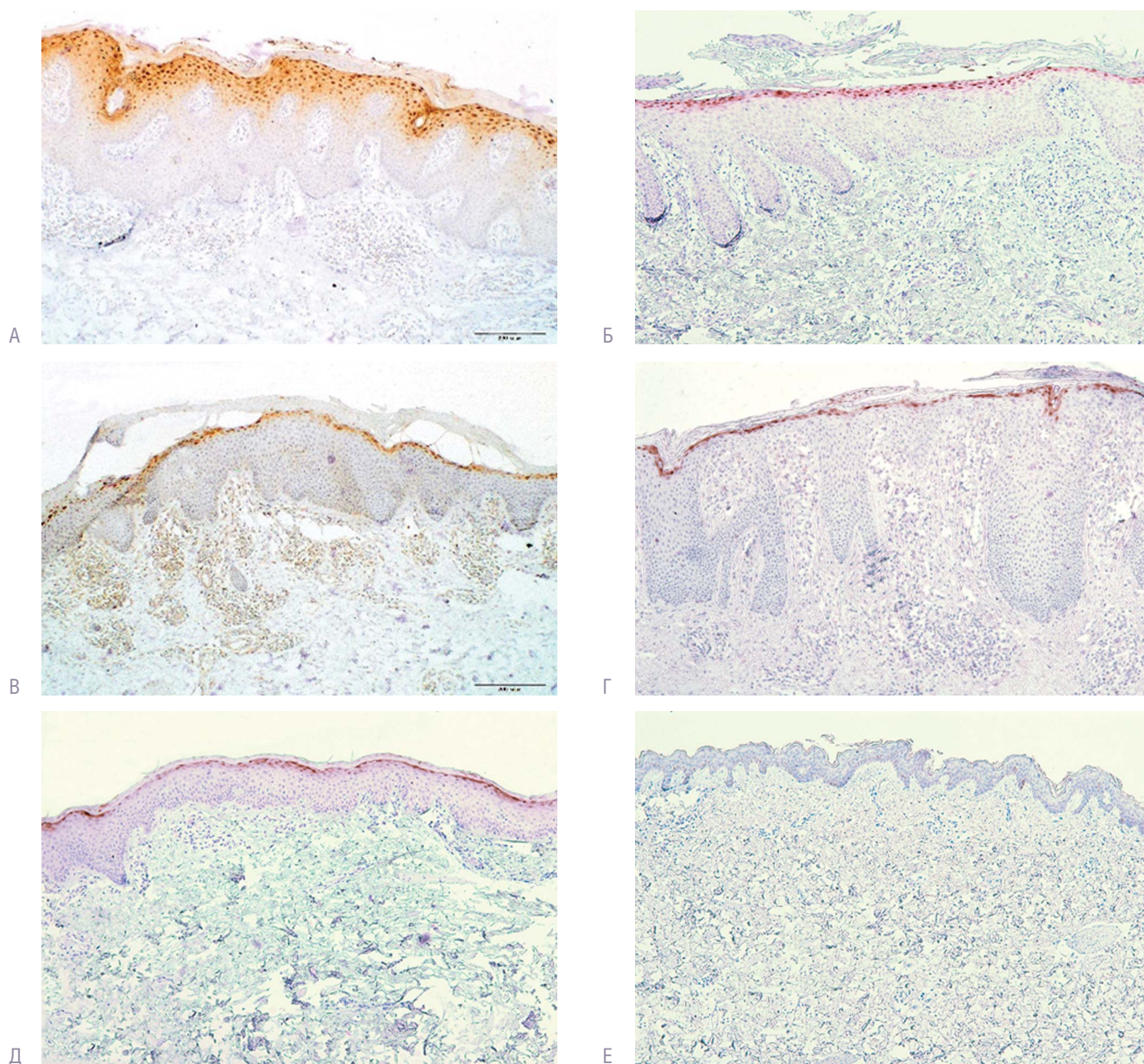


Рис. 4. Непрямое иммуногистохимическое исследование IL-36 γ в коже пациентов с бляшечным псориазом (А), нуммулярной экземой (Б), ограниченным нейродермитом (В), КПЛ (Г), ГМ (Д) и здоровых лиц (Е), увеличение $\times 100$. В биоптатах кожи пациентов с бляшечным псориазом выявлена выраженная экспрессия IL-36 γ (насыщенно-коричневый цвет) в верхних рядах эпидермиса (≥ 4 рядов IL-36 γ -клеток) (А); слабая или умеренная секреция IL-36 γ — в коже больных нуммулярной экземой (Б) и ограниченным нейродермитом (В); у больных КПЛ (Г), ГМ (Д) и здоровых лиц (Е) — слабая или отсутствовала

Fig. 4. Indirect immunohistochemical study of IL-36 γ in the skin of patients with plaque psoriasis (A), nummular eczema (B), limited neurodermatitis (B), lichen planus (Г), mycosis fungoides (Д) and healthy individuals (E); magn. $\times 100$. Skin biopsic samples from patients with plaque psoriasis showed: pronounced expression of IL-36 γ (deep brown colour) in the upper epidermis layers (≥ 4 rows of IL-36 γ cells) (A); weak or moderate secretion of IL-36 γ in the skin of patients with nummular eczema (B) and limited neurodermatitis (B); weak or absent expression of IL-36 γ in patients with lichen planus (Г), mycosis fungoides (Д) and healthy individuals (E) — weak or absent

Они стимулируют экспрессию CD4⁺-Т-клетками IFN γ , IL-4 и IL-17 [15]. В свою очередь, цитокины IL-17A, IFN γ , TNF α , IL-22 усиливают продукцию кератиноцитами агонистов IL-36 α , β , γ [16–19]. Появление рецептора IL-36R на поверхности Th0 на ранних стадиях их развития указывает на то, что цитокины IL-36 принимают активное участие в созревании Т-клеток [3, 20]. Блокирование передачи сигнала на уровне IL-36R приводит к уменьшению содержания в коже нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, значительному снижению экспрессии IL-17A Т-клетками и разрешению псориазных высыпаний [21].

В нашем исследовании мы обнаружили выраженную экспрессию цитокина IL-36 γ в пораженной коже пациентов с бляшечным псориазом по сравнению с неповрежденными участками кожи и группой контроля. Наиболее высокий уровень IL-36 γ отмечался у пациентов в прогрессирующем периоде заболевания. Корреляционный анализ выявил сильную прямую связь между уровнем экспрессии IL-36 γ в области псориазных высыпаний и степенью тяжести заболевания.

С помощью метода непрямого иммуногистохимического исследования мы определили уровень

экспрессии IL-36 γ в коже больных ограниченным нейродермитом, нуммулярной экземой, КПЛ и ГМ. Установлено, что экспрессия IL-36 γ в коже пациентов с бляшечным псориазом значительно выше, чем при других дерматозах. Полученные данные позволяют рассматривать этот цитокин в качестве возможного диагностического маркера и использовать его при проведении дифференциальной диагностики. ■

Участие авторов:

Анализ и интерпретация данных — Пашкин А. Ю., Жуков А. С.
 Написание статьи — Пашкин А. Ю.
 Разработка концепции и дизайна — Хайрутдинов В. Р.
 Обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — Белоусова И. Э.
 Окончательное утверждение на представление рукописи — Самцов А. В., Гарабаджу А. В.

Литература/References

1. Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Иммунный патогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2016;(4):20–26. [Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immune pathogenesis of psoriasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2016;(4):20–26. (In Russ.)]
2. Пашкин А. Ю., Воробьева Е. И., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В., Гарабаджу А. В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-36 в иммунопатогенезе псориаза. Медицинская иммунология. 2018;20(2):163–170. [Pashkin A. Y., Vorobyeva E. I., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V., Garabagiou A. V. The role of cytokines of interleukin 36 family in immunopathogenesis of psoriasis. Medical Immunology (Russia). 2018;20(2):163–170. (In Russ.)]
3. Vigne S., Palmer G., Martin P. et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1polarization of naive CD4+ T cells. Blood. 2012;120(17):3478–3487.
4. Boutet M. A., Bart G. Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 2016;184(2):159–173.
5. Towne J. E., Garka K. E., Renshaw B. R., Virca G. D., Sims J. E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. J Biol Chem. 2004;279(14):13677–13688.
6. Günther S., Sundberg E. J. Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL-36 receptor. J Immunol. 2014;193(2):921–930.
7. Gabay C., Towne J. E. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. J Leukoc Biol. 2015;97(4):645–652.
8. Buhl A. L., Wenzel J. Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases. Front Immunol. 2019;10:1162.
9. Dietrich D., Gabay C. IL 36 has proinflammatory effects in skin but not in joints. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(11):639–640.
10. Chau T., Parsi K. K., Ogawa T., Kiuru M., Konia T., Li C.-S. et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. Journal of Cutaneous Pathology. 2017;44(12):1018–1026.
11. D'Erme A. M., Wilsmann-Theis D., Wagenpfeil J. et al. IL36gamma (IL1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. J Invest Dermatol. 2015;135(4):1025–1032.
12. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis — oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238–244.
13. Towne J. E., Renshaw B. R., Douangpanya J., Lipsky B. P., Shen M., Gabel C. A. et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 alpha, IL-36 beta, and IL-36 gamma) or antagonist (IL-36Ra) activity. J Biol Chem. 2011;286(49):42594–42602.
14. Foster A. M., Baliwag J., Chen C. S. et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. J Immunol. 2014;192(12):6053–6061.
15. Vigne S., Palmer G., Lamacchia C., Martin P., Talabot-Ayer D., Rodriguez E. et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. Blood. 2011;118(22):5813–5823.
16. Carrier Y., Ma H. L., Ramon H. E., Napierata L., Small C., O'Toole M. et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2011;131(12):2428–2437.
17. Friedrich M., Tillack C., Wollenberg A., Schaubert J., Brand S. IL36 gamma sustains a proinflammatory self-amplifying loop with IL17C in anti TNF induced psoriasiform skin lesions of patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(11):1891–1901.
18. Johnston A., Fritz Y., Dawes S. M. et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. J Immunol. 2013;190(5):2252–2262.
19. Milora K. A., Fu H., Dubaz O., Jensen L. E. Unprocessed Interleukin-36 α Regulates Psoriasis-Like Skin Inflammation in Cooperation with Interleukin-1. J Invest Dermatol. 2015;135(12):2992–3000.
20. Muhr P., Zeitvogel J., Heitland I., Werfel T., Wittmann M. Expression of interleukin (IL)-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors. Br J Dermatol. 2011;165(1):189–193.
21. Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M. A. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. Front Immunol. 2014;5:508.

Информация об авторах

Алексей Юрьевич Пашкин — врач-дерматовенеролог, начальник отделения 3-го военного госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации; тел.: +7 (911) 091-83-73; e-mail: alek-pashkin@yandex.ru

Александр Сергеевич Жуков — к.м.н., докторант кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Владислав Ринатович Хайрутдинов* — д.м.н., доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (905) 205-75-99; e-mail: haric03@list.ru

Ирена Эдуардовна Белоусова — д.м.н., доцент, профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (921) 965-12-18; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (812) 271-87-81; e-mail: avsamstov@mail.ru

Александр Васильевич Гарабджиу — д.х.н., профессор, проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета); тел.: +7 (921) 938-20-60; e-mail: gar-54@mail.ru

Information about the authors

Alexey Yu. Pashkin — Dermatovenerologist, Head of the Department, The 3d Military Hospital, National Guard Forces of the Russian Federation; tel.: +7 (911) 091-83-73; e-mail: alek-pashkin@yandex.ru

Alexander S. Zhukov — Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student, Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Vladislav R. Khairutdinov* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (905) 205-75-99; e-mail: haric03@list.ru

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (921) 965-12-18; e-mail: irena.belousova@mail.ru

Alexey V. Samstov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 271-87-81; e-mail: avsamstov@mail.ru

Alexander V. Garabagiou — Dr. Sci. (Chemistry), Prof., Vice-Rector for Scientific Work, Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University); tel.: +7 (921) 938-20-60; e-mail: gar-54@mail.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-40-47>

О тношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным: страх или помощь?

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

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

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

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

Исследование было проведено в 2017–2018 годах путем анонимного анкетирования. В нем приняли участие 838 студентов 4-го курса лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов. Для опроса были использованы две анкеты: адаптированная анкета, созданная на основе типового опросника ЮНЭЙДС, и анкета-опросник по методике диагностики коммуникативной толерантности В. В. Бойко. Обнаружено, что студенты-медики не осуждают ВИЧ-инфицированных людей, не считают, что люди с положительным ВИЧ-статусом обязательно ведут себя безнравственно и поэтому заслуживают это заболевание. Студенты-медики показали высокий уровень профессиональной коммуникативной толерантности и готовность помогать этим пациентам, хотя сами при этом испытывают страх заражения во время лечебных манипуляций. Установлено незнание ряда правовых вопросов, касающихся ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: **ВИЧ-инфекция, студенты-медики, стигматизация, коммуникативная толерантность**

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., Бочарова В. К., Русских М. В., Маринкин И. О. Отношение студентов-медиков к ВИЧ-инфицированным: страх или помощь? Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):40–47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-40-47>

The attitude of medical students towards HIV-infected people: fear or help?

Alexey A. Khryanin^{1,2,*}, Oleg V. Reshetnikov³, Tatiana A. Shpiks¹, Valentina K. Bocharova¹,
Maria V. Russkikh¹, Igor O. Marinkin¹

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

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

³ Research Institute for Treatment and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
Borisa Bogatkova str., 175/1, Novosibirsk, 630089, Russian Federation

The study was conducted during the 2017–2018 period using the method of anonymous questionnaire. In total, 838 4-year-students from medical, pediatric, dental and medical-prophylactic departments participated in the study. Two questionnaires were used for the survey: an adapted version of the standard UNAIDS questionnaire and that based on V. V. Boyko's methodology of diagnosing communicative tolerance. It is found that medical students do not condemn HIV-infected people, nor believe that people with a positive HIV status necessarily behave immorally, thus deserving this disease. Medical students show a high level of professional communicative tolerance and readiness to help these patients, although being afraid of getting the infection during medical manipulations. At the same time, a low level of awareness concerning a number of legal issues regarding HIV-infected patients has been established.

Keywords: HIV infection, medical students, stigmatization, communicative tolerance

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., Bocharova V. K., Russkikh M. V., Marinkin I. O. The attitude of medical students towards HIV-infected people: fear or help? *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):40–47. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-40-47>

Введение

С 1987 года идет неуклонный, быстро прогрессирующий рост числа людей, зараженных ВИЧ в России. В. В. Покровский и соавт. (2008) рассматривали эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции как стабильно ухудшающуюся [1]. Этот прогноз, к несчастью, сбывался для большинства регионов и РФ в целом — к 2010 году на территории Российской Федерации было зарегистрировано 600 тысяч человек, живущих с ВИЧ-инфекцией, а к концу 2019 года — в два раза больше [2]. Основными лидирующими путями передачи ВИЧ в России являются парентеральный контакт при употреблении наркотиков и гетеросексуальный контакт. Снижения распространения вируса можно было достигнуть путем значительного расширения целенаправленных программ профилактики и терапии [3]. При этом основной проблемой такого подхода, к примеру, среди потребителей инъекционных наркотиков является то, что ВИЧ-инфицированные наркоманы предпочитают не раскрывать свой статус из-за выраженной стигматизации в обществе [4, 5]. Проблема стигматизации, дискриминации ВИЧ-больных в обществе крайне актуальна. В некоторых странах уже задокументирован отказ в медицинской помощи ВИЧ-больным [6].

Западная Сибирь — один из основных регионов с большим количеством ВИЧ-инфицированных лиц. Участковые врачи являются основным звеном, которое осуществляет первый контакт с ВИЧ-инфицированными. Однако пока неясно, насколько врачи общей практики подготовлены к общению с ВИЧ-инфицированными лицами. В свою очередь, эффективное общение врача с пациентом может оказаться решающим в формировании позитивного отношения пациента к лечению и в значительной степени повлиять на эффективность будущих лечебных мероприятий.

Со слов опрошиваемых, в исследовании индекса стигмы из Новосибирска ВИЧ-положительным людям также приходилось сталкиваться с различными вариантами дискриминации, в том числе и с отказом в медицинской помощи по причине их ВИЧ-статуса [7].

Негативное отношение к ВИЧ-инфицированным со стороны медицинских работников проявляется в изоляции этих пациентов, нарушении конфиденциальности, отказе в медицинской помощи, тестировании на ВИЧ без позволения самого пациента. Такое поведение объясняется наличием множества заблуждений и ошибочных стереотипов относительно ВИЧ-инфекции, нехваткой знаний и обычным страхом [8]. Существует ряд исследований, показывающих, что качественные знания о ВИЧ, путях его передачи, полученные в университете, приводят к снижению стигматизированного отношения к ВИЧ-инфицированным [9, 10].

Поэтому целью нашего исследования являлись оценка знаний и отношения студентов медицинского вуза к ВИЧ-инфицированным.

Материалы и методы

Исследование было проведено в 2017–2018 годах путем анонимного анкетирования. В исследовании приняли участие 838 студентов 4 курса лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов НГМУ. Лечебный факультет (всего 441 студент, среди них 221 юноша, 220 девушек), педиатрический факультет (всего 281 студент, среди

них юношей 76, девушек 205), стоматологический факультет (всего 102 студента, среди них юношей 40, девушек 62), медико-профилактический факультет (всего 14 студентов, среди них юношей 11, девушек 3).

Для опроса была использована адаптированная анкета, созданная на основе типового опросника ЮНЭЙДС [11]. Анкета содержала 2 части. Первая часть состояла из вопросов, касающихся социальных данных и основных источников получения знаний на тему ВИЧ/СПИД. Вторая часть состояла из двух подгрупп вопросов. Первой группой вопросов оценивались убеждения респондента относительно тестирования, конфиденциальности, раскрытия информации и условиях оказания помощи пациентам с ВИЧ/СПИД, а второй группой — отношение к оказанию помощи пациенту с ВИЧ/СПИД. Также оценивалось отношение студентов к самим ВИЧ-положительным людям и информированность студентов в отношении ВИЧ-инфекции и путей ее распространения. Анализ данных, полученных в процессе анкетирования, проводился с помощью программы статистического анализа. Оценивались критерий хи-квадрат и независимый т-критерий Стьюдента. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Опрос показал, что основным источником информации для студентов является интернет. Данный вид получения информации выбрало большинство студентов (73,8 %), что неудивительно, учитывая скорость появления новой информации в интернете и приверженность современной молодежи к поиску необходимых сведений в электронных источниках. Вторым по популярности способом получения знаний для студентов обоих факультетов явилось знакомство с результатами научных исследований, посвященных ВИЧ/СПИД (44,8 %). Следующим по популярности методом получения информации о ВИЧ/СПИД оказалось участие в мероприятиях, посвященных данной тематике (37 %). Чтение журналов, книг не пользовалось особой популярностью среди учащихся. Что касается практического опыта общения с ВИЧ-инфицированными, то 32 % опрошенных студентов оказывали помощь человеку с ВИЧ/СПИД, при этом только 21 % студентов проходили курсы по оказанию помощи лицу с ВИЧ/СПИД. Аналогичная ситуация наблюдается не только в нашей стране. Имеются данные, что, например, в Малайзии студенты также испытывают недостаток практического опыта, однако, в отличие от российских студентов, у них наблюдается довольно хорошая мотивированность к изучению данной темы [8].

Студенты практически единодушно считают, что тестирование на ВИЧ должно регулярно проводиться для всех пациентов как часть процесса приема (табл. 1). При этом большая часть обучающихся согласилась с тем, что можно тестировать пациента на ВИЧ без его ведома при определенных обстоятельствах. Также студенты уверены, что все медицинские работники должны проходить регулярное обследование на ВИЧ.

Студенты согласились с тем, что медицинских работников необходимо уведомлять о ВИЧ-статусе пациента, чтобы они могли обезопасить себя. Большинство студентов (76,6 %) выразили свое несогласие (табл. 2) с возможностью допуска ВИЧ-инфицированного медицинского работника к работе в любой сфере здравоохранения, подразумевающей прямой контакт с пациентом,

Таблица 1. Этические убеждения учащихся в области здравоохранения о тестировании, конфиденциальности и раскрытии информации, а также условиях оказания помощи пациентам с ВИЧ/СПИД
Table 1. Medical students' ethical beliefs with regard to testing, confidentiality and disclosure, as well as about caring for HIV/AIDS patients

	Согласен	Равнодушен	Не согласен
Существуют обстоятельства, при которых целесообразно тестировать пациента на ВИЧ/СПИД без его ведома или разрешения	724 (86 %)	44 (5 %)	70 (9 %)
Все медицинские работники должны регулярно проходить обследование на ВИЧ/СПИД	825 (98,6 %)	5 (0,5 %)	8 (0,9 %)
Тестирование на ВИЧ/СПИД должно регулярно проводиться как часть процесса приема для всех пациентов	771 (92 %)	30 (3,5 %)	37 (4,5 %)
Родственники пациента должны быть уведомлены о ВИЧ-статусе пациента, даже без разрешения пациента на это	475 (56 %)	70 (9 %)	293 (35 %)
Сексуальные партнеры пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть уведомлены о статусе пациента, даже без разрешения пациента на это	727 (86,6 %)	30 (3,6 %)	81 (9,6 %)
Медицинский персонал несет ответственность за информирование супруга/партнера или друга/подругу о ВИЧ-статусе пациента	524 (62,5 %)	103 (12,3 %)	211 (25,2 %)
Палаты/кровати пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть четко обозначены, чтобы сотрудники больницы знали о статусе пациента	429 (51,2 %)	71 (8,5 %)	338 (40,3 %)
Медицинские карты пациентов с ВИЧ/СПИД должны быть четко обозначены, чтобы сотрудники больницы знали о статусе пациента	747 (89,1 %)	31 (3,7 %)	60 (7,2 %)

Таблица 2. Убеждения студентов относительно политики в области здравоохранения для медицинских работников
Table 2. Medical students' beliefs with regard to healthcare policy for medical staff

	Согласен	Равнодушен	Не согласен
Медицинских работников следует уведомлять о ВИЧ-статусе пациента, чтобы они могли обезопасить себя	803 (95,8 %)	15 (1,8 %)	20 (2,4 %)
Медицинских работников с ВИЧ/СПИД следует допускать к работе в любой сфере здравоохранения, которая подразумевает прямой контакт с пациентом	205 (24,4 %)	112 (13,4 %)	521 (62,2 %)
Медицинским работникам, инфицированным ВИЧ, должно быть разрешено выполнять инвазивные процедуры, такие как забор крови или инъекции	128 (15,3 %)	68 (8,1 %)	642 (76,6 %)

Таблица 3. Отношение студентов медицинских вузов к оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией
Table 3. Medical students' attitudes towards assistance of HIV patients

	Согласен	Равнодушен	Не согласен
Я обеспокоен тем, что я недостаточно обучен надлежащим навыкам консультирования пациентов с ВИЧ-инфекцией	504 (60,1 %)	166 (19,8 %)	168 (20,1 %)
Я обеспокоен тем, что подвергаюсь порицанию моей семьей, потому что должен оказывать помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией	129 (15,3 %)	217 (26 %)	492 (58,7 %)
Я обеспокоен тем, что подвергаюсь порицанию моими друзьями, потому что должен оказывать помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией	115 (13,7 %)	226 (27 %)	497 (59,4 %)
Мне было бы более комфортно оказывать помощь пациентам без ВИЧ-инфекции, чем пациентам с ВИЧ-инфекцией	545 (65 %)	165 (19,6 %)	173 (20,4 %)
Я откажусь от лечения пациента с ВИЧ-инфекцией в целях защиты себя и своей семьи	186 (22,1 %)	160 (19 %)	492 (58,9 %)
Я могу попытаться избежать ухода за больными ВИЧ/СПИД	297 (35,4 %)	178 (21,2 %)	363 (43,3 %)
Я чувствую себя некомфортно в окружении людей, больных ВИЧ/СПИД	271 (36 %)	226 (30 %)	251 (34 %)
Мне было бы некомфортно оказывать помощь члену семьи с ВИЧ-инфекцией	195 (23,2 %)	188 (22,4 %)	455 (54,3 %)
Я боюсь заразиться ВИЧ, если мне приходится оказывать помощь больным с ВИЧ-инфекцией	553 (66 %)	88 (10,5 %)	197 (23 %)

и разрешения им выполнения инвазивных процедур. Большая часть студентов обеспокоена недостаточным обучением в вузе навыкам консультирования ВИЧ-инфицированных (табл. 3). Выявлены тенденции к избеганию любого профессионального контакта с больными ВИЧ-инфекцией. Учащиеся (65 %) признались, что им было бы более комфортно оказывать помощь человеку

без ВИЧ-инфекции, при этом 1/3 студентов (35 %) будут пытаться избегать ухода за ВИЧ-инфицированными, а 1/4 студентов (22,1 %) откажутся от лечения больного при наличии у него ВИЧ-инфекции. Также был выявлен факт того, что страх заразиться ВИЧ при оказании помощи ВИЧ-положительному пациенту присутствует у большинства студентов (66 %).

С утверждением о некомфортном ощущении себя в окружении ВИЧ-инфицированных согласилась примерно 1/3 всех студентов, 1/3 ответила равнодушием и еще 1/3 несогласием. Хотя при оказании помощи члену семьи с ВИЧ-инфекцией большинство студентов не испытывало бы дискомфорта.

Мнение студентов о лицах с ВИЧ-положительным статусом представлено в таблице 4. Заслуживает внимания установленное в целом позитивное отношение студентов к ВИЧ-инфицированным пациентам. Студенты не согласились с утверждениями о том, что люди с ВИЧ/СПИД ведут себя безнравственно и заслуживают это заболевание; что можно определить положительный ВИЧ-статус по внешности человека; что лечение пациентов с ВИЧ — это бессмысленные затраты ресурсов; что ближайшее окружение студентов порицает ВИЧ-положительных людей; что пациенты с ВИЧ в целом получают менее качественную медицинскую помощь. Опрашиваемые согласились с мнением о том, что человек, который выглядит здоровым, может быть инфицирован ВИЧ, что большинство людей воспринимают ВИЧ-инфицированных как изгоев, что консультирование может улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ/СПИД, а лечение оппортунистических инфекций может продлить их жизнь.

Данная работа явилась первым многоплановым исследованием отношения студентов-медиков к проблеме ВИЧ-инфицированных лиц в Российской Федерации. Исследование позволило выявить приоритеты студентов в отношении различных медицинских, этических и правовых аспектов стигматизации ВИЧ-инфицированных.

Полученные результаты оказались далеко не однозначными. В целом студенты-медики проявляют положительное отношение к ВИЧ-инфицированным пациентам. Они не осуждают этих людей, не считают, что люди с положительным ВИЧ-статусом обязательно ведут себя безнравственно и поэтому заслуживают это заболевание. Это говорит о моральной зрелости студентов, их понимании проблемы и отсутствии предвзятого и стереотипного мышления. И еще один немаловажный факт, что ближайшее окружение студентов не порицает людей с ВИЧ, а это значит, что, скорее всего, именно влияние самих учащих на своих друзей и близких, донесение пра-

вильной информации позволило сформировать верные убеждения среди их окружения. Тот факт, что студенты указывали на то, что большая часть людей воспринимает ВИЧ-инфицированных как изгоев, подтверждает необходимость донесения до широких масс правильной информации о ВИЧ. Радует тот факт, что студенты поддерживают лечение ВИЧ-больных, не считая это бессмысленной тратой ресурсов. Однако студенты обнаружили незнание правовых аспектов проблемы. Например, большинство студентов согласилось с высказыванием о том, что все медицинские работники должны регулярно сдавать тест на ВИЧ. Также студенты подтвердили то, что считают приемлемым рутинное проведение анализа на ВИЧ при приеме всех пациентов. При этом в рекомендациях центра по контролю и предупреждению заболеваний прямо указано, что тестирование должно проводиться только с согласия пациентов после обширной консультации до и после тестирования [12].

Также большинство студентов согласилось с тем, что родственники ВИЧ-положительного пациента должны быть уведомлены о его статусе, даже без разрешения пациента. Это не соответствует законодательству РФ, так как статус пациента может быть оглашен другим гражданам, в том числе его родственникам, только с явного согласия пациента [13].

Обнаружена готовность наших студентов сообщать о ВИЧ-статусе сексуальным партнерам пациента без разрешения последнего. Это еще одно нарушение сложившихся правил в России, по которым супруг/супруга пациента может быть проинформирована о статусе последнего, только если он сам не хочет говорить об этом и при условии получения согласия от пациента. Аналогично большинство студентов согласилось с маркировкой палат/коек и медицинских карт ВИЧ-инфицированных.

Ответы на вопросы анкеты указывают на то, что большая часть студентов испытывает страх заразиться при оказании помощи ВИЧ-инфицированным. Этим страхом объясняется готовность уклониться от помощи ВИЧ-положительным пациентам.

С целью уточнения возможных причин дистанцирования студентов от ВИЧ-инфицированных пациентов мы исследовали уровень профессиональной коммуникативной толерантности будущих врачей.

Таблица 4. Мнение студентов медицинских вузов о людях с ВИЧ-положительным статусом
Table 4. Medical students' opinions about HIV-positive people

	Согласен	Равнодушен	Не согласен
Многие люди с ВИЧ/СПИДом ведут себя безнравственно и заслуживают это заболевание	99 (11,8 %)	131 (15,6 %)	608 (72,5 %)
Людям, инфицированным ВИЧ/СПИДом, стоит находиться в отдельных палатах госпиталя/клиники	373 (44,5 %)	150 (17,9 %)	315 (37,6 %)
Положительный ВИЧ/СПИД статус человека можно определить по его/ее внешности	102 (12,1 %)	75 (8,9 %)	661 (78,9 %)
Человек, который выглядит здоровым, может быть инфицирован ВИЧ/СПИД	789 (94,2 %)	21 (2,5 %)	28 (3,3 %)
Лечение пациентов с ВИЧ/СПИД — это бессмысленные затраты ресурсов	44 (5,2 %)	76 (9 %)	718 (85,8 %)
Большинство людей воспринимают ВИЧ/СПИД-инфицированных пациентов как изгоев	606 (72,3 %)	126 (15 %)	106 (12,7 %)
Мое окружение порицает людей с положительным ВИЧ/СПИД-статусом	160 (19 %)	273 (32,5 %)	405 (48,5 %)
В целом пациенты с ВИЧ/СПИДом получают менее качественную медицинскую помощь	146 (17,4 %)	161 (19,2 %)	531 (63,3 %)
Консультирование может улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ/СПИДом	738 (88 %)	67 (7,9 %)	33 (3,9 %)
Лечение оппортунистических инфекций может продлить жизнь пациента с ВИЧ/СПИДом	739 (88,1 %)	72 (8,5 %)	27 (3,4 %)

Коммуникативная толерантность является элементом профессиональной коммуникативной компетентности специалиста. Коммуникативная компетентность врача — умение эффективно общаться с пациентом — оказывается одним из важнейших профессионально важных качеств личности современного врача, фактором успешности врачебной деятельности и нередко оценивается пациентами даже выше, чем его профессиональные знания [14].

Было проведено анонимное анкетирование 472 студентов НГМУ, среди них — 155 студентов педиатрического факультета, 232 студента лечебного факультета и 85 студентов стоматологического факультета. Для оценки уровня коммуникативной толерантности была использована методика В. В. Бойко. Опросник Бойко состоит из 45 вопросов-утверждений, сгруппированных в 9 шкал. Респонденты должны были оценить, насколько данные утверждения верны по отношению к ним, используя баллы от 0 до 3. Чем больше набрано баллов, тем ниже степень толерантности. Максимальное количество баллов, которое можно набрать, ответив на все вопросы анкеты, — 135; максимальное количество баллов за каждую из шкал — 15.

Шкала 1. Неприятие или непонимание индивидуальности человека.

Шкала 2. Использование себя в качестве эталона при оценках других.

Шкала 3. Категоричность или консерватизм в оценках людей.

Шкала 4. Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства.

Шкала 5. Стремление переделать, перевоспитать партнера по общению.

Шкала 6. Стремление подогнать других под себя.

Шкала 7. Неумение прощать другому ошибки.

Шкала 8. Нетерпимость к дискомфортным (болезнь, усталость, отсутствие настроения) состояниям партнера по общению.

Шкала 9. Неумение приспосабливаться к другим участникам общения.

Полученные результаты по всему опроснику и по отдельным шкалам представлены в таблице 6.

Обращает на себя внимание тот факт, что студенты продемонстрировали достаточно выраженную коммуникативную толерантность: студенты педиатрического и стоматологического факультетов оказались в границах высокой толерантности, студенты лечебного факультета, набрав немного больше баллов, оказались в границах средней степени толерантности. Недостаточно высокая степень толерантности у студентов лечебного факультета проявилась в шкалах, касающихся непринятия индивидуальности другого человека, категоричности в оценках других людей, стремления подогнать партнера под себя, неумения прощать другому ошибки. При этом в шкале, посвященной отношению к дискомфортным состояниям пациента, была выявлена самая высокая степень толерантности среди других шкал у студентов всех трех факультетов.

Средняя степень профессиональной коммуникативной толерантности и высокие баллы в некоторых шкалах, обнаруженные у студентов лечебного факультета, могут оказаться причиной формирования некоторых предубеждений относительно больных, основанных на категоричности мышления, непонимании и неготовности принять человека со всеми его особенностями. Это свидетельствует о необходимости ведения занятий по психологии общения для студентов старших курсов.

Установленная в ходе исследования высокая толерантность студентов к дискомфортным состояниям пациентов указывает на развитое чувство эмпатии и выраженную способность сопереживать, что является важной чертой личности будущего врача

Таблица 5. Степень коммуникативной толерантности по В. В. Бойко
Table 5. Degree of communicative tolerance according to Boyko's methodology of diagnosing

1–45 баллов	45–85 баллов	85–125 баллов	125–135 баллов
Высокая степень толерантности	Средняя степень	Низкая степень	Полное неприятие

Таблица 6. Средний балл по анкете В. В. Бойко
Table 6. Average score according to Boyko's questionnaire

	Педиатрический факультет	Лечебный факультет	Стоматологический факультет	В среднем по каждой шкале
Шкала 1. Неприятие или непонимание индивидуальности человека	5,25	5,81	4,78	5 (5,28)
Шкала 2. Использование себя в качестве эталона при оценках других	4,56	4,95	4,54	5 (4,68)
Шкала 3. Категоричность или консерватизм в оценках людей	5,48	5,80	4,72	5 (5,33)
Шкала 4. Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства	5,12	5,35	4,74	5 (5,07)
Шкала 5. Стремление переделать, перевоспитать партнера по общению	4,73	4,93	3,88	4,5 (4,51)
Шкала 6. Стремление подогнать других под себя	5,37	5,78	3,97	5 (5,0,4)
Шкала 7. Неумение прощать другому ошибки	5,03	5,86	4,44	5 (5,11)
Шкала 8. Нетерпимость к дискомфортным (болезнь, усталость, отсутствие настроения) состояниям партнера по общению	3,27	3,68	3,10	3 (3,35)
Шкала 9. Неумение приспосабливаться к другим участникам общения	4,33	4,87	4,58	5 (5,00)
В среднем по всей анкете	43	47	39	43

Примечание: средний балл по всем факультетам — $43 + 47 + 49/3 = 43$ (высокая степень толерантности).
Note: The average score for all the departments equals $43 + 47 + 49/3 = 43$ (a high degree of tolerance).

Заключение

Исследованием установлено, что студенты-медики не осуждают ВИЧ-инфицированных людей, однако они испытывают страх заражения, что приводит к отказу от помощи ВИЧ-позитивным пациентам. При этом студенты обладают развитым чувством эмпатии и достаточно высоким уровнем профессиональной коммуникативной толерантности, что является важным фактором успешности в их будущей профессиональной деятельности. Склонность к стигматизации связана не с неправильными моральными установками,

а со страхом заражения и незнанием некоторых правовых аспектов проблемы. Обнаружено, что студенты имеют в основном неверные установки в отношении тестирования, конфиденциальности, раскрытия информации и условий оказания помощи людям с ВИЧ-инфекцией, которые не соответствуют нормативным законодательным актам. Отношение к оказанию медицинской помощи ВИЧ-больным также довольно неблагоприятное. Полученные результаты доказывают необходимость расширения и дополнения данной темы в обучающих программах студентов медицинских вузов. ■

Литература/References

1. Покровский В. В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008;3:4–12. [Pokrovskiy V. V. HIV/AIDS in Russia: situation and prognosis. *Epidemiology and infectious diseases*. 2008;3:4–12. (In Russ.)]
2. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Розенталь В. В., Огурцова С. В., Степанова Е. В., Мельникова Т. Н. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(2):7–26. [Belyakov N. A., Rassokhin V. V., Rosenthal, V. V., Ogurtsov S. V., Stepanova E. V., Melnikova T. N. et al. The Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation. *HIV infection and immunosuppression*. 2019;11(2):7–26. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26
3. Хеймер Р., Миллс Х. Л., Уайт Э., Викерман П., Колийн К. Моделирование эпидемии вируса иммунодефицита человека в Санкт-Петербурге. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014;6(1):59–65. [Hamer R., Mills H. L., White E., Bikerman P., Collin K. Modeling of the human immunodeficiency virus epidemic in St. Petersburg. *HIV infection and immunosuppression*. 2014;6(1):59–65. (In Russ.)]
4. Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Минаева Н. В., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011;3(3):81–87. [Bagnenko S. F., Dubikaitis P. A., Minayeva N. V., Rassokhin V. V., Belyakov N. A. Structure of appeals of HIV-infected patients to the emergency hospital. *HIV infection and immunosuppression*. 2011;3(3):81–87. (In Russ.)]
5. Беляков Н. А., Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Алимов Р. Р., Виноградова Т. Н. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи. Медицинский академический журнал. 2014;14(2):48–54. [Belyakov N. A., Bagnenko S. F., Dubikaitis P. A., Alimov R. R., Vinogradova T. N. Results of ten-year detection of HIV infection in the emergency hospital. *Medical academic journal*. 2014;14(2):48–54. (In Russ.)]
6. UNAIDS Global report 2010. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. <http://www.unaids.org/globalreport/> global report.htm
7. Камалдинов Д. О., Касик Е. П., Уфимцев Д. Г. и др. Индекс стигмы людей, живущих с ВИЧ. Отчет по результатам социологического исследования. Новосибирск, 2014. [Kamaldinov D. O., Kasik E. P., Ufimtsev D. G. et al. Stigma Index of people living with HIV. Report on the results of sociological research. Novosibirsk, 2014. (In Russ.)]
8. Parker R., Aggleton P., Horizons F. HIV/AIDS-related stigma and discrimination: A conceptual framework and an agenda for action. Population Council, Washington, DC, USA, 2002.
9. Chan K. Y., Yang Y., Li Z. R., Stooze M. A., Reidpath D. D. Interrelationships between HIV/AIDS and risk behavior prejudice among medical students in Southern China. *Current HIV Research*. 2009;7(6):606–611.
10. Tan X., Pan J., Zhou D., Wang C., Xie C. HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviors assessment to Chinese students: a questionnaire study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2007;4(3):248–253.
11. Choy K. K., Rene T. J., Khan S. A. Beliefs and attitudes of medical students from public and private universities in Malaysia towards individuals with HIV/AIDS. *Scientific World Journal*. 2013 Oct 29;2013:462826. DOI: 10.1155/2013/462826
12. Branson B. M., Handsfield H. H., Lampe M. A. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006;55(14):1–17.
13. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1, ст. 61. [Bases of the legislation of the Russian Federation on protection of health of citizens of July 22, 1993 No 5487-1, Art. 61. (In Russ.)]
14. Решетников А.В. Медико-социологический мониторинг: Руководство. М., 2003. [Reshetnikov A. V. Medical and sociological monitoring: Guidelines. Moscow, 2003. (In Russ.)]

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»; тел.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: khryanin@mail.ru

Олег Вадимович Решетников — д.м.н., в.н.с. Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: +7 (383) 201-24-93; 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; тел.: +7 (383) 222-32-04

Валентина Константиновна Бочарова — студентка 6 курса педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 222-32-04

Мария Викторовна Русских — аспирант Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Игорь Олегович Маринкин — д.м.н., профессор, ректор Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 222-32-04; 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, Regional Public Organization "Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists"; tel.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: khryanin@mail.ru

Oleg V. Reshetnikov — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute for Treatment and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; tel.: +7 (383) 201-24-93; e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Tatiana A. Shpiks — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Psychology and Pedagogy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04

Valentina K. Bocharova — 6-year Medical Student, Pediatric Department, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04

Maria V. Russkikh — Graduate Student, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: marie_le_mieux@mail.ru

Igor O. Marinkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: rectorngmu@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-48-56>

Дерматоскопия в диагностике пигментных невусов кожи

Бакулев А. Л., Конопацкова О. М., Станчина Ю. В.*

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

Высокая заболеваемость меланомой и неудовлетворительные результаты ее лечения делают актуальным вопрос о предмеланомной патологии кожи, в частности о пигментных невусах и адекватной тактике при них (как факторе профилактики меланомы). Цель исследования — оценить информативность дерматоскопии у больных с пигментными невусами кожи в рамках первичной профилактики меланомы. Проведено обследование 168 больных с пигментными невусами. Всем пациентам выполнялась фотосъемка пигментного невуса с помощью цифровой фотокамеры SONY Cyber-Shot DSC-H3 сначала в обычном режиме с захватом зоны локализации опухоли и окружающих ее тканей, а затем в режиме макросъемки («Zoom 10»). Для подтверждения клинического диагноза, дополнительной характеристики пигментного образования на коже, а также для дифференциального диагноза применялась ручная иммерсионная дерматоскопия с помощью контактного непляризованного дерматоскопа HEINE mini 3000 LED. Оценка изображений проводилась с помощью диагностического алгоритма ABCD и ABCD-E. Полученные данные говорят о высокой информативности использованного нами алгоритма клинической диагностики для выявления признаков активации пигментного невуса — чувствительность 97,6 %. Выполнение иммерсионной дерматоскопии позволяет повысить информативность клинико-инструментального обследования на дооперационном этапе — чувствительность 98,2 %, что сопоставимо с данными, полученными на этапе срочного цитологического исследования, — чувствительность метода 98,2 %.

Ключевые слова: **меланома, пигментные невусы, дерматоскопия**

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

Работа выполнена в рамках НИР кафедры факультетской хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Коммерческой заинтересованности отдельных физических и юридических лиц в результатах работы нет.

Для цитирования: Бакулев А. Л., Конопацкова О. М., Станчина Ю. В. Дерматоскопия в диагностике пигментных невусов кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-48-56>

Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented nevi

Andrey L. Bakulev, Olga M. Konopatskova, Yulia V. Stanchina*

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

The high incidence of melanoma and unsatisfactory results of its treatment in some cases make the issue of timely diagnostics of pre-melanoma skin pathology, in particular the identification of pre-melanoma pigmented nevi, of great importance and can be used for choice an adequate tactics of treatment. The purpose of the study was to evaluate the informativeness of dermatoscopy in cases of patients with pigmented nevi of skin as a part of melanoma prevention. 168 patients with pigmented nevi were screened. All nevi were photographed with a digital camera SONY Cyber-Shot DSC-H3, first in normal mode with the capture of the localization zone of the tumor and its surrounding tissues, and then in macro mode ("Zoom 10"). To confirm the clinical diagnosis, additional characteristics of the pigment formation on the skin, the manual immersion dermatoscopy, was used using the contact non-polarized HEINE mini 3000 LED dermatoscope. Evaluation of images was carried out using the diagnostic algorithm ABCD and ABCD-E. Our findings suggest that the clinical diagnostic algorithm used by us for detecting signs of the activation of a pigmented nevi is highly informative — the sensitivity is 97.6 %. Performing immersion dermatoscopy allows to increase the informativeness of the clinical and instrumental examination at the preoperative stage up to 98.2 %, which is comparable with the data obtained at the stage of urgent cytological examination: the method sensitivity is 98.2 %.

Keywords: **melanoma, pigmented nevi, dermatoscopy**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article. The work was performed as part of an R&D project at the Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. Neither institutions, nor individuals had any commercial interest in the results of this work.

For citation: Bakulev A. L., Konopatskova O. M., Stanchina Yu. V. Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented nevi. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):48–56. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-48-56>

Введение

Меланомы кожи относятся к разряду чрезвычайно злокачественных опухолей. Если в структуре опухолевых заболеваний кожи в Российской Федерации в 2007 г. заболеваемость составляла 41,2 на 100 000 населения, то в 2017 г. — уже 61,2. Таким образом, индекс накопления контингента больных увеличился с 7,9 (2007 г.) до 8,9 (2017 г.). Удельный вес больных меланомой, выявленных активно, в 2017 г. составил 31 % (в 2007 г. — 11,5 %). В Саратовской области в 2017 г. заболеваемость меланомой кожи составила 64,1 на 100 000 населения [1]. За период с 2007 по 2012 г. ее уровень вырос среди мужчин с 3,5 до 3,8 на 100 000 (прирост 8,6 %), среди женщин — с 4,1 до 4,2 на 100 000 населения (прирост 2,4 %) [2]. Несмотря на то что доля больных с I–II стадией заболевания увеличилась с 64,9 % в 2006 г. до 72,5 % в 2012 г., а процент пациентов с III–IV стадией уменьшился с 31,8 до 24,5 % соответственно, показатель одногодичной летальности снизился незначительно — с 14,2 до 12,0 [2].

В связи с высокой заболеваемостью меланомой не теряет актуальность вопрос о предмеланомной патологии кожи, в частности о пигментных невусах и адекватной тактике при них (как факторе профилактики меланомы). Предоперационная клиническая диагностика меланомы кожи на сегодняшний день все еще далека от идеала [3, 4]. В начальных стадиях своего развития меланома зачастую маскируется под меланоцитарный невус, а ее беспигментные формы легко спутать с папилломой, внутридермальным невусом и другими доброкачественными новообразованиями кожи [5]. Одной из причин запущенности заболевания является недостаточная осведомленность врачей о клинических признаках меланомы, симптомах активизации доброкачественных пигментных образований и факторах риска их перерождения. Поэтому врачу, ведущему амбулаторный прием, необходима постоянная онкологическая настроженность и знание основных клинических признаков, позволяющие говорить о развитии меланомы на фоне предшествующего пигментного невуса [3, 5–7]. Гиподиагностика приводит либо к неадекватной тактике ведения пациентов со стороны врачей первого контакта [3, 4], либо влечет за собой лечебное воздействие на невус в неадекватном объеме, что может повлечь за собой диссеминацию процесса. В связи с неудовлетворительными результатами лечения меланомы на сегодняшний день остается актуальным поиск возможностей улучшения ранней ее диагностики и первичной профилактики [3–6].

В последние годы важное место при дифференциальной диагностике пигментных образований кожи занимает дерматоскопия, повышающая чувствительность диагностики различных поражений кожи в сравнении со стандартным клиническим осмотром [8–12]. Дерматоскопическое исследование надежно вошло в диагностический арсенал врачей-онкологов и дерматологов как метод скрининга меланомы кожи. Согласно последним международным и европейским данным по раннему активному выявлению меланомы кожи, рекомендовано использование дерматоскопии в клинической практике как одного из самых необходимых инструментов для скрининга новообразований кожи [13–15].

Цель исследования — оценить информативность дерматоскопии у больных с пигментными невусами кожи в рамках первичной профилактики меланомы.

Материалы и методы

Для определения информативности клинических данных, а также используемых методов диагностики в постановке диагноза и определении тактики лечения проведено обследование 168 больных с пигментными невусами, получавших лечение в клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского медицинского университета за период с 2015 по 2017 г. Преобладали женщины — 108 (64,3 %). Мужчин было 60 (35,7 %). Наиболее частой локализацией пигментных невусов было туловище — 69 человек (41,1 %). На втором месте по частоте была локализация на коже головы и шеи — 58 человек (34,5 %). На нижних конечностях невусы локализовались у 29 пациентов (17,3 %), на верхних конечностях — у 12 больных (7,1 %). Диагноз устанавливался на основании анамнестических сведений, клинической оценки патологического процесса, результатов дерматоскопии, цитологического и гистологического исследований. Из анамнеза установлено, что у 54 пациентов (32 %) пигментный невус был врожденным, а у 114 человек — приобретенным (68 %).

Критериями включения в исследование являлись следующие параметры: наличие пигментного образования на коже, возраст пациентов не младше 18 и не старше 75 лет. Критериями исключения были: возраст младше 18 и старше 75 лет, наличие тяжелой соматической патологии в анамнезе больного, способной привести к серьезным осложнениям в процессе обследования.

При сборе жалоб и анамнеза у пациентов определяли не только длительность существования невуса, но и наличие или отсутствие признаков активизации. Самым частым симптомом был рост невуса. Этот признак наблюдался у 129 пациентов (76,8 %). Изменение цвета в сторону гиперпигментации отметили 14 человек (8,3 %). «Размытость» контуров наблюдалась у 10 больных (6 %). Изменение поверхности пигментного образования (шелушение, исчезновение кожного рисунка) констатировано у 8 человек (4,8 %). Зуд, жжение, покалывание невуса отметили три пациента (1,8 %). Из анамнеза были установлены факторы, способствующие активизации пигментных невусов. Повышенной солнечной инсоляцией (вплоть до солнечных ожогов) подвергались 109 человек (64,9 %). Время солнечной экспозиции было различным (от одного до нескольких месяцев). На втором месте была травма невуса — у 40 больных (23,8 %). Изменение врожденного невуса в период полового созревания отметили 17 пациентов (10,1 %). На фоне приема гормональных препаратов активизация констатирована у двух пациенток.

Осмотр больных проводился при ярком дневном освещении (нейтральный белый оттенок света 3200–4500 К). В пасмурную погоду использовались искусственные источники света, дающие теплый белый свет (3000–3500 К при верхнем искусственном освещении и 2700–3200 К при боковом). Площадь комнаты для проведения исследования равна 30 м². Температура в лаборатории поддерживалась на уровне +21...+22 °С. Относительная влажность воздуха 45–80 %. При осмотре кожи через ручную лупу с яркой подсветкой и диаметром линзы 50 мм (кратность увеличения ×10) обращали внимание на фототип кожи и степень ее пигментации на различных участках, наличие пигментных и беспигментных образований. Пигментное образование

оценивали визуально, определяя макроскопическую форму, состояние поверхности и окружающих тканей, контуры, выраженность пигментации и цвет, проводили измерение очага. Размеры пигментных невусов варьировали от 0,5 до 8 см. Чаще наблюдались пигментные невусы, максимальные размеры которых достигали 1,0 см — 83 человека (49,4 %).

Детализировались поверхность и форма роста. У большинства пациентов (95 человек — 56,5 %) на коже имелось несколько пигментных образований. Поверхность пигментных невусов у 101 больного (60 %) была шелушащаяся, у 67 человек (40 %) — ровная, гладкая. Преобладала узловая форма роста — у 141 пациента (83,9 %). Поверхностная форма роста отмечена у 27 человек (16,1 %). Чаще встречались пигментные невусы с максимальными размерами очага до 1 см — 83 человека (49,4 %).

Далее для более углубленного клинического анализа пигментных невусов с помощью цифровой фотокамеры SONY Cyber-Shot DSC-H3 с 8-мегапиксельным сенсором, «Zoom 10» и оптическим стабилизатором всем пациентам выполнялась фотосъемка пигментного невуса сначала в обычном режиме с захватом зоны локализации опухоли и окружающих ее тканей, а затем в режиме макросъемки при десятикратном оптическом увеличении опухоли выполняли несколько прицельных

снимков. Полученные цифровые изображения архивировались в картотеке пациента в базе данных компьютера врача. Далее при детальном рассмотрении изображения на экране компьютера в режиме различных увеличений (30–50-кратное увеличение по сравнению с исходными размерами опухоли) с использованием диагностического алгоритма ABCD более тщательно изучали поверхность и цветовые характеристики опухоли, оценивали границы и контуры образования, изменения со стороны окружающих ее тканей, уточняли характер патологического процесса (рис. 1, 2). На основании полученных данных делали заключение о наличии или отсутствии симптомов активации невусов, что помогало в уточнении диагноза и определении тактики лечения.

Для подтверждения клинического диагноза, дополнительной характеристики пигментного образования на коже, а также для дифференциального диагноза применялась ручная иммерсионная дерматоскопия с помощью контактного неполяризованного дерматоскопа HEINE mini 3000 LED (увеличение $\times 10$ с фокусирующей оптикой) со светодиодным освещением, обеспечивающего однородное освещение с отличной цветопередачей — температура цвета 4000 К, коэффициент цветопередачи CRI > 95. В качестве иммерсионной среды использовали масло «Heine Optotechnik», позволяющее

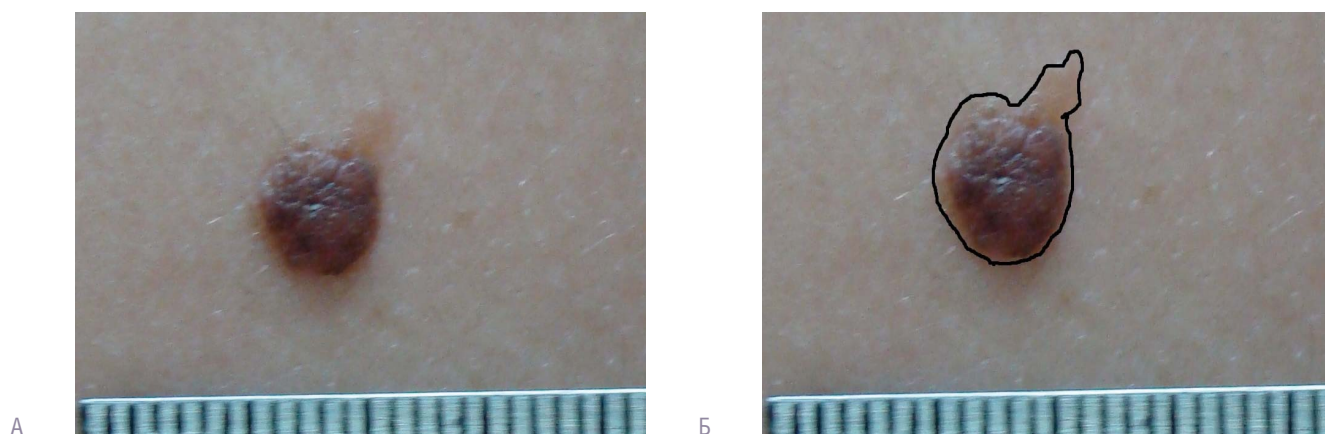


Рис. 1. Интрадермальный невус кожи ноги: А — в режиме макросъемки; Б — многократное увеличение с выделением контуров и границ образования
Fig. 1. Intradermal nevus of the leg: A — in a macro-mode; Б — manifold magnification showing the contours and boundaries of the tumour

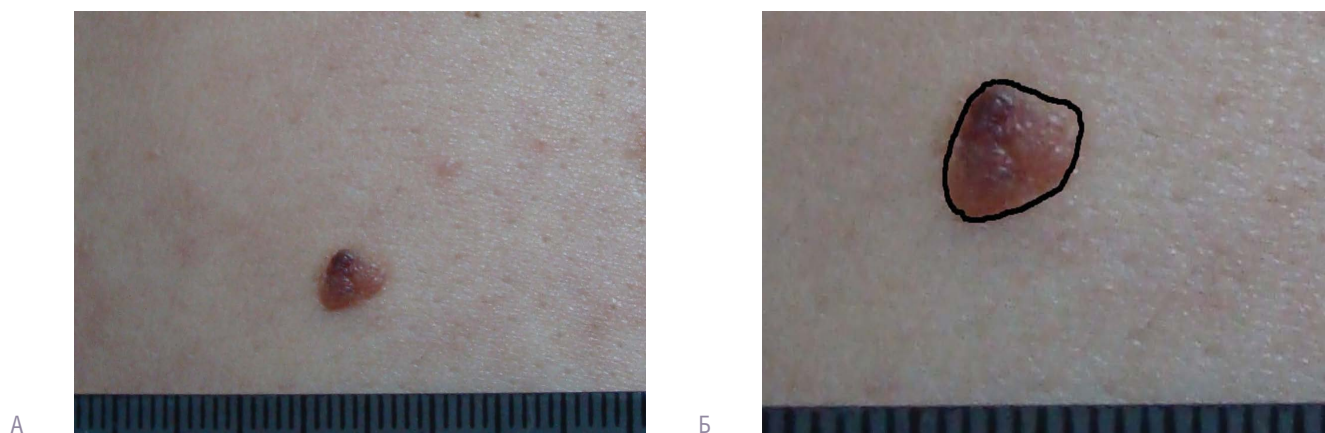


Рис. 2. Смешанный невус кожи грудной клетки: А — в режиме макросъемки; Б — многократное увеличение с выделением контуров и границ образования
Fig. 2. Mixed nevus of the skin of the chest: A — in a macro-mode; Б — manifold magnification showing the contours and boundaries of the tumour

проводить исследование на пигментных образованиях любой формы. Далее для оценки дерматоскопической картины невуса на полученных изображениях проводился анализ образований по алгоритму ABCD-E, где:

A — асимметрия: оценивается симметричность пигментного образования меланоцитарной природы по контуру, цвету, структурным компонентам. Оценка параметра проводится путем деления новообразования по двум осям и сравнения полученных половин между собой [$A = 0$ при полной симметрии; $A = 1$ и $A = 2$ при асимметрии в одной или двух половинах соответственно];

B — границы: оценивается четкость / резкий обрыв границы по 8 равным сегментам. Сектору, где граница резко обрывается, присваивается 1 балл [по шкале 0–8 баллов];

C — цвет: оценка количества цветов в образовании. Оценивали наличие следующих цветов: бежевый, коричневый, белый, красный, сине-черный или черный. Каждому из цветов присваивается 1 балл [по шкале 0–6 баллов];

D — дерматоскопические показатели: пигментная сеть, точки и глобулы, радиальные лучи, штрихи и полосы, «звездная вспышка», гомогенные участки и бесструктурные зоны [оценка по шкале 1–5 баллов];

E — эволюция: характеризует изменения поверхности, размера, цвета, формы пигментного образования, произошедшие с ним со временем.

Интерпретация полученных данных проводилась через расчет Total Dermatoscopy Score (TDS) [16], или суммарный дерматоскопический индекс (СДИ): $\text{СДИ} = (A \times 1,3) + (B \times 0,1) + (C \times 0,5) + (D \times 0,5)$. СДИ с учетом параметра «E» при отсутствии клинических изменений составляет: СДИ ABCD – 0,8; при наличии клинических изменений СДИ ABCD + 1,2 (Kittler с соавт., 1999 г.). По результатам расчетов СДИ оценивали характер образования: $\text{TDS} < 4,75$ — доброкачественное образование, $\text{TDS} = 4,8\text{--}5,45$ — потенциально злокачественное, требующее динамического наблюдения либо иссечения, $\text{TDS} > 5,45$ — меланома.

Впоследствии у всех пациентов диагноз был верифицирован. Всем больным проведено удаление данного образования. Показанием к оперативному лечению служило наличие симптомов активизации, травма невуса, а также выявленные изменения параметров образования согласно алгоритму ABCD при детальном рассмотрении полученных изображений образования на экране ПК в режиме многократного увеличения и результатов дерматоскопии. Данные предоперационной диагностики сопоставлялись с результатами гистологического исследования, которое и было использовано в качестве референтного.

Для оценки эффективности дерматоскопии при определении тактики у пациентов с пигментными невусами кожи на втором этапе исследования были сформированы две группы наблюдения. В I группу вошли 55 пациентов с пигментными невусами кожи с признаками активизации из группы обследованных на первом этапе исследования, размер невуса у которых был ≥ 5 мм. Для формирования контрольной группы методом случайной выборки были осмотрены клинически по всем стандартам 52 пациента с пигментными невусами кожи, не предъявляющие каких-либо жалоб, размер исследуемого невуса у них также превышал 5 мм. После

клинического обследования пациентам в контрольной группе также выполнялась иммерсионная дерматоскопия, результаты которой в дальнейшем сравнивались с результатами, полученными ранее в первой группе.

Статистическую обработку данных, полученных в результате клинико-инструментального обследования, проводили с помощью программных пакетов Statistica for Windows 8 и Microsoft Office Excel 2010. Для анализа данных использовались следующие характеристики, изучаемые в математической статистике независимых случайных величин: показатели центра распределения (мода, медиана, среднее арифметическое), параметры масштаба (минимум, максимум, среднеквадратичное отклонение), стандартная ошибка. Для оценки достоверности различий средних независимых выборок использовали параметрический критерий Стьюдента (t-критерий).

Результаты исследования

Клинико-диагностическая характеристика общей группы

На основании данных, полученных на первом этапе в результате обследования 168 пациентов, диагноз пигментного невуса в стадии активизации был установлен 164 пациентам (97,6 %). Никаких признаков изменения невуса не установлено у 4 больных (2,4 %). Показанием для оперативного лечения у этих пациентов служило наличие постоянной травматизации пигментного невуса в анамнезе как фактора риска развития меланомы. Клинические данные нашли свое подтверждение при проведении дерматоскопии с оценкой данных по шкале ABCD: у 165 пациентов (98,2 %) выявлены признаки атипичии или дисплазии пигментных невусов. У 3 больных (1,8 %) заподозрено злокачественное образование. В дерматоскопической картине данных образований определялась многокомпонентная структура.

Всем больным выполнено оперативное лечение. При срочном цитологическом исследовании у 165 больных (98,2 %) диагностирован пигментный невус, а у 3 больных верифицирована меланома. В цитологических препаратах этих пациентов обнаружены клетки пролиферативного эпителия с увеличенными и гиперхромными ядрами, укрупненными ядрышками. В цитоплазме и внеклеточно определялось различное количество меланина. При плановом гистологическом исследовании во всех 3 случаях диагноз злокачественного новообразования не был подтвержден и даны заключения: пограничный активный невус. При анализе случаев гиподиагностики установлено, что ошибки морфологической диагностики на дооперационном этапе были обусловлены следующими обстоятельствами: в исследованных препаратах определялись скопления пролиферирующих эпителиальных клеток мелкого и среднего размера кубической формы.

При гистологическом исследовании распределение во всей группе было следующим: внутридермальный пигментный невус у 73 человек (43,5 %), пограничный невус — у 53 пациентов (31,5 %), смешанный невус — у 42 больных (25 %).

Клиническая характеристика пациентов второго этапа обследования

По результатам второго этапа исследования распределение по полу и возрасту в исследуемых группах

было следующим: в первой группе мужчин было 19 человек (34,5 %), женщин — 36 человек (65,5 %), преобладали пациенты в возрасте от 31 до 60 лет — 30 человек (54,7 %). Средний возраст в группе составлял $37,7 \pm 1,5$ года. Во второй группе мужчин было 22 человека (42,3 %), женщин — 30 человек (57,7 %). Большую часть составляли пациенты в возрасте от 25 до 45 лет — 28 человек (53,8 %). Средний возраст пациентов в группе равен $39,9 \pm 1,3$ года. При анализе результатов проведенного стандартного клинического обследования в обеих группах, получены следующие данные (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, в группе сравнения пациентов ($n = 52$), не предъявляющих каких-либо жалоб относительно существующих у них на теле пигментных

невусов, при многоэтапном клиническом обследовании тоже были выявлены факторы риска в анамнезе и изменения самих невусов, что послужило поводом отнести их в группу лиц, подлежащих динамическому наблюдению: воздействие повышенной солнечной инсоляции у 27 пациентов (52 %) и I-II фототип кожи у 22 пациентов (42,3 %), неровные контуры или изменение поверхности (шелушение) у 11 (21,2 %) и 8 больных (15,4 %) соответственно.

Дерматоскопическая характеристика пациентов второго этапа исследования

Для определения информативности дерматоскопии сравнили данные, полученные в результате исследования в обеих группах. По результатам исследования все

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с пигментными невусами
Table 1. Clinical characteristics of patients with pigmented nevus

Показатель	I группа — основная (n = 55)	II группа — сравнения (n = 52)
Время появления невуса		
Врожденный	18 (32,7 %)	20 (38,5 %)
Приобретенный	37 (67,2 %)	32 (61,5 %)
Наличие симптомов активации (исходя из жалоб)		
Рост невуса	41 (74,5 %)	Отсутствие жалоб
Изменение цвета	6 (10,9 %)	
Изменение контура	2 (3,6 %)	
Изменение поверхности (шелушение, исчезновение кожного рисунка)	3 (5,5 %)	
Зуд, жжение, покалывание	3 (5,5 %)	
Из их числа комплекс симптомов	9 (16,4 %)	
Наличие факторов риска в анамнезе		
Повышенная солнечная инсоляция, вплоть до солнечных ожогов (время экспозиции от одного до нескольких месяцев)	36 (65,5 %)	27 (52 %)
Травма невуса	13 (23,6 %)	—
Гормональные перестройки: • период полового созревания • приема гормональных препаратов	5 (9,1 %) 1 (1,8 %)	— —
Фототип кожи		
I	6 (10,9 %)	2 (3,8 %)
II	11 (20 %)	20 (38,5 %)
III	38 (69,1 %)	30 (57,7 %)
Количество невусов у одного пациента		
1	2 (3,6 %)	—
2	5 (9,1 %)	10 (19,2 %)
3–5	37 (67,3 %)	34 (65,4 %)
>5	11 (20 %)	8 (15,4 %)
Локализация		
Голова, шея	19 (34,5 %)	8 (15,4 %)
Туловище	23 (41,8 %)	32 (61,5 %)
Верхние конечности	4 (7,4 %)	4 (7,7 %)
Нижние конечности	9 (16,3 %)	8 (15,4 %)
Размеры		
0,5–1,0 см	29 (52,7 %)	38 (73,1 %)
1,1–2,0 см	20 (36,4 %)	12 (23,1 %)
2,1–5,0 см	6 (10,9 %)	2 (3,8 %)
Контуры		
Ровные	36 (65,5 %)	41 (78,8 %)
Неровные	13 (23,6 %)	11 (21,2 %)
Венчик гиперемии по краю невуса	6 (10,9 %)	—
Поверхность		
Гладкая	18 (32,7 %)	44 (84,6 %)
Шелушение/неровность поверхности	37 (67,3 %)	8 (15,4 %)
Цвет образования		
Один цвет	14 (25,4 %)	19 (36,5 %)
Два цвета	37 (67,3 %)	30 (57,7 %)
Полихромия (3 цвета)	4 (7,3 %)	3 (5,8 %)

Таблица 2. Дерматоскопическая характеристика пигментных невусов
Table 2. Dermatoscopic characteristic of pigmented nevus

Признак	I группа — основная (n = 55)	II группа — сравнения (n = 52)
Асимметрия (симметричность по одной оси + асимметрия по двум осям)		
• по цвету	41 (74,5 %)	11 (21,2 %)
• по структуре	37 (67,3 %)	13 (25 %)
• по контуру	19 (34,5 %)	16 (30,8 %)
Границы		
• четкость границ	55 (100 %)	52 (100 %)
• резкий обрыв пигментации	—	—
Цвет		
Один цвет	14 (25,4 %)	19 (36,5 %)
Два цвета	37 (67,3 %)	30 (57,7 %)
Полихромия (3 цвета)	4 (7,3 %)	3 (5,8 %)
Дерматоскопические признаки		
Типичная пигментная сеть	30 (54,5 %)	33 (63,4 %)
Атипичная пигментная сеть	15 (27,3 %)	3 (5,8 %)
Негативная пигментная сеть («Буллыжная мостовая»)	5 (9,1 %)	3 (5,8 %)
Гомогенная область (Бесструктурные зоны)	25 (45,4 %)	6 (11,5 %)
Глобулы	45 (81,8 %)	34 (65,4 %)
Псевдоподии (очаговый характер)	4 (7,3 %)	1 (1,9 %)
Структура		
Ретикулярная	—	15 (28,8 %)
Глобулярная	—	13 (25 %)
Глобулярно-ретикулярная	24 (43,6 %)	18 (34,6 %)
Глобулярно-гомогенная	8 (14,5 %)	2 (3,8 %)
Ретикулярно-гомогенная	8 (14,5 %)	2 (3,8 %)
Гомогенная	—	1 (1,9 %)
Многокомпонентная	15 (27,3 %)	1 (1,9 %)

выявленные элементы были характерны для доброкачественных пигментных образований (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, у пациентов в первой группе при дерматоскопии пигментных невусов визуализировалась глобулярно-ретикулярная, глобулярно-гомогенная, ретикулярно-гомогенная и структуры образований, что отражает активность процессов роста невуса. Многокомпонентная структура невуса говорит о высоком риске малигнизации последнего (рис. 3). Высокий процент выявления такого дерматоскопического признака, как глобулы, обусловлен возрастным составом группы (средний возраст 37,7 года)



Рис. 3. Многокомпонентная структура невуса: типичная пигментная сеть с единичными глобулами и гомогенными областями
Fig. 3. The multicomponent structure of the nevus: a typical pigment reticulum with single globules and homogeneous regions

и преобладанием внутридермальных невусов — у 22 пациентов (40 %) (рис. 4).

При оценке невусов по шкале ABCD-E с подсчетом TDS в первой группе (n = 55) получены следующие данные: TDS ≤ 4,75 балла выявлен в 14 случаях (25,5 %), TDS = 4,75–5,45 балла (4,76 ± 0,8) получен в 38 (69,1 %) случаях. У 3 пациентов (5,5 %) TDS ≥ 5,45 балла — пигментные невусы отнесены к злокачественным образованиям.

Все больные из данной группы были прооперированы, учитывая наличие клинических и дерматоскопических признаков активации невуса, высокий индекс TDS

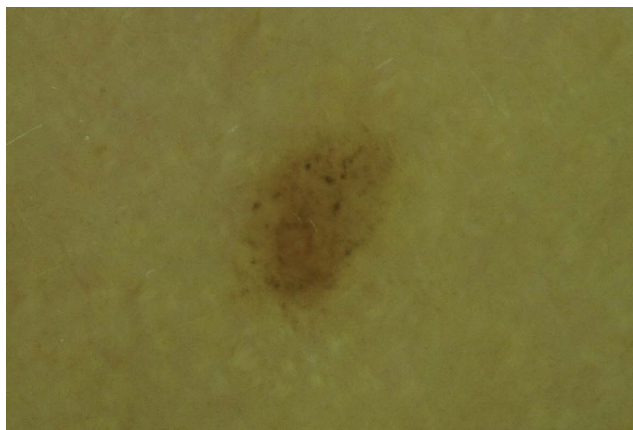


Рис. 4. Глобулярная структура невуса
Fig. 4. The global structure of the nevus

у 41 пациента (74,5 %). При гистологическом исследовании удаленных препаратов во всех случаях диагностирован пигментный невус. Случаев меланомы не выявлено.

В контрольной группе (n = 52) все выявленные элементы в дерматоскопической картине были характерны для доброкачественных пигментных образований. Среди элементов преобладала типичная пигментная сетка — 33 невуса (63,4 %), и глобулы — 34 невуса (65,4 %). Большая часть невусов имели типичную ретикулярную или глобулярно-ретикулярную структуру — 15 (28,8 %) и 18 невусов (34,6 %) соответственно. При оценке невусов с подсчетом TDS в 44 случаях (84,6 %) он оказался $\leq 4,75$ балла ($2,3 \pm 1,8$). При оценке невусов, у которых при клиническом осмотре выявлены неровные контуры и шелушение поверхности, у 7 невусов (13,5 %) TDS = 4,75–5,45 балла, что послужило поводом отнести этих пациентов в группу риска и рекомендовать им динамическое наблюдение. В 1 невусе (1,9 %) TDS = 5,5 балла, что послужило показанием для выполнения оперативного лечения. При гистологическом исследовании диагностирован пигментный веретенноклеточный невус Рида в стадии активации.

Таким образом, анализируя данные, полученные в результате выполнения иммерсионной дерматоскопии в двух группах больных с пигментными невусами в стадии активации и без них, чувствительность данного метода диагностики с последующим анализом данных по шкале ABCD-E с подсчетом TDS составляет 74,5 %, специфичность метода 98 % ($p \leq 0,05$). Рассматриваемые распределения в обеих группах близки к «нормальному» на основании изучения процентилей.

Обсуждение

Данные, полученные в результате многоэтапного клинического обследования пациентов с диагнозом пигментного невуса, говорят о высокой информативности использованного нами алгоритма клинической диагностики для выявления признаков активации пигментного невуса — чувствительность 97,6 %. Выполнение иммерсионной дерматоскопии с помощью контактного неполяризованного дерматоскопа HEINE mini 3000 LED с оценкой полученных данных с помощью алгоритма ABCD

позволяет повысить информативность клинко-инструментального обследования на дооперационном этапе — чувствительность 98,2 %, что сопоставимо с данными, полученными на этапе срочного цитологического исследования, — чувствительность метода 98,2 %.

Использование сложных трудоемких диагностических алгоритмов (ABCD-E) с оценкой по шкале TDS для оценки информативности данных дерматоскопии на втором этапе исследования, не показало более высокой точности результатов относительно клинко-инструментальных данных, полученных на первом этапе: чувствительность метода составила 74,5 %, специфичность метода 98 %.

Заключение

1. Точность диагностики использованного клинко-инструментального алгоритма позволяет говорить о возможности его применении у больных с пигментными невусами кожи как на амбулаторном этапе обследования для проведения дифференциальной диагностики и формирования групп риска с последующим динамическим наблюдением, так и в специализированных учреждениях для уточнения тактики ведения больных.

2. Несмотря на высокие показатели информативности, при применении метода иммерсионной дерматоскопии у больных с пигментными невусами кожи диагностические алгоритмы, используемые для оценки полученных данных, не учитывают наличие факторов риска в анамнезе, фототип кожи пациента, что также определяет тактику ведения данной группы пациентов. Поэтому данный метод диагностики может быть использован в качестве дополнительного у пациентов с пигментными невусами кожи.

3. Цитологический метод исследования является объективным методом верификации патологического процесса при пигментных новообразованиях кожи. Его информативность при данной патологии составляет 98,2 %.

4. Проведение многоэтапного морфологического исследования продолжает оставаться «золотым стандартом» обследования при онкологических заболеваниях и должно быть обязательным в онкологическом учреждении. ■

Литература/References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. (eds) The state of cancer care in Russia in 2017. Moscow: MNI OI im. P. A. Herzena, branch of the FSBI "NMIC radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)]

2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. (ред.) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Davydov M. I., Aksel E. M. (eds) Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: Publishing group ROSC, 2014. 226 p. (In Russ.)]

3. Ермаков А. В. Меланома кожи: Современные принципы ранней диагностики и профилактики. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2014;(3):100–108. [Ermakov A. V. Current principles in the early diagnosis and prevention of melanoma. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Herzena*. 2014;(3):100–108. (In Russ.)]

4. Чиссов В. И., Старинский В. В., Александрова Л. М. Методология проведения профилактических мероприятий, направленных на выявление ранних форм злокачественных новообразований. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012;1(1):50–53. [Chissov V. I., Starinsky V. V., Aleksandrova L. M. Methodology of implementation of preventive measures aimed at identifying early forms of malignant tumours. *Onkologiya. Zhurnal imeni P. A. Herzena*. 2012;1(1):50–53. (In Russ.)]

5. Молочков В. А. Меланоцитарные невусы. Практическая медицина. 2009;(5):68–75. [Molochkov V. A. Melanocytic nevi. Practical medicine 2009;(5):68–75. (In Russ.)]
6. Balato N. I. Psoriasis and melanocytic naevi: does the first confer a protective role against melanocyte progression to naevi? Br J Dermatol. 2011;164(6):1262–1270.
7. Rezza G. G., Leon A., Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). Acta Derm Venereol. 2011;91(4):428–431.
8. Соколов Д. В. Дерматоскопия в ранней диагностике и скрининге меланом кожи: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009. 28 с. [Sokolov D. V. Dermatoscopy in the early diagnosis and screening of melanoma of the skin: Dr. Sci. (Med.) dissertation abstract. Moscow, 2009. 28 p. (In Russ.)]
9. Потекаев Н. Н., Шугинина Е. А., Кузьмина Т. С., Арутюнян Л. С. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2010. 144 с. [Potekaev N. N., Shuginina E. A., Kuz'mina T. S., Arutyunyan L. S. Dermatoscopy in clinical practice. Guide for doctors. Moscow: MDV, 2010; 144 p. (In Russ.)]
10. Goodson A. G., Grossman D. Strategies for early melanoma detection: approaches to the patient with nevi. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5):719–735.
11. Marghoob A. A., Scope A. The complexity of diagnosing melanoma. J Invest Dermatol. 2009;129(1):11–13.
12. Argenziano G., Cerroni L., Zalaudek I. et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. J Am Acad Dermatol. 2011;67(1):54–59.
13. Marsden J. R., Newton-Bishop J. A., Burrows L. et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol. 2010;163:238–256.
14. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (New Zealand): Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group; 2008.
15. Argenziano G., Giacomel J., Zalaudek I., Blum A. et al. A Clinico-Dermoscopic Approach for Skin Cancer Screening Recommendations Involving a Survey of the International Dermoscopy Society. Dermatol Clin. 2013;(31):525–534.
16. Stolz W. et al. ABCD Rule. Eur J Dermatol. 1994;(4):521–527.

Информация об авторах

Андрей Леонидович Бакулев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; служ. тел./факс: +7 (8452) 22-38-55; тел.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Ольга Михайловна Конопацкова — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; служ. тел.: +7 (8452) 51-15-32; тел.: +7 (917) 215-22-70; e-mail: o.konopatskova@mail.ru

Юлия Валериевна Станчина* — аспирант кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8452) 51-15-32; +7 (927) 129-99-88; e-mail: JuVfresh@yandex.ru

Information about the authors

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; off. tel./fax: +7 (8452) 22-38-55; tel.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Olga M. Konopatskova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; off. tel.: +7 (8452) 51-15-32; tel.: +7 (917) 215-22-70; e-mail: o.konopatskova@mail.ru

Yulia V. Stanchina* — Graduate Student, Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (8452) 51-15-32; +7 (927) 129-99-88; e-mail: JuVfresh@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки

Карамова А. Э., Чикин В. В.*, Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Михина В. А., Батталова Н. С.

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

Цель: представление клинического случая редкого дерматоза — гистиоцитоза из клеток Лангерганса у взрослой пациентки.

Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное обследование женщины 64 лет, обратившейся с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, шеи, туловища, нижних конечностей, сопровождавшиеся зудом. Выполнено гистологическое исследование биоптатов кожи из очага поражения и иммуногистохимическое исследование маркеров клеток Лангерганса — лангерина и белка S-100.

Результаты. Клинические проявления заболевания, наличие гистиоцитарного инфильтрата в эпидермисе и дерме при гистологическом исследовании и иммуногистохимическое выявление экспрессии клетками инфильтрата лангерина и белка S-100 соответствовали диагнозу гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Терапия метотрексатом подкожно привела к значительному улучшению состояния больной.

Заключение. Для верификации диагноза гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо проведение гистологического исследования биоптата кожи и иммуногистохимического исследования маркеров клеток Лангерганса. Показана эффективность метотрексата в лечении этого заболевания.

Ключевые слова: **гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоциты, метотрексат**

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

Для цитирования: Карамова А. Э., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Нефедова М. А., Михина В. А., Батталова Н. С. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослой пациентки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):57–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>



Langerhans cell histiocytosis in an adult patient

Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin*, Lyudmila F. Znamenskaya, Maria A. Nefedova, Victoria A. Mikhina, Nailya S. Battalova

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

Aim: to present a clinical case of a rare dermatosis — Langerhans cell histiocytosis (LCH) in an adult patient.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of a 64-year-old woman who had complained of rashes on the skin of the scalp, neck, trunk and lower extremities accompanied by itching was carried out. A histological study of skin biopsy samples from the lesion area, as well as an immunohistochemical study of Langerhans cell markers — langerin and S-100 protein — were performed.

Results. Clinical manifestations of the disease, the presence of histiocytic infiltrate in the epidermis and dermis during the histological study and immunohistochemical detection of langerin infiltrate cells and S-100 protein were all consistent with the diagnosis of LCH. The therapy with methotrexate subcutaneously significantly improved the patient's condition.

Conclusion. Verification of the LCH diagnosis requires a histological study of skin biopsy samples and an immunohistochemical study of Langerhans cell markers. The efficacy of methotrexate in the treatment of this disease has been confirmed.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, histiocytes, methotrexate

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

For citation: Karamova A. E., Chikin V. V., Znamenskaya L. F., Nefedova M. A., Mikhina V. A., Battalova N. S. Langerhans cell histiocytosis in an adult patient. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):57–66. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-57-66>

■ Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — группа редких заболеваний, характеризующихся поражением различных органов и систем, в основе которого лежит инфильтрация тканей клетками, имеющими ультраструктурные признаки кожных клеток Лангерганса и экспрессирующими их маркерами — CD1a и CD207 (лангерин). В настоящее время гистиоцитоз из клеток Лангерганса рассматривается как новообразование, обычно имеющее доброкачественное течение у взрослых пациентов [1–3].

Чаще других поражаются кожа, кости, гипофиз, легкие. Могут быть поражены лимфоузлы, костный мозг, селезенка, печень, кишечник, центральная нервная система. В связи с этим выделяют гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением одного органа или системы, которое может быть одно- или многоочаговым, и системный гистиоцитоз с поражением органов риска или без него. Органы риска включают костный мозг, селезенку и печень [4]. Их поражение ассоциировано с повышенным уровнем смертности, однако это более характерно в случае развития заболевания у детей [5].

Первые описания заболеваний, которые относятся к группе гистиоцитоза из клеток Лангерганса, были сделаны в конце XIX — начале XX века, когда были описаны болезнь Хэнда — Крисчена — Шуллера, болезнь Леттерера — Сиве и эозинофильная гранулема. Хотя эти заболевания отличаются друг от друга своими клиническими проявлениями, их морфологическая картина имеет отчетливое сходство, характеризуясь инфильтрацией тканей гистиоцитами. Поэтому было сделано предположение, что эти болезни представляют собой разные клинические проявления одного патологического процесса. В связи с этим в 1953 году эти заболевания были объединены под названием гистиоцитоз X. Буква «икс» в названии этого заболевания указывает на неопределенное происхождение гистиоцитов. В последующем электронно-микроскопические исследования показали наличие в цитоплазме гистиоцитов, присутствующих в очагах поражения, особых структур — гранул Бирбека, которые являются признаком кожных клеток Лангерганса. Иммуногистохимические исследования показали экспрессию гистиоцитами инфильтрата маркеров CD1a и CD207 (лангерина), что соответствовало иммуногистохимическому профилю клеток Лангерганса. Ввиду иммуногистохимического и ультраструктурного сходства этих клеток с эпидермальными клетками Лангерганса был сделан вывод, что патологические гистиоциты, накапливающиеся в очагах поражения, появлялись в результате аномальной активации или неопластической трансформации клеток Лангерганса. Это привело к замене в 80-х годах XX века термина «гистиоцитоз X» на «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ЛКГ). Однако проведенные в начале XXI века исследования транскриптомных профилей патологических гистиоцитов показали, что клетки инфильтрата при ЛКГ по своим характеристикам более близки незрелым предшественникам миелоидных дендритных клеток, чем клеткам Лангерганса [6].

Из-за редкости заболевания к настоящему времени накоплено мало данных об эпидемиологии ЛКГ. Заболеваемость им составляет 3–5 на миллион человек, болезнь может быть диагностирована у людей любого пола в любом возрасте, но большинство пациентов — дети младше 3 лет [7, 8]. Среди детей ежегодный пока-

затель заболеваемости составляет 2,6–8,9 на 1 000 000 [9]. Заболеваемость у взрослых составляет 1–2 на миллион человек и может достигать показателя 2,6 на миллион человек [5, 7]. Заболевание возникает спорадически, хотя были описаны очень редкие семейные случаи болезни [10].

Согласно современным представлениям, накопление патологических гистиоцитов в тканях обусловлено привлечением миелоидных кроветворных клеток-предшественников (прекурсоров) под действием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и хемокинов (CCL20 и CCL2) из периферической крови в пораженные ткани, где они будут дифференцироваться [11, 12]. В большинстве случаев при ЛКГ является моноклональность гистиоцитов инфильтрата, за исключением первичного легочного ЛКГ, который характеризуется поликлональной пролиферацией [13, 14]. Активация пролиферации гистиоцитов и развитие болезни обусловлены мутациями генов, влияющих на клеточный рост и пролиферацию. Наличие мутаций генов, кодирующих белки сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), подтверждено почти у 80 % больных ЛКГ [4]. Предполагается, что в этом сигнальном пути могут быть обнаружены дополнительные мутации, так как MAP-киназы ERK (extracellular signal-regulated kinase) активированы у 100 % больных гистиоцитозом из клеток Лангерганса [1, 15].

Наибольшее значение в развитии ЛКГ придается активирующим мутациям гена *BRAF* [1]. Белок BRAF является членом семейства серин/треонинкиназ RAF и представляет собой ключевой компонент сигнального пути протеинкиназы MAPK, активация которой ведет к активации факторов транскрипции и повышению экспрессии генов, обеспечивающих пролиферацию и выживание клеток [16]. Наиболее частой мутацией гена *BRAF*, обнаруживаемой у больных ЛКГ, является мутация V600E (трансверсия с.1799T>A в экзоне 15). Частота встречаемости мутации *BRAF-V600E* при этом заболевании варьирует по разным данным от 25 до 65 % [1, 17–20]. Ее возникновение приводит к постоянной активации киназ MEK и ERK.

Вторым по частоте выявления мутаций при ЛКГ является ген *MAP2K1*, кодирующий киназу с двойной специфичностью MAP2K1, известную также как MEK1, которая, как и белок BRAF, является членом сигнального пути MAPK и способствует активации ERK1 и ERK2 [1]. Мутации гена *MAP2K1* возникают, по разным данным, у 15–50 % пациентов, не имеющих мутации *BRAF-V600E* [15, 21, 22]. Реже активация сигнального пути MAP киназ у больных ЛКГ связана с мутациями других генов (ERBB3, ARAF, PI3K) [15, 23, 24].

Хотя роль мутаций в патогенезе ЛКГ не вызывает сомнений, механизмы, определяющие распространенность и тяжесть заболевания, неизвестны. Мутация *BRAF-V600E* чаще обнаруживалась у пациентов с мультисистемным заболеванием, чем у пациентов с изолированным поражением одного органа [25]. Показано также, что эта мутация ассоциирована с повышенным риском рецидива [17]. Недавно обнаружено, что у пациентов с системными формами ЛКГ высокого риска мутация *BRAFV600E* также может присутствовать не только в клетках из очагов поражения, но и в CD11c⁺ и CD14⁺ клетках циркулирующей крови,

и в клетках костного мозга, включая стволовые CD34⁺ гемопоэтические миелоидные клетки-предшественники [17]. В то же время мутация *BRAF-V600E* у больных ЛКГ низкого риска с поражением одного органа обнаруживалась только в гистиоцитах из очагов поражения. Это означает, что тяжесть заболевания обусловлена стадией дифференцировки клеток, в которой происходит мутация в миелоидных клетках-предшественниках.

Патологические гистиоциты присутствуют в очагах поражения на различных стадиях дифференцировки клеток, включая популяции CD1a⁺/CD207⁺ [26, 27]. Эти клетки мало пролиферируют в очагах поражения, но мало восприимчивы к апоптозу, что способствует их длительному существованию в очагах поражения [28, 29]. Транскриптомный анализ показал, что они активно экспрессируют транскрипты различных металлопротеаз (MMP1, MMP9 и MMP12), экспрессия которых в виде белков была подтверждена иммуногистохимически, что может объяснить деструктивный характер поражений [30].

Поражение кожи может быть единственным проявлением ЛКГ или наблюдаться как одно из проявлений системного поражения [5]. В таком случае оно может быть первым признаком болезни, которая будет развиваться с формированием системного гистиоцитоза.

Предсказать эволюцию ЛКГ в момент установления диагноза невозможно [5]. Это заболевание, которое прогрессирует приступообразно, и иногда возможны поздние рецидивы. В редких случаях возможно развитие системного агрессивного заболевания, которое может привести к смерти. Тем не менее быстро прогрессирующее агрессивное течение болезни, наблюдаемое у детей, обычно не встречается у взрослых [3]. Для ЛКГ у взрослых более характерны спонтанные ремиссии заболевания, которые могут наступать даже без лечения.

Приводим наше наблюдение

Женщина 64 лет, проживающая в Московской области, была госпитализирована в стационар Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Минздрава России осенью 2019 года с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, шеи, туловища и нижних конечностей. Высыпания сопровождались интенсивным зудом.

В 2014 году был диагностирован рак тела матки стадия 1CT1cN0M0, проведена экстирпация матки и придатков, в настоящее время — ремиссия. С 2016 года у пациентки железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Считает себя больной в течение 2,5 года, с декабря 2016 года, когда в возрасте 62 лет впервые заметила высыпания красного цвета в области подмышечных впадин. Сочла эти высыпания аллергической реакцией на средства гигиены, не придавала этому значения. Однако через 2 недели аналогичные высыпания появились на коже живота и под молочными железами. В связи с распространением кожного процесса обратилась к врачу-дерматовенерологу. Установлен диагноз герпесвирусной инфекции, проведено лечение противовирусными препаратами без эффекта. При повторном обращении был установлен диагноз «кандидоз», назначена антимикотическая терапия с положительным эффектом в виде полного регресса высыпаний. Ремиссия длилась в течение полугода. В июне 2017 года высы-

пания появились снова — в пахово-бедренных складках и складках живота, сопровождались мокнутием и выраженным зудом, появлением неприятного запаха. Неоднократно обращалась к дерматологу, выставались диагнозы: «микоз», «пиодермия». Проводившееся лечение антибактериальными и антимикотическими препаратами не давало эффекта. Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, появлялись новые высыпания. В МОНИКИ была проведена диагностическая биопсия кожи. На основании морфологического и иммуногистохимического исследования биоптата кожи был установлен диагноз «гистиоцитоз». Проведена антибиотикотерапия без эффекта.

При поступлении в стационар ГНЦДК в затылочной области, за ушами и на задней поверхности шеи, а также в межлопаточной области на фоне розовой эритемы имелись множественные эскориации с геморрагическими корками на поверхности. В подмышечных впадинах, под молочными железами, на передней и боковых поверхностях туловища, в складках живота и паха на фоне эритемы багрового цвета располагались множественные эрозии с блестящим ярко-красным дном с активным экссудативным процессом. Частично эрозии были покрыты белым налетом. На боковых поверхностях туловища на фоне багровой эритемы имелись петехии. На коже голени располагалась эритема ярко-розового цвета с умеренной инфильтрацией, крупнопластинчатый шелушением (рис. 1). Отмечался неприятный запах от эрозивных поражений на туловище.

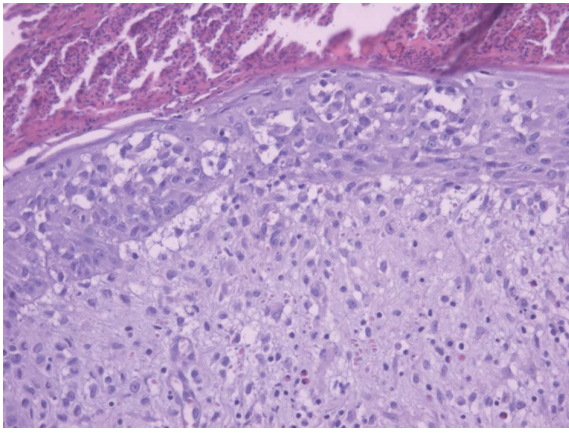
При обследовании выявлена анемия (Hb 108 г/л), повышение СОЭ до 32 мм/ч. Остальные результаты лабораторных анализов в пределах референсных значений.

Проведен пересмотр гистологических препаратов кожи. В сосочковом слое дермы были выявлены множественные очагово-сливающиеся пролифераты из крупных гистиоцитов с дольчатыми ядрами, содержащими 1–2 ядрышка, базофильной цитоплазмой. В дермальном инфильтрате в небольшом количестве присутствовали эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты. В сетчатой дерме инфильтрат отсутствовал, поражения придатков кожи не отмечалось. Выявлялся выраженный экзодитоз гистиоцитов с гиперхромными ядрами в эпидермис, с формированием в нем микроабсцессов (рис. 2). При пересмотре иммуногистохимических препаратов была выявлена отчетливая экспрессия гистиоцитами белка S-100 и CD207 (лангерина) как в дермальном инфильтрате, так и в эпидермальных микроабсцессах. Выявленные изменения соответствовали клиническому диагнозу гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ) (рис. 3).

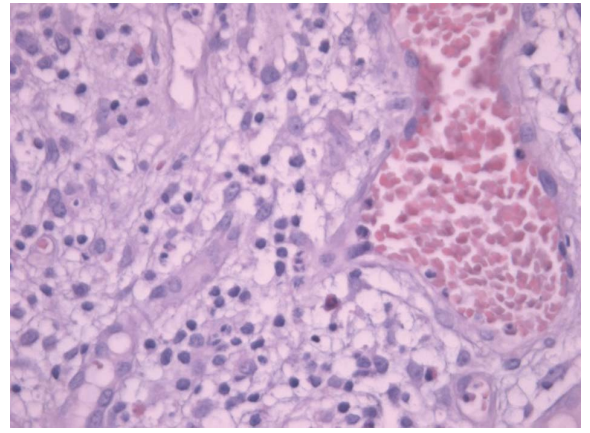
В условиях стационара проведено лечение: метотрексат подкожно 10–15–20–20 мг 1 раз в неделю, преднизолон 60 мг в/в капельно № 3, бетаметазон внутримышечно 1 раз в неделю № 3. Проводилась антибактериальная терапия: цефтриаксон 4 г в сутки — 9 дней, затем ципрофлоксацин 1 г — 15 дней, левофлоксацин 500 мг — 5 дней, флуконазол 150 мг № 7. Для наружной терапии использовали влажно-высыхающие повязки с хлоргексидином, раствор метиленового синего, бетаметазон, фузидовая кислота + гидрокортизон. За 4 недели терапии метотрексатом высыпания побледнели, площадь эрозивных поверхностей значительно уменьшилась, интенсивность экссудативного



Рис. 1. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Поражение кожи на задней поверхности шеи с переходом на затылочную область (А), боковых поверхностях туловища, складках под молочными железами, животе (Б, В), пахово-бедренных складках (Г), спине (Д), бедрах и голенях (Е, Ж)
 Fig. 1. Langerhans cell histiocytosis. Skin lesions on the back of the neck with a transition to the occipital region (A), lateral surfaces of the trunk, folds under the mammary glands, abdomen (Б, В), inguinal-femoral folds (Г), back (Д), hips and lower legs (Е, Ж)



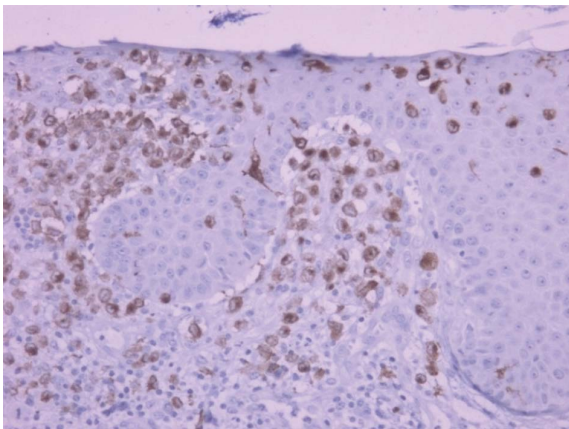
А



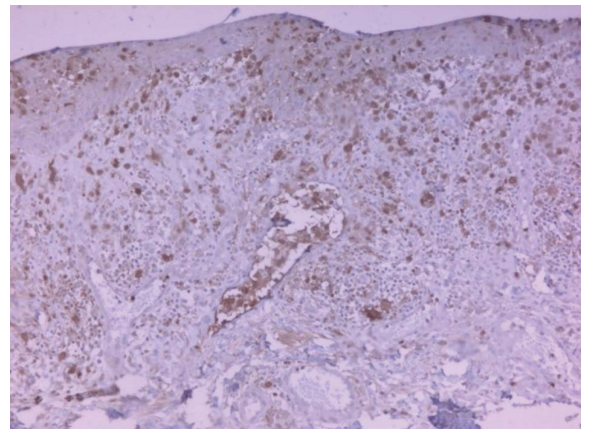
Б

Рис. 2. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Гистологическое исследование биоптата кожи. В сосочковой дерме очагово-сливающиеся пролифераты из гистиоцитов с их выраженным экзоцитозом в эпидермис с формированием микроабсцессов (А, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); гистиоциты укрупнены, с дольчатыми ядрами и базофильной цитоплазмой (Б, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 2. Langerhans cell histiocytosis. Histological study of a skin biopsy sample. In the papillary dermis, focal histiocyte proliferates with their pronounced exocytosis into the epidermis and the formation of micro-abscesses (A, hematoxylin and eosin staining $\times 200$); enlarged histiocytes with lobed nuclei and basophilic cytoplasm (B, hematoxylin and eosin staining $\times 400$)



А



Б

Рис. 3. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Иммуногистохимическое исследование. Выраженная экспрессия гистиоцитами в дермальном инфильтрате и в эпидермальном компоненте маркеров: белка S-100 (А, $\times 200$) и лангерина (Б, $\times 100$)

Fig. 3. Langerhans cell histiocytosis. Immunohistochemical study. Pronounced histiocyte expression in the dermal infiltrate and in the epidermal component of the markers: S-100 protein (A, $\times 200$) and langerin (B, $\times 100$)

процесса также снизилась (рис. 4). Практически полностью исчез зуд. Пациентка продолжила лечение метотрексатом 20 мг подкожно 1 раз в неделю под наблюдением у врача-дерматовенеролога по месту жительства. В июне 2019 г. отмечалось значительное улучшение: эрозии эпителизовались, эритема значительно уменьшилась, зуд исчез.

Обсуждение и заключение

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов гистологического и иммуногистохимического исследований пациентке был установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ). У нашей пациентки типичной для этого заболевания была локализация высыпаний на волосистой части головы и в крупных складках кожи.

Поражение волосистой части головы при ЛКГ наблюдается наиболее часто. Оно может захватывать всю кожу этой области. Чаще оно представлено небольшими, диаметром 1–2 мм, просвечивающими, слегка приподнятыми папулами розовато-желтого или красно-

ватого цвета. На поверхности папул могут возникать петехии, появляться чешуйки, затем их поверхность постепенно становится эрозивной, а эрозии покрываются серозными корками [3, 5]. Чешуйки или корки, покрывающие эритематозные высыпания, напоминают себорейный дерматит, с которым чаще всего требуется проводить дифференциальную диагностику. Эти поражения могут сопровождаться незначительным зудом, иногда пациент может испытывать боль в области волосистой части головы. В некоторых случаях возможно развитие диффузной алопеции, но при регрессе очагов поражения рост волос восстанавливается.

Поражение складок кожи является вторым по частоте развития. Могут быть поражены любые складки: паховые, подмышечные, под молочными железами, межъягодичная, а также шея или заушные складки. Сыпь сначала представлена эритематозными пятнами и папулами, но быстро прогрессирует с формированием очень болезненного потрескавшегося интертриго, к которому часто присоединяется суперинфекция. Часто поражение в виде эритемы и эрозий в складках



Рис. 4. Гистиоцитоз кожи из клеток Лангерганса. Побледнение высыпаний и эпителизация эрозий в процессе терапии метотрексатом (А–Е)
Fig. 4. Langerhans cell histiocytosis. Blanching of rashes and epithelialization of erosions during treatment with methotrexate (A–E)

кожи ошибочно диагностируется как экзема, псориаз, кандидозная инфекция или интертриго.

Поражение гладкой кожи характеризуется дермальными узелками красноватого цвета или распространенными пятнисто-папулезными, иногда пурпурозными элементами, покрытыми корками. Генерализованные кожные высыпания могут имитировать каплевидный псориаз, пруриго или красный плоский лишай.

Могут быть поражены слизистые оболочки. У женщин чаще поражается вульва, и это поражение может быть изолированным. В таких случаях наблюдаются эритема и индурация половых губ, которые часто распространяются до промежности и перианальной зоны, а также спереди до клитора. Для мужчин поражение половых органов нехарактерно. Поражение слизистой оболочки полости рта проявляется отеком и эрозиями десен, может сопровождаться расшатыванием зубов и считается признаком поражения костной ткани челюстей, требуя исключения поражения костей.

Поражение ногтей возникает редко, но оно возможно в виде паронихий, онихолизиса и подногтевого гиперкератоза и пурпурных полос ногтевого ложа [31].

Поскольку все эти проявления не являются специфическими, для верификации диагноза ЛКГ необходимо проведение гистологического и иммуногистохимического исследований с взятием биопсийного материала из очага поражения кожи [3]. Гистологическое исследование позволяет с высокой вероятностью предположить диагноз ЛКГ ввиду выявления плотного дермального инфильтрата, состоящего преимущественно из крупных полиморфных гистиоцитарных клеток с «почковидным» складчатым ядром (или «ядром в форме кофейного зерна») и обильной светлой цитоплазмой; в инфильтрате возможно наличие различного количества эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов и гигантских клеток. Инфильтрат располагается преимущественно в сосочковом отделе дермы и характеризуется выраженным эпидермотропизмом гистиоцитов. Структура придатков кожи остается сохранной [32]. Некоторые авторы характеризуют поражения кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса как гранулематозные, хотя фактически и не имеющие типичную организацию гранулем [5, 17], что, вероятно, обусловлено длительностью существования исследуемых авторами элементов, сопровождающихся фиброзированием окружающей ткани дермы. Изменения в эпидермисе обычно минимально выражены, в единичных случаях изъязвлений выявляется некроз.

Большинство вышеперечисленных признаков (за исключением гранулематозного характера инфильтрата и некроза эпидермиса, наблюдаемых лишь в редких случаях) было выявлено при гистологическом исследовании биоптата кожи у находившейся под нашим наблюдением пациентки.

Однако диагноз ЛКГ может быть установлен лишь при условии выявления, помимо клинико-морфологических данных, хотя бы одного из трех следующих признаков: 1) выраженной экспрессии CD207 (лангерина) гистиоцитами инфильтрата при иммуногистохимическом исследовании; 2) выраженной экспрессии CD1a гистиоцитами инфильтрата при иммуногистохимическом исследовании; 3) гранул Бирбека в цитоплазме гистиоцитов инфильтрата при электронно-микроскопическом исследовании [3]. Обнаружение CD207 (лангерина) —

белка, экспрессия которого необходима для образования гранул Бирбека, заменило собой выявление этих гранул методом электронной микроскопии. Кроме того, в диагностике имеет значение выявление других маркеров, хотя они и неспецифичны, например экспрессия белка S-100. Диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ЛКГ) у находившейся под нашим наблюдением пациентки был подтвержден выявлением при иммуногистохимическом исследовании экспрессии гистиоцитами инфильтрата CD207 (лангерина) и белка S-100.

Выбор терапии больных ЛКГ зависит от распространенности поражения, тяжести проявлений болезни и от того, какие органы поражены [3]. При распространенном поражении кожи, которое наблюдалось у находившейся под нашим наблюдением пациентки, показана системная терапия. Имеются данные об эффективности метотрексата, который назначался внутривенно в дозе 20 мг 1 раз в неделю [33]. Улучшение было отмечено через 3 недели терапии, через 8 недель — отмечено рубцевание всех язв, хотя после прекращения лечения высыпания снова появились, что потребовало возобновления терапии метотрексатом 20 мг 1 раз в месяц [33]. Нами метотрексат был использован для терапии пациентки подкожно, и эффект наблюдался уже через 3 недели терапии, после чего лечение было продолжено под наблюдением дерматолога по месту жительства.

У больных ЛКГ с поражением только кожи может быть также эффективной фототерапия [5]. Описана эффективность ПУВА-терапии [34]. При легком поражении кожи была эффективна узкополосная фототерапия [35].

Для наружной терапии могут использоваться топические глюкокортикостероиды, однако их эффект, как правило, недостаточный. Хирургическое иссечение очагов поражения ЛКГ проводится очень редко, в случаях, когда имеется единственный очаг поражения небольшого размера. Обширные операции противопоказаны. Не рекомендуются калечащие операции, например, гемивульвэктомия [3].

М. Girschikofsky и соавт. указывают, что при ведении больных ЛКГ необходимо учитывать возможность развития поражения различных органов [3]. Часто при выборе терапии во внимание принимается единственный наиболее пораженный орган, а полное обследование пациента не проводится, и из-за этого остаются без внимания поражения других органов [3]. Поэтому после установления диагноза гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо провести обследование пациента с учетом возможности поражения других органов, а в дальнейшем регулярно наблюдать за пациентом с целью выявления возможных осложнений или новых локализаций заболевания. Оценивается, что у 15–20 % пациентов с поражением одного органа развивается поражение другого в процессе наблюдения [5].

Часто больных с ЛКГ ничего не беспокоит или могут иметься лишь незначительно выраженные общие проявления системного поражения. Рекомендуется обращать внимание на одышку, кашель, боли в костях, ненормальный рост мягких тканей над пораженными костями, жажду, полиурию, лимфаденопатию, которые являются наиболее частыми проявлениями поражения внутренних органов при гистиоцитозе. Другими признаками являются утомляемость, общая слабость, потеря веса, ночные поты, тошнота и лихорадка [3]. Лихорадка,

повышенное потоотделение по ночам и потеря веса в случае низкой эффективности терапии могут прогнозировать редко наблюдаемое у взрослых агрессивное течение ЛКГ, сравнимое по тяжести с неходжкинской лимфомой высокой степени злокачественности [3].

Возможность развития системного поражения может потребовать консультаций других специали-

стов при появлении соответствующей симптоматики. Поскольку ЛКГ относится к миелоидным новообразованиям, то может потребоваться консультация гематолога [36]. У нашей пациентки признаков системного поражения не было выявлено, однако ей было рекомендовано наблюдение у врача-терапевта и онколога. ■

Литература/References

1. Badalian-Very G., Vergilio J. A., Degar B. A. et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116:1919–1923.
2. Badalian-Very G., Vergilio J. A., Fleming M., Rollins B. J. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2013;24(8):1–20.
3. Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net.Orphanet. *J Rare Dis*. 2013;8:72.
4. Kobayashi M., Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Science*. 2018;109:3707–3713.
5. de Menthon M., Meignin V., Mahr A., Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *PresseMed*. 2017;46(1):55–69.
6. Allen C. E., Li L., Peters T. L. et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol*. 2010;184:4557–4567.
7. Carstensen H., Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:387–388.
8. Aricò M., Girschikofsky M., Gènéreau T. et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocyte society. *Eur J Cancer*. 2003;39:2341–2348.
9. Guyot-Goubin A., Donadieu J., Barkaoui M. et al. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;51:71–75.
10. Aricò M., Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica*. 2001;86:1009–1014.
11. Tazi A., Bonay M., Bergeron A. et al. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X. *Thorax*. 1996;51:611–614.
12. Annels N. E., Da Costa C. E., Prins F. A. et al. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med*. 2003;197:1385–1390.
13. Willman C. L., Busque L., Griffith B. B. et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) — a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994;331:154–160.
14. Yousem S. A., Colby T. V., Chen Y. Y. et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:630–636.
15. Chakraborty R., Hampton O. A., Shen X. et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014;124(19):3007–3015.
16. Rollins B. J. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:839–851.
17. Berres M. L., Lim K. P., Peters T. et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211:669–683.
18. Roden A. C., Hu X., Kip S. et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):548–551.
19. Go H., Jeon Y. K., Huh J. et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014;65(2):261–272.
20. Haroche J., Charlotte F., Arnaud L. et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13):2700–2703.
21. Brown N. A., Furtado L. V., Betz B. L. et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124:1655–1658.
22. Nelson D. S., van Halteren A., Quispel W. T. et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosom Cancer*. 2015;54:361–368.
23. Nelson D. S., Quispel W., Badalian-Very G. et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;123(20):3152–3155.
24. Héritier S., Saffroy R., Radosevic-Robin N. et al. Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;125:2448–2449.
25. Héritier S., Emile J. F., Barkaoui M. A. et al. BRAF mutation correlates with high-risk langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023–3030.
26. Kudakwashe C., Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues. Reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7:607–614.
27. Egeler R. M., van Halteren A. G., Hogendoorn P. C. et al. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev*. 2010;234:213–232.
28. Marchal J., Kambouchner M., Tazi A. et al. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Histopathology*. 2004;45:20–28.
29. Senechal B., Elain G., Jeziorski E. et al. Expansion of regulatory T cells in patients with langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med*. 2007;4:e253.
30. Hutter C., Kauer M., Simonitsch-Klupp I. et al. Notch is active in langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood*. 2012;120:5199–5208.
31. Munn S., Chu A. C. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:269–286.
32. Favara B. E., Jaffe R. The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer*. 1994;Suppl 23:S17–23.
33. Steen A. E., Steen K. H., Bauer R., Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol*. 2001;145:137–140.
34. Sakai H., Ibe M., Takahashi H. et al. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell histiocytosis in an elderly patient. *J Dermatol*. 1996;23:42–46.
35. Imafuku S., Shibata S., Tashiro A., Furue M. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man success treated with narrowband ultraviolet B. *Br J Dermatol*. 2007;157:1277–1279.
36. Emile J. F., Abla O., Fraitag S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681.

Информация об авторах

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вадим Викторович Чикин* — д.м.н., старший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Людмила Федоровна Знаменская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мария Андреевна Нефедова — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Виктория Алексеевна Михина — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наиля Салимовна Батталова — врач-ординатор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Vadim V. Chikin* — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Lyudmila F. Znamenskaya — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Maria A. Nefedova — Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Victoria A. Mikhina — Dermatovenereologist, Department of Clinical Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Nailya S. Battalova — Resident Physician, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-67-78>

Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями

Семенова В. Г.^{1*}, Карамова А. Э.¹, Нефедова М. А.¹, Чеботарев В. В.², Земцов М. А.³, Одинец А. В.³, Шиханова Е. Н.³, Чумакова Е. С.⁴

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

² Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» 355020, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 52

⁴ ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» 355019, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56

Описан случай лепры (олигобациллярной погранично-туберкулоидной формы) в активной стадии у мужчины 52 лет в сочетании с установленным диагнозом туберкулеза легких и гепатита С.

Цель: представить клинический случай лепры с атипичными и осложненными проявлениями.

Материалы и методы. Больной 52 лет, длительное время получал лечение по поводу аллергического дерматита.

Результаты. Установлен диагноз: А 30.2. Погранично-туберкулоидная лепра (Лепра олигобациллярная. Погранично-туберкулоидная форма. Активная стадия). У пациента нетипичные для данной формы осложнения лепрозного процесса в виде язвенно-некротических высыпаний.

Ключевые слова: **лепра, осложнения, некротизирующая васкулопатия**

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

Для цитирования: Семенова В. Г., Карамова А. Э., Нефедова М. А., Чеботарев В. В., Земцов М. А., Одинец А. В., Шиханова Е. Н., Чумакова Е. С. Случай погранично-туберкулоидной лепры с атипичными и осложненными проявлениями. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):67–78. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-67-78>



A case of borderline tuberculoid leprosy with atypical and complicated manifestations

Viktoriya G. Semenova^{1*}, Arfenya E. Karamova¹, Maria A. Nefyodova¹, Vyacheslav V. Chebotarev², Mikhail A. Zemtsov³, Aleksey V. Odinets³, Elena N. Shikhanova³, Elena S. Chumakova⁴

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

² Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russian Federation

³ Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary of Stavropol Krai
Dostoevskogo str., 52, Stavropol, 355020, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Tuberculosis Dispensary of Stavropol Krai
Dostoevskogo str., 56, Stavropol, 355019, Russian Federation

This article presents a clinical case of a 52-year-old man suffering from oligobacillary border-tuberculoid leprosy in the acute phase associated with an established diagnosis of pulmonary tuberculosis and hepatitis C.

Aim: to present a clinical case of leprosy with atypical and complicated manifestations.

Materials and methods. A 52-year-old patient had been receiving treatment for allergic dermatitis for a long time.

Results. The patient was diagnosed with: A 30.2. Borderline tuberculoid leprosy (Paucibacillary Leprosy, Borderline tuberculoid form. Acute phase). The patient demonstrated atypical complications of the leprosy process in the form of ulcerative necrotic rashes.

Keywords: **leprosy, complications, necrotizing vasculitis**

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

For citation: Semenova V. G., Karamova A. E., Nefyodova M. A., Chebotarev V. V., Zemtsov M. A., Odinets A. V., Shikhanova E. N., Chumakova E. S. A case of borderline tuberculoid leprosy with atypical and complicated manifestations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):67–78. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-67-78>

■ Лепра, или болезнь Гансена, — инфекционное заболевание, гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*. Микобактерии имеют сродство к макрофагам, гистиоцитам, кератиноцитам, к шванновским клеткам в периферических нервах [1]. Инкубационный период составляет 2–4 года (может варьировать от 3 месяцев до 40 лет) [2], что создает определенные сложности в выявлении инфицированных лиц и проведении противоэпидемических мероприятий. Заражение приводит к поражению периферических нервов, кожи; слизистых, глаз, костей, тестикул и др. [3–5].

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость и эндемичность, до настоящего времени лепра является актуальной проблемой здравоохранения. Одной из задач глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с лепрой на 2016–2020 годы является ликвидация заболевания и ее осложнений [6].

Ниже приводится клиническое наблюдение развития нетипичных осложнений у пациента с погранично-туберкулоидной формой лепры.

Описание случая

Пациент М., 52 лет, житель Челябинской области, обратился в Ставропольский краевой клинический кожно-венерологический диспансер с жалобами на высыпания на коже лица, туловища, конечностей, язвенный дефект на плече.

Родился в г. Касли Челябинской области. Служил в рядах Советской армии, с 1987 по 1992 год находился в длительных командировках в республиках Средней Азии (Казахстан, Таджикистан, Туркменистан). С 1992 по 2008 год проживал в Андроповском районе Ставропольского края.

С 2008 по 2017 год находился в исправительно-трудовом учреждении (ИТУ) г. Нефтекумск Ставропольского края. В 2011 году появились высыпания на коже периоральной области слева, которые постепенно распространились на кожу туловища и конечностей, по поводу чего обратился в медсанчасть, где, со слов

пациента, установлен диагноз: «Аллергический дерматит», по рекомендации специалиста применял различные топические глюкокортикоиды (названий не помнит), эффект незначительный. В 2012 году установлен диагноз туберкулеза легких, по поводу чего получал противотуберкулезные препараты (рифампицин, этамбутол, изониазид). В 2016 году после вакцинации против гриппа, в месте инъекции в области левого плеча появилось уплотнение, а через 2–3 недели сформировался язвенный дефект. Со слов больного, в медсанчасти проведено внутриочаговое введение антибиотиков — без эффекта, в течение года язвенный дефект увеличивался в размерах.

В марте 2017 года после освобождения из ИТУ обратился в ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» и 03.05.2017 года был госпитализирован в отделение для больных туберкулезом органов дыхания № 2 с диагнозом «Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада».

Учитывая наличие распространенных высыпаний на коже туловища и конечностей, направлен на консультацию в ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», где консилиум установил предварительный диагноз: «Лепра?». Консультативно-диагностическая и организационно-методическая помощь оказывалась специалистами ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

При осмотре 05.05.2017 пациент предъявлял жалобы на высыпания на коже лица, туловища, конечностей, язвенный дефект на плече, периодически возникающее чувство онемения кончиков пальцев кистей и стоп, затрудненное дыхание и суковичные выделения из носа по утрам.

Объективно: при осмотре общее состояние удовлетворительное. Пациент контактный, сознание не нарушено, походка не изменена. Спинка носа деформирована в результате перелома.

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже головы, туловища, конечностей.

На коже разгибательной поверхности в средней трети левого плеча язвенный дефект от 7,0 до 12,0 см ярко-красного цвета с подрытыми краями, отечным периферическим валиком и плотно сидящими корками черного цвета. Дно язвы покрыто гнойным налетом. При поскабливании незначительная болезненность, кровоточивость. В верхней трети левого плеча атрофический рубец с телеангиоэктазиями на поверхности. В центре рубца два язвенных дефекта размерами 0,5 на 0,5 см и от 0,7 до 1,0 см, с гнойным отделяемым, покрыты корками черного цвета. Функция верхней конечности сохранена (рис. 1, 2).

На коже волосистой части головы, правой височной и теменно-височной областей, имеются два атрофических очага ярко-розового цвета с четкими границами, размерами от 2,5 до 3,0 см и от 3,0 до 4,0 см, волосы в очагах отсутствуют, волосяные фолликулы сглажены. Волосы в области бровей с латеральной стороны отсутствуют (рис. 3).

На коже лица в височной области, подбородка, щек, бляшки размерами до 3,0 см в диаметре ярко-розового цвета с гладкой блестящей поверхностью,



Рис. 1. Язвенный дефект на коже левого плеча
Fig. 1. Peptic ulcer on the skin of the left shoulder



Рис. 2. Атрофический рубец с язвенными дефектами на коже левого плеча
Fig. 2. Atrophic scar with ulcerative defects on the skin of the left shoulder

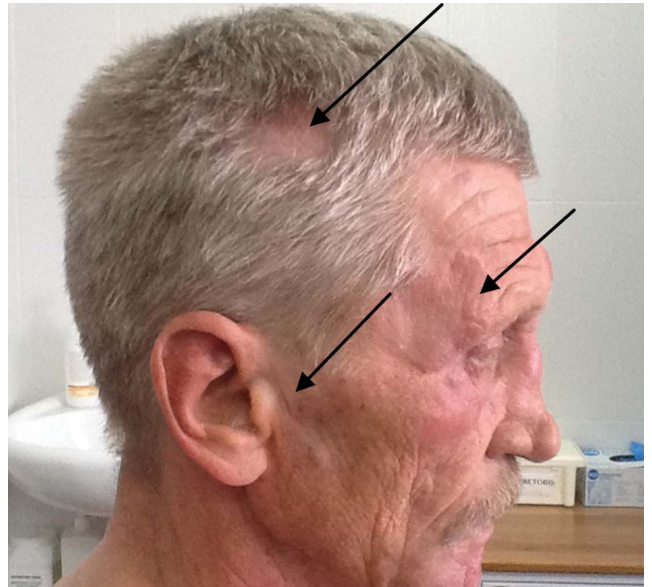


Рис. 3. Очаги атрофии, отсутствие волос в области бровей с латеральной стороны, височной и височно-теменной областях
Fig. 3. Epicentre of atrophy, absence of hair in the eyebrow area from the lateral side, temporal and temporal-parietal areas



Рис. 4. А — бляшки на коже височной и периорбикулярной областей с депигментацией и атрофией в центральной части; Б — бляшки на коже в области щеки слева с умеренной инфильтрацией; В — бляшки на коже в области подбородка
Fig. 4. А — patches on the skin of the temporal and periorbicular regions with depigmentation and atrophy in the central part; Б — patches on the skin in the cheek area on the left with a moderate infiltration; В — patches on the skin in the area of the chin

в центральной части некоторых развивается депигментация и атрофия (рис. 4 А–В).

На коже нижней трети передней брюшной стенки живота, в области ягодиц, внутренней поверхности правого плеча бляшки красновато-бурого и красновато-синюшного цвета с умеренно выраженной инфильтрацией, размерами от 3,0 до 4,0 см и от 1,5 до 7,0 см, на поверхности бляшек единичные чешуйки и корочки. Некоторые бляшки в центре атрофичны (рис. 5, 6).

На коже передней брюшной стенки живота, ягодиц, задней поверхности бедер, голени также имеются бляшки в виде колец и полуколец фигурных очертаний, с четким непрерывным краем, возвышающимся над уровнем кожи, красного или бурого цвета, с атрофией в центре. На поверхности сухие белесоватые чешуйки (рис. 6 А–Г).

На коже живота и передней поверхности бедер отмечается «мраморный» рисунок.

Кожа мочек ушей, в области локтей и коленных суставов обычной окраски, при пальпации инфильтрирована.

Пушковые волосы на коже туловища, верхних и нижних конечностей отсутствуют.

При пальпации определяется увеличение правого ушного, локтевых, лучевых, малоберцовых и большеберцовых нервов в виде плотного «шнура», болезненные, подвижные (рис. 7).

Паховые, подмышечные лимфоузлы подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями, нормальных размеров.

Результаты обследования

Проведены функциональные пробы.

При определении поверхностной чувствительности наблюдается снижение температурной чувствительности в области бляшек на коже бедер. Тактильная



Рис. 5. А — бляшки на коже плеча красновато-буроватого цвета с шелушением и атрофией в центре; Б — бляшки на коже живота красновато-синюшного цвета с умеренно выраженной инфильтрацией
 Fig. 5. A — reddish-brown patches on the skin of the shoulder with peeling and atrophy in the centre; Б — patches on the skin of the abdomen having a reddish-cyanotic colour with a moderate infiltration



Рис. 6. Фигурные бляшки красновато-бурого цвета: А — на коже передней поверхности бедер; Б — на коже боковой поверхности бедер с шелушением; В — на коже ягодиц; Г — на коже голени с атрофией в центральной части
 Fig. 6. Reddish-brown patches: А — on the skin of the anterior thigh; Б — on the skin of the lateral thighs with peeling; В — on the skin of the buttocks; Г — on the skin of the legs with atrophy in the central part



Рис. 7. Увеличение правого ушного нерва
Fig. 7. Enlargement of the right ear nerve



Рис. 8. Никотиновая проба: разлитая эритема и отек на коже лица («симптом воспаления»)
Fig. 8. Nicotine test: spilled erythema and edema on the skin of the face ("inflammation symptom")



Рис. 9. Эритема на коже груди и живота
Fig. 9. Erythema on the skin of the chest and abdomen



Рис. 10. Эритема с цианотичным оттенком на коже кистей
Fig. 10. Erythema with a cyanotic tint on the skin of the hands

чувствительность нарушена на коже кистей. Болевая чувствительность сохранена.

Никотиновая проба от 05.05.2017 положительная: после внутривенного введения 5 мл 1 % раствора никотиновой кислоты через три минуты появилась разлитая эритема на коже лица и шеи, которая в последующем распространилась на кожу туловища и конечностей. На фоне общей эритемы высыпания стали более яркими, отечными, на коже кистей и коленей отмечена эритема с цианотичным оттенком. Реакция длительная, более часа (рис. 8–10).

При бактериоскопическом исследовании скарификатов с кожи (мочки ушей, надбровные дуги, ягодицы и бедра), в соскобе слизистой носа и отпечатка с язвы на плече при окрашивании по методу Циля — Нильсена обнаружены преимущественно гомогенные, кислотоустойчивые микобактерии лепры, как единичные (рис. 11), так и в виде скоплений (рис. 12). В материале, полученном из язвы, кислотоустойчивые микобактерии расположены внутриклеточно в тканевых макрофагах. Суммарный бактериоскопический индекс 0,7+.

Биоптаты кожи, полученные 05.05.2017 из области высыпаний на передней и задней поверхности левого бедра и в области правой ягодицы, исследовали гистологически с окрашиванием препаратов гематоксилином и эозином и по методу Циля — Нильсена. Во всех отделах дермы выявлялся диффузный скудный/умеренный лимфоцитарный инфильтрат с примесью плазматических клеток, с формированием единичных эпителиоидноклеточных гранул без признаков казеозного некроза, без четких границ, с наличием единичных гигантских клеток по типу Пирогова — Лангханса. Отмечалось утолщение стенок сосудов. Во всех полях зрения нервные стволы не определялись. При дополнительном окрашивании по методу Циля — Нильсена микобактерии ни в одном из препаратов не выявлялись (рис. 13–15). Выявленные изменения соответствовали картине гранулематозного воспаления, что не противоречило клиническому диагнозу туберкулоидного типа лепры (на фоне проведенного лечения).

После проведения клинического, гистологического и бактериоскопического обследования был установлен

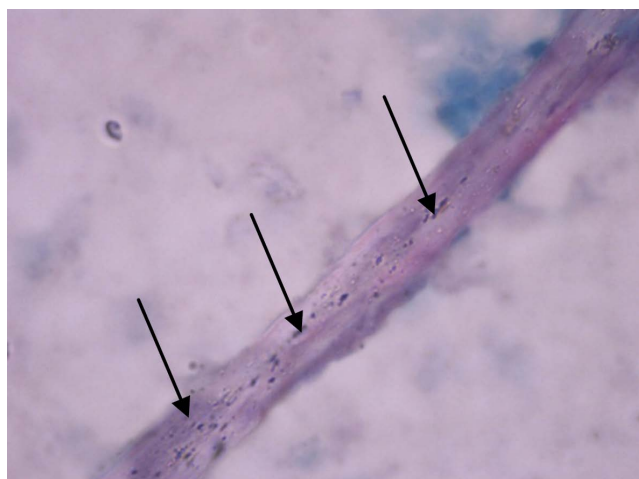


Рис. 11. Цитологическое исследование скарификата, окрашивание по методу Циля — Нильсена, $\times 1000$. Сгруппированные палочковидные микобактерии лепры
Fig. 11. Cytological examination of a skin scarificate, Ziehl — Neelsen staining, $\times 1000$. Grouped rod-shaped mycobacterium leprae

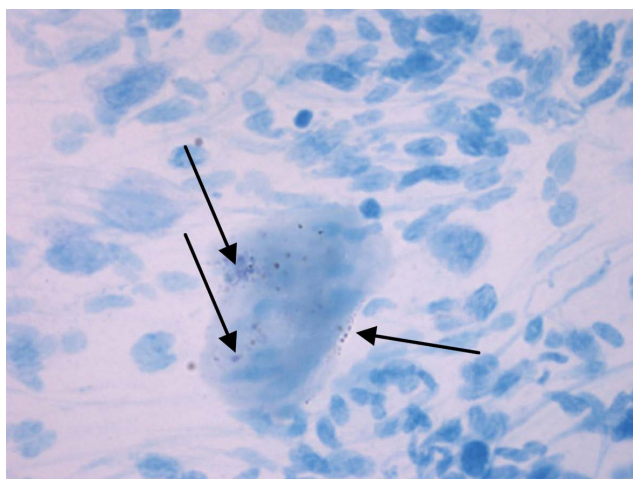


Рис. 12. Цитологическое исследование скарификата, окрашивание по методу Циля — Нильсена, $\times 1000$. Микобактерии лепры в виде глобул
Fig. 12. Cytological examination of a skin scarificate, Ziehl — Neelsen staining, $\times 1000$. Mycobacterium leprae in the form of globules

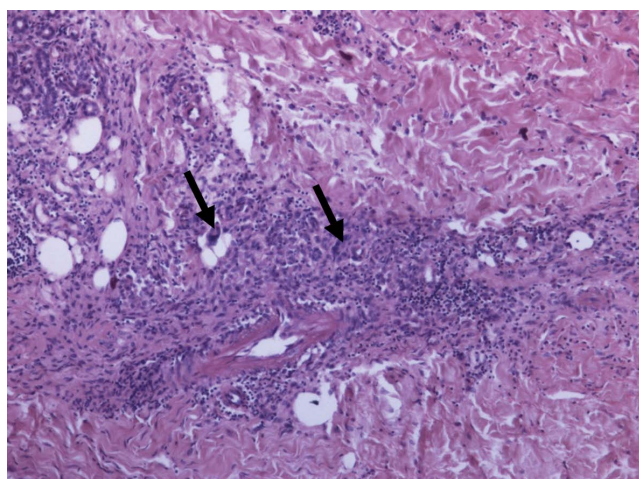


Рис. 13. Биопсийный материал, взят с кожи правой ягодицы. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. Изменения наиболее выражены в сравнении с другими локализациями. В дерме вокруг сосудисто-нервных пучков выявляются умеренные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток и единичных гигантских многоядерных клеток (указаны стрелками). Дерма фибрирована
Fig. 13. Biopsy material taken from the skin of the right buttock. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$. Changes are most pronounced in comparison with other localizations. In the dermis around the neurovascular bundles, moderate lymphohistiocytic infiltrates with an admixture of plasma cells and single giant multinuclear cells (indicated by arrows) are detected. Fibrous dermis

диагноз: А 30.2. Погранично-туберкулоидная лепра (лепра олигобациллярная, погранично-туберкулоидная форма, активная стадия).

Пациент находился на лечении в стационаре ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» с диагнозом: «Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. Лепра погранично-туберкулоидная. Миокардиодистрофия смешанного генеза ХСН 1 ФК1. ХОБЛ 2-й степени, смешанный фенотип, редкие обострения. Носительство *H. pylori*. Анемический синдром 1-й степени смешанного генеза. Хронический вирусный гепатит С. Синдром зависимости от алкоголя, средняя

стадия, фаза ремиссии. Синдром зависимости от сочетанного употребления наркотиков и других психоактивных веществ (опиоиды, каннабиоиды), фаза ремиссии. Искривление носовой перегородки. Хронический ринит в стадии ремиссии. Хронический субатрофический фарингит в стадии ремиссии».

По поводу туберкулеза легких получал лечение капреомицином, левофлоксацином, теризидоном, ПАСК, бедаквилином, линезолидом.

Несмотря на проводимую терапию, язвенный дефект на коже левого плеча увеличивался в размерах, распространился на подкожную клетчатку и мышечную ткань, появился выраженный болевой синдром. Консультирован хирургом 14.07.2017, установлен диагноз «инфицированной раны мягких тканей левого плеча», проведенное местное лечение Левомиколем — без эффекта. Консультирован онкологом 05.09.2017, установлен диагноз: Сухой некроз мягких тканей верхней и средней трети плеча. Данных за онкологический процесс не выявлено. Для исключения лимфомы проведена биопсия с фенотипированием (использовались антитела к терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе — анти-TdT). В биоптате был выявлен язвенный дефект кожи, в дне которого — картина васкулита и густой лимфоцитарный инфильтрат, иммунофенотип которого соответствовал пролиферирующим реактивным Т-лимфоцитам, наблюдающимся при выраженном хроническом воспалительном процессе.

Специфическая противолепрозная терапия назначена с сентября 2017 года в соответствии со стандартом специализированной медицинской помощи при лепре, активной стадии, утвержденной приказом Минздрава России № 1681н от 29.12.2012: дапсон 100 мг 1 раз в сутки, рифампицин 600 мг однократно один раз в месяц.

В связи с развившейся сухой гангреней левого плеча больному по жизненным показаниям 18.10.2017 проведена операция — экзартикуляция левой верхней конечности на уровне плечевого сустава.

В январе 2018 года повторно осматрен дерматовенерологом. В левой аксиллярной области по периферии послеоперационного рубца на фоне эритемы имеются

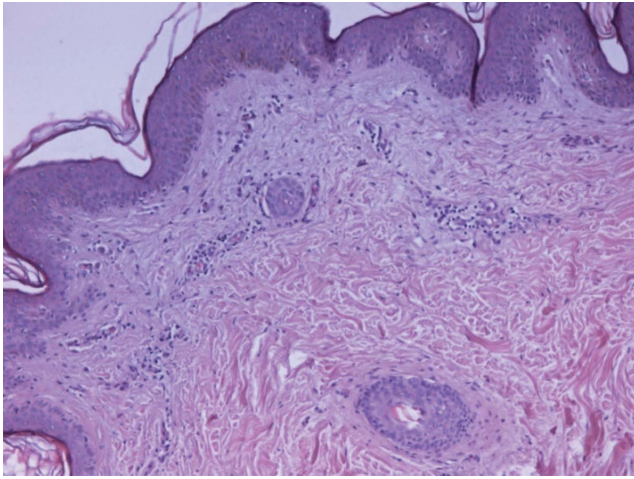


Рис. 14. Биопсийный материал, полученный из кожи с бляшки на бедре
Fig. 14. Biopsy material obtained from a skin patch on the thigh

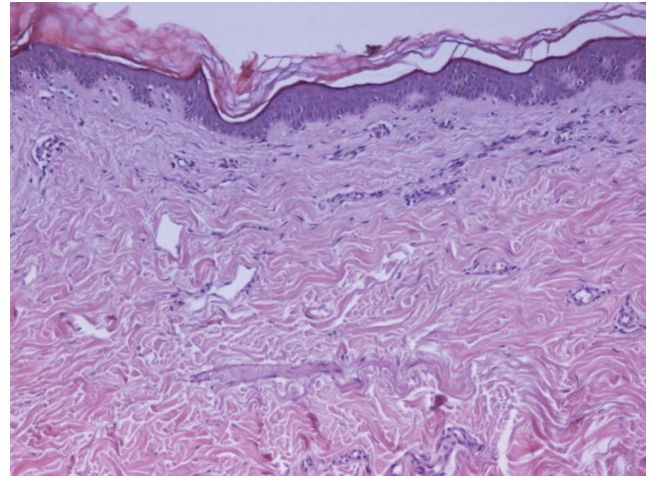


Рис. 15. Биопсийный материал, полученный из кожи в области коленного сустава
Fig. 15. Biopsy material obtained from the knee skin

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. Изменения минимально выражены. В дерме выявляются скудные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. Дерма фиброзирована. При окрашивании по методу Циля — Нильсона микобактерии ни в одном из исследованных препаратов не выявлены
Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$. Changes are minimally expressed. Scanty perivascular lymphocytic infiltrates are detected in the dermis. Fibrous dermis. Staining using the Ziehl — Nielsen method detected no mycobacteria in any of the studied preparations



Рис. 16. Язвенные дефекты в области культи, покрытые коркой черного цвета
Fig. 16. Ulcerative defects in the area of the residual limb covered by a black crust



Рис. 17. Бляшки в области мечевидного отростка размером 1,0x0,7см с шелушением
Fig. 17. Skin patches in the area of the metasternum having the size of 1.0x0.7 cm with peeling

язвы неправильной формы с четкими краями, покрытые по всей поверхности геморрагической коркой черного цвета (рис. 16). В области мечевидного отростка расположены две бляшки размером от 0,7 до 1,0 см, покрытые чешуйками (рис. 17). На коже боковой поверхности живота слева имеется язвенный дефект размером от 8,0 до 12,0 см с воспалительным валиком по периферии, покрытый плотно сидящей «рупиоидной» коркой черного цвета (рис. 18).

В клиническом анализе крови снижение уровня эритроцитов до $3,63 \times 10^{12}$ /л и гемоглобина до 114 г/л на фоне выраженного лейкоцитоза до $24,02 \times 10^9$ /л и увеличение СОЭ до 38 мм/ч, появление юных клеток — 2 %, миелоцитов — 1 %, тромбоцитов — 637×10^9 /л. В общем анализе мочи удельный вес — 1025, лейкоциты — 5–6 в п/зр., эритроциты — 8–10 в п/зр., эпителий — 3–4 в п/зр.

В марте 2018 года была проведена биопсия кожи в области язвенных дефектов на культе и животе. Исследование биоптатов проводилось в патоморфологическом отделении ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. По данным патоморфологического исследования в сосочковой и сетчатой дерме вокруг сосудисто-нервных пучков выявляются отчетливые округлые гранулематозные инфильтраты с наличием гигантских многоядерных клеток (рис. 19). Дерма фиброзирована. При окрашивании по методу Циля — Нильсена выявлены микобактерии лепры (рис. 20). При бактериоскопическом исследовании обнаружены микобактерии лепры, суммарный бактериоскопический индекс 0,4+.

Выписан из отделения для больных туберкулезом органов дыхания 05.03.2018 с диагнозом: «Диссеминированный туберкулез легких в фазе уплотнения,



Рис. 18. Язвенный дефект на коже живота размером 12,0×8,0 см с плотно сидящей коркой черного цвета
Fig. 18. An ulcerative defect on the skin of the abdomen having the size of 12.0×8.0 cm with a tight-fitting black crust

рассасывания и рубцевания полости распада. Лепра, погранично-туберкулоидная форма, активная стадия. Специфическая полинейропатия. Миокардиодистрофия смешанного генеза ХСН 0-1, ФК 1. ХОБЛ 2-й степени. Бронхиальная астма. Вирусный гепатит С с минимальной активностью. Язвенно-некротический васкулит с выраженным болевым синдромом. Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с приемом психоактивных веществ. Синдром зависимости от алкоголя, средняя стадия, синдром зависимости от сочетанного употребления наркоти-

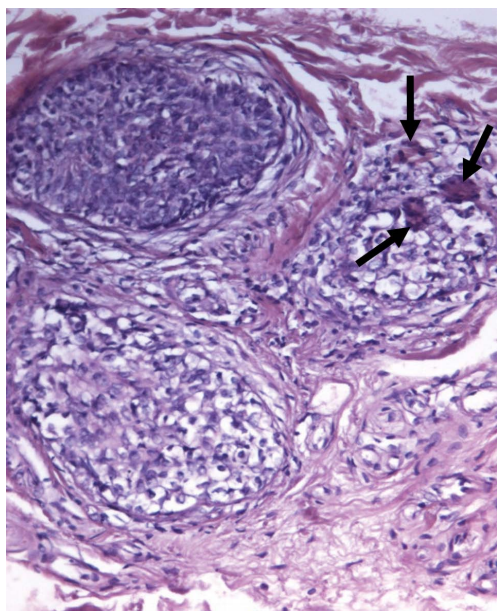


Рис. 19. Биопсийный материал, взят с кожи культи. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×200. В сосочковой и сетчатой дерме вокруг сосудисто-нервных пучков выявляются отчетливые округлые гранулематозные инфильтраты с наличием гигантских многоядерных клеток (указаны стрелками). Дерма фибрирована
Fig. 19. Biopsy material taken from the residual limb skin. Hematoxylin and eosin staining, ×200. In the papillary and reticular dermis around the neurovascular bundles, distinct roundish granulomatous infiltrates with giant multinucleate cells (indicated by arrows) are detected. Fibrous dermis

ков и других психоактивных веществ (опиоиды, каннабиоиды), фаза ремиссии. Экзартикуляция левой верхней конечности на уровне плечевого сустава (от 19.10.2017)».

Для получения специфического противолепрозного лечения переведен в ФКУ «Терский лепрозорий» Минздрава России.

В связи с ухудшением общего состояния: повышение температуры до фебрильной, появление новых язвенно-некротических высыпаний, развитие асцита, появление в моче эритроцитов, лейкоцитов и уробилина, 25.04.2018 переведен для дальнейшего лечения в ГБУЗ Ставропольского края «Георгиевская районная больница». На фоне проводимой терапии общее состояние резко ухудшалось, нарастали явления интоксикации, 2 мая 2018 года — *exitus letalis*, диагноз: «Сепсис (А 41.9.)». Патоморфологическое заключение: полиорганная недостаточность. Другие некротизирующие васкулопатии М 31.9.

Обсуждение

Описанное наблюдение интересно с точки зрения сочетания у больного двух заболеваний — туберкулеза и лепры. Подобные случаи были выявлены Donoghue и соавт. в археологических образцах, датированных периодом I–XIII веков, в настоящее время также встречаются в практике врачей, однако частота их описаний постепенно снижается, что расценивается как следствие повсеместного вакцинирования БЦЖ населения, в том числе в эндемичных регионах [7–9]. Лепра была повсеместно распространена в Европе вплоть до возникновения эпидемии туберкулеза в XVII–XVIII веках, после которой распространенность лепры резко

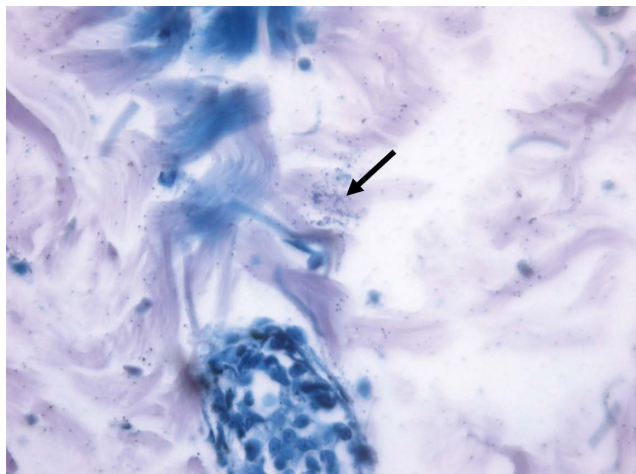


Рис. 20. Биопсийный материал. Окрашивание по методу Циля — Нильсона, ×400. В сосочковой и сетчатой дерме в области гранулематозных инфильтратов выявляются диффузно рассеянные в дерме мелкие округлые и палочковидные тельца буровато-красного цвета (микобактерии) (область с наибольшей концентрацией тельца отмечена стрелкой)
Fig. 20. Biopsy material. Ziehl — Nielson staining, ×400. The papillary and reticular dermis in the area of granulomatous infiltrates shows the presence of small round and rod-shaped diffusely scattered bodies of a brownish-red colour (mycobacteria). The area with the highest concentration of the bodies is marked by an arrow

снизилась, а распространенность туберкулеза остается высокой вплоть до настоящего времени [10]. Этот факт послужил основой для появления двух гипотез. Гипотеза, предложенная Chaussinand в 1948 году, касается появления перекрестного иммунитета к лепре у лиц, болеющих латентным туберкулезом [11], что косвенно подтверждается фактом развития иммунитета к лепре у лиц, вакцинированных БЦЖ [9]. Гипотеза Donogheu, напротив, предполагает возникновение коинфицирования и постулирует, что больные мультибациллярной формой лепры более предрасположены к заболению туберкулезом, присоединение которого с высокой вероятностью приводит к летальному исходу [7]. Обе гипотезы были подтверждены математическими моделями [10, 12], и убедительных данных, позволяющих сделать окончательный вывод об иммунологических взаимоотношениях туберкулеза и лепры, не найдено. В литературе описаны случаи сочетания туберкулеза со всеми вариантами лепры — туберкулоидной, пограничной и лепроматозной [13, 14], при этом преобладают описания лепры, предшествовавшей развитию туберкулеза [8], однако в представленном случае наблюдалась обратная последовательность возникновения заболеваний — с первичным туберкулезом, что встречается значительно реже [8].

Можно предположить, что появившиеся в 2011 году высыпания на коже лица у пациента, которые были расценены как проявления аллергического дерматита, на самом деле являлись клиническими проявлениями лепры, а диагноз туберкулеза легких установлен в 2012 году, и таким образом описанный случай не противоречит имеющимся литературным данным.

Согласно классификации Ridley и Jorling, выделяют 6 основных форм лепры: полярная туберкулоидная (ТТ), погранично-туберкулоидная (ПТ), пограничная (ПП), погранично-лепроматозная (ПЛ) и полярная лепроматозная (ЛЛ), а также недифференцированный вариант заболевания [15]. Определяющая роль в развитии той или иной формы лепры принадлежит иммунной системе больного, в частности тенденции к развитию Т-хелперного ответа преимущественно 1-го или 2-го типа (Th1 или Th2). В очагах поражения при ТТ преобладает Th1 ответ с выработкой таких цитокинов, как IFN- γ , IL-2, IL-15, TNF- α , активацией макрофагов, приобретающих эпителиоидный вид, и преобладанием CD4⁺Т-лимфоцитов в инфильтратах, что приводит к ограничению распространения микобактерий за счет окружения их гранулематозными структурами. Напротив, иммунный ответ при ЛЛ характеризуется преобладанием Th2-иммунного профиля цитокинов (IL-4, IL-10), активацией Т-регуляторных клеток, продукцией антител и формированием иммунных комплексов, что, однако, не позволяет подавить рост микобактерий. При ЛЛ определяется преобладание CD8⁺Т-лимфоцитов и макрофагов с «пенистой» цитоплазмой, густо заполненной микобактериями. В случае анэргического течения лепры одной из причин считается повышенная активность FoxP3⁺Т-регуляторных клеток, продуцирующих TGF- β , оказывающий супрессорное воздействие на эффекторные Т-клетки [16].

Критериями диагностики лепры являются наличие высыпаний на коже с доказанной потерей чувствительности, уплотнение периферических нервных стволов,

положительный результат бактериоскопического исследования скарификатов кожи или кожного биоптата, что, в свою очередь, приводит к улучшению диагностики заболевания [17]. «Золотым стандартом» служит патогистологическое исследование [18].

Длительное течение лепры сопровождается периодическими обострениями — так называемыми лепрозными реакциями, представляющими собой эпизоды резко выраженного воспаления с грозными иммунологическими осложнениями, часто приводящими к необратимому повреждению нервных волокон и мутиляциям. Выделяют два основных типа лепрозных реакций: реверсивная (восходящая) реакция, или реакция 1-го типа (ЛР1), и лепрозная узловатая эритема, или реакция 2-го типа (ЛР2). ЛР1 представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа, характерную для туберкулоидных форм (ТТ и ПТ), с формированием разрушающих нервных волокон гранулем в результате Th1 иммунного ответа. ЛР2 сопровождается активацией Th2 системы и накоплением иммунных комплексов в циркуляторном русле и в тканях, что наблюдается у пациентов с лепроматозными формами заболевания (ЛЛ и ПЛ) [19]. При пограничной форме лепры (ПП) могут наблюдаться различные иммунологические ответы и лепроматозные реакции [20].

В литературе встречаются описания пациентов с лепроматозными формами лепры, у которых формировались глубокие трофические незаживающие язвы, преимущественно на коже нижних, реже — верхних конечностей [21]. Подобная клиническая картина расценивается большинством авторов как тяжелое проявление ЛР2, в частности как развитие некротической эритемы [22].

В литературе не удалось встретить упоминаний о наличии обширных язв при туберкулоидной форме лепры. Авторы данной статьи взяли на себя смелость расценить имеющиеся язвенно-некротические высыпания как очень редкое проявление при туберкулоидной форме лепры.

По мнению некоторых авторов, у больных лепрой с сопутствующими заболеваниями, вызванными вирусной инфекцией, такими как ВИЧ, гепатиты В и С, возможно более тяжелое течение основного заболевания [23]. По всей вероятности, происходящие в организме больного иммунологические изменения, могли стать причиной развития васкулита и определять не только клинические формы лепры, но и ее осложнения [24].

Таким образом, можно предположить, что наличие нескольких инфекционных заболеваний и других сопутствующих болезней у пациента вызвало столь тяжелое осложнение лепрозного процесса.

Представленный клинический случай интересен не только для врачей-дерматовенерологов, но и специалистов других профилей (фтизиатров, хирургов, инфекционистов): во-первых тем, что у пациента одновременно имелись несколько инфекционных заболеваний (лепра, туберкулез, гепатит С), сочетание которых, по всей видимости, и обусловило развитие тяжелых язвенно-некротических высыпаний. Во-вторых, можно предположить, что начальные проявления лепры были расценены как аллергический дерматит, и пациент не получил специфического лечения, что также могло привести к развитию некротизирующей васкулопатии.

Выводы

Несмотря на то что заболеваемость лепрой в Российской Федерации носит спорадический характер,

знание клинической картины и эпидемиологических особенностей позволит диагностировать болезнь Ганзена на ранних стадиях. ■

Литература/References

1. Cogen A. L., Walker S. L., Roberts C. H., Hagge D. A., Neupane K. D., Khadge S. et al. Human beta-defensin 3 is up-regulated in cutaneous leprosy type 1 reactions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;11:e1869.
2. Boggild A. K., Keystone J. S., Kain K. C. Leprosy: a primer for Canadian physicians. *CMAJ.* 2004;170(1):71–78.
3. Graham A., Furlong S., Margoles L. M., Owusu K., Franco-Paredes C. Clinical management of leprosy reactions. *Infect Dis Clin Pract.* 2010;18:235–238.
4. Pattyn S. R. Search for effective short-course regimen for the treatment of leprosy. *Int J Lepr.* 61:76–81.
5. Walker S. L., Lockwood D. N. J. Leprosy. *Clin Dermatol.* 2007;25:165–172.
6. WHO. Weekly epidemiological record. 2018;93:445–456.
7. Donoghue H. D., Marcsik A., Matheson C., Vernon K., Nuorala E., Molto J. E. et al. Co-infection of mycobacterium tuberculosis and mycobacterium leprae in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of leprosy. *Proc Biol Sci.* 2005;272(1561):389–394.
8. Rawson T. M., Anjum V., Hodgson J. et al. Leprosy and tuberculosis concomitant infection: a poorly understood, age-old relationship. *Lepr Rev.* 2014;85:288–295.
9. Setia M. S., Steinmaus C., Ho C. S., Rutherford G. W. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:162–170.
10. Hohmann N., Voss-Bohme A. The epidemiological consequences of leprosy-tuberculosis co-infection. *Mathematical Biosciences.* 2013;241:225–237.
11. Chaussinand R. Tuberculose et lepre, maladies antagoniques. *Int J Lepr.* 1948;16:431–438.
12. Lietman T., Porco T., Blower S. Leprosy and tuberculosis: The epidemiological consequences of cross immunity. *Am J Public Health.* 1997;87:1923–1927.
13. Kumar B., Kaur S., Kataria S., Roy S.N. Concomitant occurrence of leprosy and tuberculosis — a clinical, bacteriological and radiological evaluation. *Lepr India.* 1982;54:671–676.
14. Lee H. N., Embi C. S., Vigelan K. M., White C. R. Jr. Concomitant pulmonary tuberculosis and leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:755–757.
15. Ridley D. S., Jopling W. H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:255–273.
16. Sadhu S., Khaitan B. K., Joshi B., Sengupta U., Nautiyal A. K., Mitra D. K. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004338.
17. Britton W. J., Lockwood D. N. Leprosy. *Lancet.* 2004;363:1209–1219.
18. Eichelmann K., Gonzalez Gonzalez S. E., Salas-Alanis J. C., Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(7):554–563.
19. Geluk A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. *Semin Immunol.* 2018;39:111–118.
20. Fonseca A. B., Simon M. D., Cazzaniga R. A. et al. The influence of innate and adaptive immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty.* 2017;6:5.
21. De Montjoye L., Spanoudi-Kitrimi I., Marot L., Ferreira De Castro Moutinho I., De Greef J., Yombi J. C. et al. Leg ulcers as an atypical presentation of Mycobacterium leprae infection. *Eur J Dermatol.* 2018;28(1):105–106.
22. Sunandini A., Dhanyasree, Suryanarayana, Subhasini, Padmasree. Type 2 lepra reaction with ulceration (erythema necroticans): a case report. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2015;4(15):2630–2634.
23. Machado P. R., Machado L. M., Shibuya M., Rego J., Johnson W. D., Glesby M. J. Viral Coinfection and leprosy outcomes: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(8):e0003865.
24. Satta R., Biondi G. Vasculitis and infectious diseases. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(2):211–220.

Информация об авторах

Виктория Геннадьевна Семенова* — директор Сергиево-Посадского филиала Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: v.g. semenova@mail.ru

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., зав. отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мария Андреевна Нефедова — врач-патологоанатом отделения патоморфологии, м.н.с. отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вячеслав Владимирович Чеботарев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михаил Алексеевич Земцов — к.м.н., главный врач ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»

Алексей Васильевич Одинец — к.м.н., заведующий отделением ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»

Елена Николаевна Шиханова — к.м.н., заведующая отделением ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер»

Елена Сергеевна Чумакова — к.м.н., заведующая отделением для больных туберкулезом органов дыхания № 2 ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»

Information about the authors

Viktoria G. Semenova* — Director, Sergiev Posad Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: v.g. semenova@mail.ru

Arfenya E. Karamova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Maria A. Nefyodova — Pathologist, Department of Pathomorphology, Junior Researcher, Dermatology Department, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Vyacheslav V. Chebotarev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a Course of Further Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail A. Zemtsov — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary of Stavropol Krai

Aleksey V. Odinets — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary of Stavropol Krai

Elena N. Shikhanova — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary of Stavropol Krai

Elena S. Chumakova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Patients with Tuberculosis of the Respiratory System No. 2, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary of Stavropol Krai

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>

Фульминантные акне. Современное решение проблемы

Дрождина М. Б.

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

Описаны современные представления об этиологических факторах, лежащих в основе редкого, тяжелого заболевания — фульминантных акне, влиянии генетических и экспосом-факторов на формирование заболевания, особенностях патогенеза данной формы акне. Выделены основные патогенетические факторы, влияющие на дебют и течение фульминантных акне: *Cutibacterium* и микробиом кожных покровов в целом; гиперпродукция кожного сала себоцитами при непосредственном участии дигидротестостерона, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста-1; особенности врожденного иммунитета, фолликулярный гиперкератоз. Описаны клиника, осложнения и оптимальная терапевтическая тактика на современном этапе. Представлен клинический случай с успешным терапевтическим исходом.

Ключевые слова: фульминантные акне, *Cutibacterium*, экспосом, микробиом, дигидротестостерон, прогестерон, инсулиноподобный фактор роста-1, изотретиноин Lidose

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

Для цитирования: Дрождина М. Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>



Fulminant acne. Modern solution of the problem

Marianna B. Drozhdina

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

Modern ideas about the etiological factors underlying a rare, serious illness — fulminant acne, the influence of genetic and exposure factors on the formation of the disease, and the pathogenesis of this form of acne are described. The main pathogenetic factors affecting the debut and course of fulminant acne were identified: *Cutibacterium* and the microbiome of the skin as a whole; sebum overproduction of sebum with the direct participation of dihydrotestosterone, progesterone, insulin-like growth factor-1; features of innate immunity, follicular hyperkeratosis. The clinic, complications and optimal therapeutic tactics at the present stage are described. A clinical case with a successful therapeutic outcome is presented.

Keywords: fulminant acne, *Cutibacterium*, exposome, microbiome, dihydrotestosterone, progesterone, insulin-like growth factor-1, isotretinoin Lidose

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

For citation: Drozhdina M. B. Fulminant acne. Modern solution of the problem. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(4):79–86. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86>

■ Фульминантные (молниеносные) акне — редкое, тяжелое, внезапно дебютирующее, иммунологически индуцированное системное заболевание, являющееся разновидностью вульгарных акне, характеризующееся выраженным воспалительным процессом, триггером в котором, по всей вероятности, является *Cutibacterium (Propionibacterium acnes)* [1]. Доказана роль генетических факторов в этиологии фульминантных акне при обследовании идентичных близнецов [2] и в ряде других исследований [3, 4]. Фульминантные акне чаще регистрируются у молодых мужчин в возрасте 13–22 лет с акне в анамнезе. Многие авторы считают, что одним из главенствующих звеньев патогенеза при данной разновидности акне является повышенный уровень тестостерона в крови. Действительно, высокие уровни тестостерона и анаболических стероидов вызывают повышение экскреции кожного сала, что, в свою очередь, также является важным патогенетическим фактором развития фульминантных акне. Именно поэтому нередко мы наблюдаем клинику тяжелых форм акне у пациентов, принимающих анаболические стероиды для увеличения мышечной массы [5]. В литературе описан случай появления фульминантных акне у пациента, получавшего лечение тестостероном при синдроме Марфана с целью усиления роста мышечной массы [6].

Экспосом акне определяется как сумма всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, продолжительность и тяжесть заболевания [7]. Экспосом-факторы, включающие в себя особенности диеты, прием специфических медикаментов, неблагоприятные экологические и климатические факторы, психоэмоциональные перегрузки, могут влиять на течение и тяжесть акне путем взаимодействия с эпидермальным барьером, сальными железами, врожденным иммунитетом и микробиотой кожи [8–10].

Учитывая то, что подавляющее число пациентов с фульминантными акне — молодые мужчины, патогенез этой разновидности акне выглядит следующим образом. Себоциты, имея на своей поверхности андрогенные рецепторы, активно соединяются с андрогенами. Из всех андрогенов дегидротестостерон обладает самой большой способностью связываться с андрогенными рецепторами. Себоциты производят специфические ферменты, конвертирующие молекулу одного андрогена в другой. В частности, вырабатываемая себоцитами 5-альфа-редуктаза преобразовывает тестостерон в дигидротестостерон, после чего дигидротестостерон связывается с андрогенным рецептором себоцита и себоцит получает команду на усиление выработки кожного сала. При стероидных акне, или так называемых «бодибилдинг-акне», секрет сальных желез производится в огромных количествах, в результате чего формируется закупорка поры волосяного фолликула. После образования микрокомедонов создается благоприятная анаэробная среда для жизнедеятельности микроорганизмов, среди которых основная роль принадлежит бактерии *Cutibacterium (Propionibacterium acnes)* [1]. Данная бактерия для своей жизнедеятельности активно использует жирные кислоты кожного сала, а продуктами своей жизнедеятельности вызывает воспалительный процесс. Кроме того, *Cutibacterium* содержит на своей поверхности лиганды Toll-like рецепторов (TLR) и вызывают активацию врожденного иммунитета [11]. Конглобатные акне, увеличиваясь в размерах

и количественном значении, могут спровоцировать усиление иммунологических реакций у некоторых пациентов и привести к возникновению фульминантных акне [5]. Иммунная система начинает более агрессивно реагировать на присутствие *Cutibacterium* по типу реакций гиперчувствительности III и IV типов, при этом производится большое количество провоспалительных цитокинов, которые инициируют высвобождение протеолитических ферментов лейкоцитами и появление свободных радикалов в очаге, в результате чего могут повреждаться окружающие ткани. Такого рода повреждение вновь провоцирует гиперэргическую реакцию иммунной системы, замыкая порочный круг патогенеза.

Фульминантные акне зачастую могут быть единственным клиническим проявлением повышенной выработки андрогенов у мужчин. Описан случай 15-летнего юноши с фульминантными акне и выявленным в результате обследования избытком выработки андрогенов из-за поздней врожденной гиперплазии надпочечников [12].

Помимо андрогенов в патогенезе акне имеет значение повышение уровня прогестерона. Незначительные количества прогестерона у мужчин секретируются корой надпочечников. Кроме того, уровень данного гормона у мужчин зачастую сильно повышается вследствие применения препаратов с целью наращивания массы тела, в частности сустенона и нандролон. Себоциты, помимо андрогенных рецепторов на своей поверхности, также имеют и специфические прогестероновые рецепторы, способные связывать прогестерон. Во время применения сустенона и нандролон пациенты-бодибилдеры провоцируют существенное повышение выработки прогестерона, который, связываясь с чувствительными к нему рецепторами в сальной железе, будет активизировать гиперпродукцию кожного сала.

Доказана взаимосвязь акне с инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1). Высокогликемическая диета, употребление в пищу большого количества молочных продуктов способствуют увеличению в крови как инсулина, так и инсулиноподобного фактора роста-1. IGF-1 и инсулин провоцируют появление акне путем увеличения выработки дигидротестостерона в крови, что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов, появлению фолликулярного гиперкератоза и изменению состава кожных липидов. Кроме того, имеются данные, что уровень IGF-1 в крови прямо пропорционален активности заболевания [13].

Также существует теория, что фульминантные акне могут быть одним из проявлений сложного аутоиммунного процесса, так как у ряда пациентов с этим диагнозом выявляются циркулирующие иммунные комплексы и наблюдается сочетанное поражение нескольких внутренних органов.

Иногда внезапное появление фульминантных акне может быть зарегистрировано у пациентов с корью [14].

Хроническое воспаление при фульминантных акне зачастую ведет к неопластическому процессу, что подтверждается иммуногистохимическими методами окрашивания CD34⁺ клеток эндотелия. В этом случае исследование показывает наличие множественных капилляров во круг волосяных фолликулов вследствие сформированного перифокального инфильтрата [15].

Таким образом, фульминантные акне имеют многочисленные звенья патогенеза, основными из которых

являются: *Cutibacterium* и микробиом кожных покровов в целом; гиперпродукция кожного сала себоцитами при непосредственном участии дигидротестостерона, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста-1; особенности врожденного иммунитета, фолликулярный гиперкератоз [16].

Клиника фульминантных акне характеризуется следующими признаками: внезапное начало, тяжелые и часто гнойные узлы в области максимального скопления сальных желез (лицо, спина, грудь), высокая температура тела (до нескольких недель) и явления полиартрита, низкий ответ на антибактериальную терапию.

Фульминантные акне, как правило, дебютируют на лице и верхней половине туловища в виде крупных болезненных воспаленных узлов, заполненных гнойным содержимым, вскрывающихся с образованием болезненных язв с нависающими краями, зачастую сливающихся в экссудативно-некротические бляшки. При этом в очаге практически не наблюдаются комедоны и невоспалительные кисты (которые, как правило, присутствуют при конглобатных акне). Все формы фульминантных акне клинически проявляются язвенными поражениями, сопровождающимися появлением геморрагических корок, преимущественно возникающих на туловище (рис. 1). Исходом патологического процесса при фульминантных акне всегда являются выраженные рубцы [17].

Осложнениями фульминантных акне являются: тяжелая сплено- и гепатомегалия, язвенный колит [18], узловатая эритема [19], полиартрит, остеомиелит по типу хронического мультифокального асептического остеомиелита, в том числе и у подростков [20, 21], при гистологическом исследовании определяются очаги остеолиза [15]. Наличие полиартрита у пациентов с фульминантными акне может сделать ходьбу чрезвычайно болезненной и вызвать деформацию позвоночника, в результате чего некоторые пациенты вынуждены передвигаться в согнутом состоянии. Воспалительный процесс может затрагивать один сустав или несколько, чаще всего поражаются тазобедренные и коленные суставы, но у 21 % пациентов регистрируется сакроилеит [22].

При лабораторном обследовании пациентов с фульминантными акне выявляется выраженный лейкоцитоз, увеличение полиморфноядерных лейкоцитов, повышение СОЭ, увеличение циркулирующих иммунных комплексов, в ряде случаев — анемия и протеинурия. Культура крови стерильна. При проведении сцинтиграфии костей у 50–70 % пациентов с фульминантными акне наблюдаются так называемые «горячие точки», которые соответствуют лизису костной ткани (остеолизу). Поражение костей по типу остеомиелита наблюдается у 25 % пациентов [19].

Многочисленные исследования для определения оптимальной терапевтической тактики ведения пациентов с фульминантными акне, в том числе стероидными акне (акне «бодибилдеров»), рекомендуют сочетанное применение стероидов и системного изотретиноина (СИ) [23, 24].

Лечение начинают с применения системных стероидов с постепенным снижением дозировки в течение 2–6 недель [25].

Изотретиноин начинают применять по 0,25 мг/кг/сутки и постепенно, в течение 4 недель, увеличивают

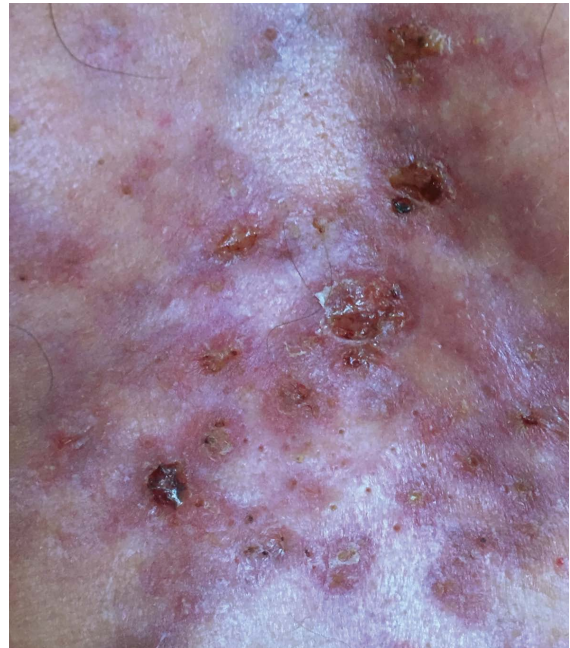


Рис. 1. Язвы и гнойно-геморрагические корки в очаге
Fig. 1. Ulcers and purulent hemorrhagic crusts in the lesion

дозу до 0,5–0,8 мг/кг в сутки, до достижения полной курсовой дозы в 120–150 мг/кг [26].

Учитывая большой перечень нежелательных явлений при лечении системным изотретиноином, ряд пациентов отказывается принимать данный препарат. Однако необходимо отметить, что все описанные при применении СИ нежелательные эффекты являются дозозависимыми. В этой связи оптимальным препаратом изотретиноина для лечения пациентов с фульминантными акне можно назвать изотретиноин Lidose (препарат Акнекутан¹, Ядран). Безусловным преимуществом СИ, произведенного по технологии Lidose (SMB Laboratories S. A., Бельгия), является сокращение дозы принимаемого изотретиноина с полным сохранением терапевтической эффективности лечения. В рамках данной технологии в состав препарата (Акнекутан) включаются 2 дополнительных липофильных компонента, которые позволяют увеличить биодоступность изотретиноина на 20 % относительно СИ в обычной форме выпуска, что позволяет снизить как суточную, так и курсовую дозу СИ на 20 %, а также существенно снизить риск возникновения потенциальных нежелательных реакций во время лечения. Таким образом, используя ИТ Lidose, удается снизить курсовую дозу Акнекутана до 100–120 мг/кг/сут. Достижение полной курсовой дозы Акнекутана без перерывов в проводимой терапии является ключом к успешному результату лечения и профилактикой рецидивов заболевания.

В целях максимально безопасного лечения любым системным изотретиноином необходимо контролировать ряд основных лабораторных показателей, которые регламентированы требованиями утвержденной FDA программы управления риском iPledge [27].

В первую очередь это касается печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), триглицеридов и холестерина, щелочной фосфатазы. Необходимо особенно внимательно

¹ В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratories SMB S.A.».

обсудить с пациентом методы контрацепции во время курса терапии СИ, заострив внимание на возможных сроках планирования беременности, спустя 1 месяц после окончания терапии изотретиноином, так как беременность является абсолютным противопоказанием для назначения терапии системным изотретиноином.

Необходимо внимательно следить за психоэмоциональным статусом пациентов ввиду того, что в ряде случаев пациенты с фульминантными акне предъявляют жалобы на суицидальные мысли, связанные с тяжестью заболевания.

Следует помнить, что оптимальное усвоение системного изотретиноина происходит в условиях соблюдения необходимой калорийности пищи (употребление не менее 40 г жира в сутки, калорийность потребляемой пищи не менее 1000 ккал в сутки). Однако важно отметить, что для изотретиноина Lidose данная зависимость менее выражена, и даже при условии приема препарата натошак более 70 % изотретиноина Lidose усваивается.

Для повышения комплаентности пациента врачу необходимо подробно пояснять все прогнозируемые нежелательные явления и необходимость тщательного следования всем рекомендациям дерматолога. В этом случае успех от проводимой терапии Акнекутаном будет предсказуем, а вероятность формирования нежелательных явлений минимизирована. Среди часто встречающихся побочных эффектов следует отметить ксероз кожи и слизистых, в первую очередь конъюнктивы глаз, слизистой носовых ходов, красной каймы губ. С целью минимизации этих нежелательных явлений во время терапии СИ рекомендовано применение увлажняющих препаратов, которые наносятся на поверхность кожи 1–2 раза в сутки или чаще. Одним из препаратов, с успехом применяемых с данной целью, является крем Перфэктоин (Ядран), который в короткие сроки восстанавливает барьерную функцию кожных покровов, оптимальный уровень увлажнения кожи, подходит для длительного применения. Побороться с сухостью конъюнктивы глаз можно путем применения препаратов искусственной слезы 2–3 раза в день (Оптинол, Ядран).

Лечение фульминантных акне в виде монотерапии антибиотиками широкого спектра действия является малоэффективным [25, 28, 29] и поэтому не рекомендуется ААД [31]. Симптоматика разрешается медленно, велик риск рецидива. Но в ряде случаев, когда у пациента наблюдается длительно регистрируемая фебрильная температура, системные антибиотики широкого спектра действия (клиндамицин, миноциклин, доксициклин) совместно с пероральным преднизолоном (1 мг/кг/сут) могут быть назначены коротким курсом до начала лечения системным изотретиноином [25, 30]. Для исключения риска формирования внутричерепной гипертензии следует избегать совместного назначения системного изотретиноина и тетрациклинов. В целом, сочетание системного изотретиноина и системных стероидов гораздо предпочтительнее, чем сочетание системного изотретиноина и системных антибиотиков. Считается, что одновременное назначение системного изотретиноина и системных антибиотиков повышает риск развития синдрома псевдоопухоли головного мозга, хотя ряд авторов считают такой риск минимальным.

В случае успешного лечения рецидив фульминантных акне наблюдается крайне редко. В результате разрешившегося патологического процесса в очаге

наблюдаются рубцы и фиброз. Однако не следует забывать, что рецидив заболевания является показанием к тщательному обследованию пациента у эндокринолога для исключения гормон-продуцирующих опухолей гипофиза и других эндокринопатий.

Таким образом, назначение ИТ Lidose (Акнекутан) является предпочтительным по сравнению с другими препаратами системного изотретиноина ввиду лучшей биодоступности, меньшей необходимой курсовой и ежедневной дозировки препарата, минимальных, прогнозируемых нежелательных явлений, стабильных результатов лечения наиболее сложных и тяжелых форм акне.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 29 лет, обратился на консультацию в августе 2017 г. Предъявлял жалобы на распространенные гнойные высыпания по всему телу. Болен в течение года, сыпь появилась вначале на лице, затем распространилась по всему телу, преимущественно в районе туловища и верхнего плечевого пояса. Появление высыпаний больной связал с применением препарата сустанон с целью увеличения мышечной массы при занятиях бодибилдингом. Первые высыпания появились спустя 3 месяца после начала применения сустанона. Несмотря на это пациент продолжал применять данный препарат еще на протяжении 3 месяцев, пока кожный патологический процесс не принял распространенный характер. С целью купирования процесса применял цинковую пасту, неоднократно — курсы антибиотиков, назначенных дерматологом. Выраженного и стойкого эффекта не отмечал. За 2 недели до данного обращения сыпь увеличилась в размерах, появились гнойные узлы, постоянно беспокоила температура 38,3–39 °С. Пациент предъявлял жалобы на миалгию, появление отеков, снижение либидо.

Локальный статус: патологический процесс хронический, распространенный, симметричный, в стадии обострения. Локализуется на коже лица, шеи, туловища (грудь, живот, спина) и верхних конечностях (плечи, предплечья), единичные высыпания присутствуют в области бедер. Процесс носит островоспалительный характер. Представлен выраженной, стойкой гиперемией, на фоне которой расположены многочисленные пустулы, гнойные узлы, часть из которых вскрывается с образованием эрозивно-язвенных дефектов с гнойным отделяемым. В области очагов определяется повышенное салоотделение, выраженная инфильтрация, некоторые пустулезные и нодулезные элементы покрыты гнойно-геморрагическими корками (рис. 2). Отмечается отечность кожных покровов. Дермографизм красный. Ногтевые пластины на пальцах кистей и стоп не изменены. Патологические изменения волос отсутствуют. Периферические лимфоузлы (подчелюстные, надключичные, подмышечные) увеличены до 1,0–1,2 см в диаметре, консистенция варьирует от эластической до плотной, умеренно болезненные при пальпации, не спаяны с кожей, подкожно-жировой клетчаткой, между собой; кожа над ними не изменена.

Во время обследования был выявлен лейкоцитоз до $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарный сдвиг влево, повышение СОЭ до 25 мм/ч и острофазовых показателей (СРБ, сиаловые кислоты), повышение уровня пролактина до 38 мкг/л (норма 8,4–9,2 мкг/мл), эстрадиола до 103 пг/мл



Рис. 2. Патологический процесс до лечения
Fig. 2. Pathological process before treatment



Рис. 3. Лицо и туловище до лечения
Fig. 3. The face and the trunk before treatment



Рис. 4. Лицо после лечения
Fig. 4. The face after treatment



Рис. 5. Туловище спереди до лечения
Fig. 5. The trunk before treatment, frontal view

(норма 30,1–68,1 пг/мл), тестостерона до 7,8 нг/мл (норма 2,0–6,9 нг/мл), прогестерона до 5,19 нмоль/л (норма 0,32–3,18 нмоль/л). Биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей. МРТ турецкого седла с исследованием гипофиза не выявила каких-либо значимых изменений. УЗИ органов брюшной полости с дополнительным исследованием почек и надпочечников также не выявило патологии. ФГДС: недостаточность кардии, признаки хронического гастрита, НР-негативного. Консультирован эндокринологом, выставлен диагноз: E 22.1. Гиперпролактинемия.

Первоначально пациенту был отменен сустанон, назначена коррекция гиперпролактинемии препаратом на основе каберголина 0,5 мг 1 раз в неделю 3 месяца. Одновременно с этим пациент получил курс доксициклина по 200 мг/сут в течение 14 дней. Трехкратно — бетаметазона дипропионат по 1 мл в/м с интервалом в 1 неделю, далее — через 2 недели. Затем пациент перешел на прием препарата Акнекутан в первоначальной дозе 0,4 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы препарата до 1,0 мг/кг/сут. Курсовая доза составила 150 мг/кг массы тела. Переносимость препарата Акнекутан была

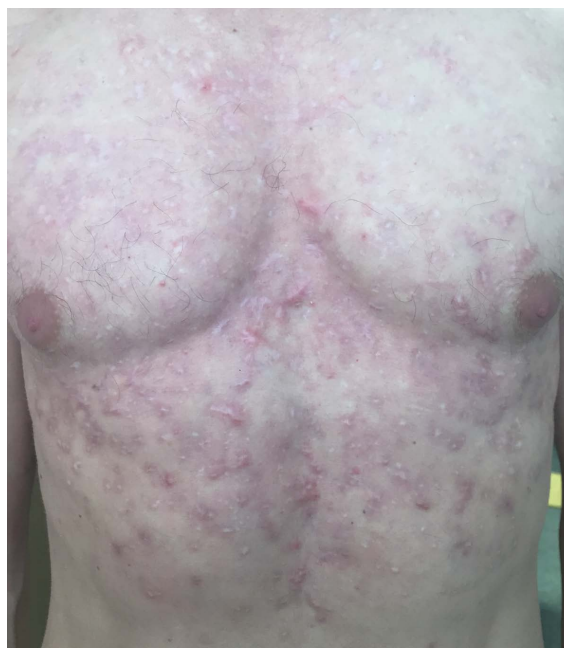


Рис. 6. Туловище спереди после лечения
Fig. 6. The trunk after treatment, frontal view



Рис. 7. Туловище сзади до лечения
Fig. 7. The trunk before treatment, back view



Рис. 8. Туловище сзади после лечения
Fig. 8. The trunk after treatment, back view

хорошей. Пациент отмечал явления хейлита, который купировался применением смягчающего бальзама на основе декспантенола, сухость конъюнктивы глаз нивелировалась применением искусственной слезы, ксероз кожных покровов — увлажняющими косметическими препаратами. В ходе лечения полностью разрешились пустулезные и узловые элементы, явления инфильтрации в очагах. Нормализовалось салоотделение, исчезла общая отечность. На месте разрешившихся патологических элементов образовались рубцы. Для разрешения рубцов пациенту рекомендовано применить импульсный лазер на красителе с длиной волны 585–595 нм через 6–8 месяцев после прекращения терапии ИТ. Уровни пролактина, эстрадиола, тестостерона и прогестерона пришли в норму. Спустя 8 месяцев после окончания терапии Акнекутаном рецидива фульминантных акне не отмечается, пациент чувствует себя здоровым. Результаты лечения препаратом Акнекутан представлены на рис. 3–8. ■

Литература/References

1. Dreno B., Pecastaings S., Corvec S. et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(Suppl 2):5–14. DOI: 10.1111/jdv.15043
2. Palatsi R., Oikarinen A. Hormonal analysis and delayed hypersensitivity reactions in identical twins with severe acne. *Acta Derm Venereol.* 1979;59(2):157–160.
3. Lynn D. D., Umari T., Dunnick C. A., Dellavalle R. P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent Health Med Ther.* 2016;7:13–25. DOI: 10.2147/AHMT.S55832
4. Zhang M., Qureshi A. A., Hunter D. J., Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Human genetics.* 2014;33(3):259–264. DOI: 10.1007/s00439-013-1374-4

5. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol.* 1989 Apr;125(4):571–572. DOI: 10.1001/archderm.125.4.571b
6. Wollina U., Gesina H., Koch A., Kostler E. Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. *J Drugs Dermatol.* 2005 Jul-Aug;4(4):501–505.
7. Dreno B., Bettoli V., Araviiskaia E. et al. The influence of exosome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:812–819. DOI: 10.1111/jdv.14820
8. Murillo N., Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol.* 2013;8:209–222. DOI: 10.2217/fmb.12.141
9. Wolf R., Parish L. C. Effect of soaps and detergents on epidermal barrier function. *Clin Dermatol.* 2012;30:297–300. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.021
10. Матушевская Е. В., Антонова Л. А., Матушевская Ю. И., Петрова К. С. Клинический опыт применения системного изотретиноина в лечении тяжелых форм акне. *PMЖ.* 2018;82(II):109–112. [Matushevskaya E. V., Antonova L. A., Matushevskaya Yu. I., Petrova K. S. Clinical experience of using systemic isotretinoin in the treatment of severe forms of acne. *Rossiisky medicinskiy zhurnal.* 2018;82(II):109–112. (In Russ.)]
11. Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006;8:2195–2205. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.04.001
12. Placzek M., Degitz K., Schmidt H., Plewig G. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):739–740. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01862-0
13. Hoyt G., Hickey M. S., Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr.* 2005;93:175–177. DOI: 10.1079/BJN20041304
14. Honma M., Murakami M., Inuma S. et al. Acne fulminans following measles infection. *J Dermatol.* 2009 Aug;36(8):471–473. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00680.x
15. Brănișteanu D. E., Cotrutz C. E., Luca M. C., Molodoi D. A., Stoica L. E., Ianoși S. L. et al. Morphopathological stigmata in acne fulminans. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(3):1185–1190.
16. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(Suppl 5):8–12. DOI: 10.1111/jdv.14374
17. Greywal T. L., Zaenglein A., Baldwin H., Bhatia N., Chernoff K. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):109–117. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.028
18. Wakabayashi M., Fujimoto N., Uenishi T., Danno K., Tanaka T. A case of acne fulminans in a patient with ulcerative colitis successfully treated with prednisolone and diaminodiphenylsulfone: a literature review of acne fulminans, rosacea fulminans and neutrophilic dermatoses occurring in the setting of inflammatory bowel disease. *Dermatology.* 2011;222(3):231–235. DOI: 10.1159/000324226
19. Williamson D. M., Cunliffe W. J., Gatecliff M., Scott D. G. Acute ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol.* 1977 Dec;2(4):351–354. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1977.tb01574.x
20. Kim S. Y., Jung S. K., Lee S. G., Yi S. M., Kim J. H., Kim I. H. Acne fulminans with osteolytic change in metaphysis of distal radius. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):571–573.
21. Gordon P. M., Farr P. M., Milligan A. Acne fulminans and bone lesions may present to other specialties. *Pediatr Dermatol.* 1997 Nov-Dec;14(6):446–448. DOI: 10.1111/j.1525-1470.1997.tb00686.x
22. Iqbal M., Kolodney M. S. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2005 May;52(5. Suppl 1):S118–S120. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.09.006
23. Kraus S. L., Emmert S., Schön M. P., Haenssle H. A. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol.* Oct 2012;148(10):1210–1212. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.855
24. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol.* 1989 Apr;125(4):571–572. DOI: 10.1001/archderm.125.4.571b
25. Siadat A. H., Bostakian A., Abtahi-Naeini B., Shahbazi M. Successful Treatment of Facial Acne Fulminans: Antimicrobial Agents and Oral Prednisolone as Promising Regimes. *Case Rep Dermatol Med.* 2017;2017:7092910. DOI: 10.1155/2017/7092910
26. Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Шайбакова Ю. Б., Полякова Н. В., Топычканова Е. П., Кашчева Я. В. и др. Опыт терапии больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;2:91–99. [Kohan M. M., Keniksfest Yu. V., Shaybakova Yu. B., Polyakova N. V., Topichkanova E. P., Kashcheeva Ya. V. et al. Experience of treating patients with various forms of acne using systemic isotretinoin. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;2:91–99. (In Russ.)]
27. Howard R., Smith G. The readability of iPledge program patient education materials. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):e69–e70. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.038
28. Seukeran D. C., Cunliffe W. J. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol.* 1999 Aug;141(2):307–309. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.02982.x
29. Massa A. F., Burmeister L., Bass D., Zouboulis C. C. Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatology.* 2017;233(2–3):136–140. DOI: 10.1159/000473860
30. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J., Alikhan A., Baldwin H. E., Berson D. S. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):945–973.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037

Информация об авторе

Марианна Борисовна Дрождина — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7 (912) 827-62-52; e-mail: drozhдина@yandex.ru

Information about the author

Marianna B. Drozhkina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; тел. +7 (912) 827-62-52; e-mail: drozhkina@yandex.ru

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>

Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом

Бакулев А. Л.^{1*}, Петрунин Д. Д.²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

125315, Российская Федерация, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 2

Введение. Сегодня существует дефицит данных по применению различных средств наружной терапии бляшечного псориаза в повседневной практике врачей-дерматологов, которые позволяли бы оценить их эффективность, экономичность и восприятие врачами и пациентами. Данное исследование было проведено с целью восполнения данного пробела и направлено на изучение длительной (до 52 недель) наружной терапии российских пациентов с псориазом комбинированным препаратом кальципотриола и бетаметазона дипропионата в лекарственной форме геля с акцентом на показатели удовлетворенности лечением и приверженности терапии.

Материалы и методы. Первичными целями были оценка эффективности длительной (до 52 недель) наружной терапии псориаза тела фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона дипропионата в лекарственной форме геля на основании 5-балльных шкал оценки врачом (PsGA) и пациентами (PaGA), а также удовлетворенность пациента лечением (4-балльная шкала и опросник предпочтений пациента), приверженность терапии, оценка качества жизни (индекс DLQI) и готовность пациентов приобретать препарат за свой счет. Лечение назначалось пациентам дерматологами в рамках повседневной практики без связи с данным исследованием, продолжительность стартовой терапии гелем кальципотриола и бетаметазона дипропионата составляла до 8 недель. В рамках второго этапа наблюдение за пациентами продолжалось до 52 недель, в течение которых они могли получать лечение по поддерживающей или интермиттирующей схеме. В исследовании приняли участие 128 дерматологов и 612 пациентов из различных городов РФ, из этой группы 544 (88,7 %) пациента прошли этап длительной терапии.

Результаты. Все 612 включенных пациентов получили стартовую терапию гелем кальципотриола и бетаметазона дипропионата; в рамках периода последующего наблюдения лечение по любой схеме получили 410 (76,1 %) пациентов из 539, подлежащих оценке. Показатель общей успешности лечения на основании оценки врачом (PsGA) составил: исходно — $3,0 \pm 0,54$, через ~ 8 недель — $1,3 \pm 0,80$ и через ~ 52 недели — $1,1 \pm 0,96$; на основании оценки пациентом (PaGA): исходно — $3,0 \pm 0,54$, через ~ 8 недель — $1,5 \pm 0,88$ и через ~ 52 недели — $1,1 \pm 0,99$. Доля пациентов, указавших, что они «удовлетворены» или «абсолютно удовлетворены» лечением, составила 92,3 % после стартовой терапии и 93,1 % на визите через ~ 52 недели. Также на визите после стартовой терапии 93,8 % пациентов указали, что считают проведенное лечение «более эффективным», чем средства наружной терапии, которые они применяли ранее. Приверженность лечению была удовлетворительной — средняя частота нанесений препарата на последних 7 днях стартовой терапии составила $5,6 \pm 2,6$ дня, т.е. 6 из 7 дней лечения не были пропущены. Индекс качества жизни DLQI исходно составлял $13,6 \pm 5,95$ балла и снизился до $3,89 \pm 5,95$ после стартовой терапии ($p < 0,001$), что говорит о положительном влиянии проведенного лечения на психосоциальное благополучие пациентов.

Заключение. Результаты исследования дают дополнительные сведения о наружной терапии бляшечного псориаза в повседневной практике врачей-дерматологов. Они демонстрируют, что наружная терапия гелем кальципотриола/бетаметазона эффективна как при кратких, так и при длительных курсах, на основании оценки дерматологами и самими пациентами. Отмечаются хорошая приверженность пациентов лечению и высокий показатель удовлетворенности лечением, а также положительное влияние лечения на психосоциальное благополучие пациентов на основании индекса качества жизни DLQI.

Ключевые слова: псориаз, наружная терапия, кальципотриол, бетаметазон, наблюдательное исследование, эффективность, удовлетворенность терапией, приверженность лечению, качество жизни

Конфликт интересов: Авторы заявляют о наличии потенциального конфликта интересов: А. Л. Бакулев оказывал консультационные услуги и выступал докладчиком для ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс». Д. Д. Петрунин является сотрудником ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс».

Для цитирования: Бакулев А. Л., Петрунин Д. Д. Результаты долгосрочного наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования BODYGUARD у пациентов с псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>



Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients

Andrey L. Bakulev^{1,*}, Dmitry D. Petrunin²

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

² LEO Pharmaceutical Products, LLC
Leningradsky prospect, 72, korpus 2, Moscow, 125315, Russian Federation

Introduction. Currently there is insufficient data regarding routine use of various topical treatments for plaque psoriasis outside from randomized clinical trials, their efficacy, cost-effectiveness and perception by dermatologists and patients. The primary rationale for this study was local data generation for the long-term (up to 52 weeks) treatment of body psoriasis in Russian patients' population with fixed-dose combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in the formulation of gel to evaluate patient's adherence to the therapy and their satisfaction level.

Materials and methods. Primary study objectives were evaluation of the long-term (up to 52 weeks) treatment success of body psoriasis with fixed-dose combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate gel by Physician (Physician Psoriasis Global Assessment (PsGA, 5-point scale)) and by patient (Patient's Global Psoriasis Assessment (PaGA, 5-point scale) and overall patient's satisfaction using 4-point scale), patient's satisfaction with the treatment via Patient Preference Questionnaire (PPQ), patients' adherence to the treatment using Questionnaire of Adherence, impact of treatment on patients' quality of life using DLQI questionnaire, and patients' readiness to buy topical therapy product out of pocket based on consumption of the study medication during follow up period. Patients received treatment with topical calcipotriol/betamethasone gel which was prescribed as a routine medication without connection to the study purposes for up to 8 weeks. After the treatment patients were followed up for up to 52 weeks; during this period they were allowed to continue treatment with either maintenance or intermittent schedule. 128 dermatologists participated in the study, 612 patients with body plaque psoriasis (mean age 42.0 ± 13.30 years) were included; from this sample 544 (88.7 %) patients underwent follow up.

Results. All 612 included patients received initial therapy with calcipotriol/betamethasone gel; during follow-up period 410 (76.1 %) patients received treatment by any schedule (out of 539 assessed). Overall treatment success based on average PsGA score: initially 3.0 ± 0.54 , after appr.8 weeks — 1.3 ± 0.80 and after appr.52 week 1.1 ± 0.96 ; based on average PaGA score — initially 3.0 ± 0.54 , after appr.8 weeks — 1.5 ± 0.88 and after appr.52 week 1.1 ± 0.99 . The proportion of patients which described their overall satisfaction with the treatment as "satisfied" or "absolutely satisfied" equaled 92.3 % at visit at the end of active treatment and 93.1 % at visit up to 52 weeks afterwards. Also at visit at the end of active treatment 93.8 % of patients considered their current treatment as "more effective" than previous topical treatment they received. Patients' adherence to the therapy was satisfactory — average application rate of calcipotriol/betamethasone (should be applied daily) gel at the last 7 days of treatment at visit at the end of active treatment comprised 5.6 ± 2.6 days, which means that 6 out of 7 days of the treatment were not missed. Initial DLQI score was 13.6 ± 5.95 and it reduced down to 3.89 ± 5.95 at visit at the end of active treatment ($p < 0.001$) reflecting positive impact of successful therapy on patients' psychosocial wellbeing.

Discussion. Results of this study provides additional information regarding routine topical therapy in patients with plaque psoriasis. These findings demonstrate that the therapy of body plaque psoriasis with calcipotriol/betamethasone gel is effective both in short and long term according to the evaluation by dermatologists and by patients themselves. This therapy provides good rate of adherence and patients' satisfaction as well as affects positively at patients' psychosocial wellbeing assessed by DLQI score.

Keywords: psoriasis, topical therapy, calcipotriol, betamethasone, observational study, efficacy, treatment satisfaction, treatment adherence, quality of life

Conflict of interest: The authors declare a potential conflict of interest: A. L. Bakulev provided consulting services and acted as a speaker for LEO Pharmaceutical Products, LLC, D. D. Petrunin is an employee at LEO Pharmaceutical Products, LLC.

For citation: Bakulev A. L., Petrunin D. D. Results of the long-term observational non-interventional prospective study BODYGUARD in psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(4):87–93. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-4-87-93>

Введение

Псориаз представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с возможным поражением опорно-двигательного аппарата [1]. Заболевание протекает в легкой, среднетяжелой или тяжелой формах. Тяжесть и распространенность дерматоза являются ключевыми факторами, влияющими на выбор терапии у пациентов [2].

Лечение данного дерматоза при легких формах может быть ограничено применением средств топической терапии; включить в себя методы фотолечения (преимущественно при среднетяжелых формах) либо средства с системным действием, такие как метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды, малые молекулы и генно-инженерные биологические препараты (при тяжелом течении). При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза различные топические лекарственные препараты применяются в комбинации с методами фототерапии [3–6].

Среди средств для наружного применения при псориазе высокую эффективность в рамках проведенных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали следующие группы препаратов: топические глюкокортикостероиды; топические аналоги витамина D; а также фиксированные комбинации топических глюкокортикостероидов с салициловой кислотой или аналогами витамина D [1, 7, 8]. При этом проведенный метаанализ показал, что комбинированные препараты топических кортикостероидов с витамином D имеют более высокий уровень доказательности, чем их комбинация с салициловой кислотой. Более того, установлено, что добавление салициловой кислоты к глюкокортикостероидам не повышает эффективность такой фиксированной комбинации топических средств [9]. Наоборот, добавление синтетического аналога витамина D позволяет существенно усилить эффективность топических глюкокортикостероидов в составе комплексных топических средств [7, 8].

Известно, что кальцитриол снижает экспрессию и уровень белков, участвующих в поддержании кожного воспаления и пролиферации Т-лимфоцитов и кератиноцитов. Данное вещество способно подавлять пролиферацию и стимулировать процесс дифференциации кератиноцитов в псориазных бляшках, оказывая обратный эффект гиперпролиферации и нарушенной дифференциации, характерных для псориаза. Рецепторы к витамину D обнаруживаются на фибробластах кожи, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, активация которых может играть роль в реализации антипсориазного эффекта кальцитриола [10]. Бетаметазон дипропионат подавляет воспаление в кератиноцитах, связанное с IL-1 α , а кальцитриол значительно потенцирует противовоспалительный эффект бетаметазона, ингибируя дифференцировку и активность Th1- и Th17-клеток. Более того, фиксированная комбинация данных веществ усиливает супрессивное действие в отношении ряда провоспалительных цитокинов, ассоциированных с Th1 и Th17, и оказывает дополнительное иммуномодулирующее действие за счет промотирования экспрессии

цитокинов Th2 and T reg, тем самым существенно увеличивая эффективность [11, 12].

Таким образом, комбинированное использование аналога витамина D и бетаметазона дипропионата в составе одного топического средства позволяет оказывать терапевтическое действие в отношении основных патогенетических механизмов, участвующих в формировании и поддержании существования псориазных эфлоресценций на коже — таких как гиперпролиферация кератиноцитов, нарушенная их дифференцировка, воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы, а также неоангиогенез [11–13].

Именно данное обстоятельство определило тот факт, что в мире препараты с фиксированной комбинацией кальцитриола и бетаметазона дипропионата рассматриваются как топические средства первой линии для монотерапии пациентов с легкими формами псориаза [13–16]. Совместное использование топических средств на основе кальцитриола с циклоспорином, системными ретиноидами, фотохимиотерапией или узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапией 311 нм позволяет потенцировать терапевтический ответ у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами данного дерматоза [17–20].

Псориаз является хроническим заболеванием, и современные лекарственные препараты должны контролировать его течение, препятствовать возникновению очередного рецидива и пролонгировать ремиссию. В этой связи возможность долгосрочного применения лекарственных средств, в том числе наружно, является их важным преимуществом. В настоящее время опубликованы результаты ряда рандомизированных клинических исследований, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность, а также хорошую переносимость долгосрочного использования фиксированной комбинации кальцитриола и бетаметазона дипропионата у лиц, страдающих псориазом в сроки до 12 месяцев [21–23]. Вместе с тем вопросы использования данной группы топических лекарственных средств в условиях реальной клинической практики в современной литературе практически не освещались. В частности, помимо вопросов клинической эффективности препаратов на основе фиксированной комбинации кальцитриола и бетаметазона, требуют детализации такие проблемы, как оценка приверженности пациентов лечению и уровень их удовлетворенности.

В России проведено долгосрочное наблюдательное исследование у пациентов с псориазом «Гель Ксамиол® при псориазе тела: долгосрочное лечение обычного псориаза с помощью геля Ксамиол® в повседневной клинической практике российских дерматологов» (BODYGUARD).

Материалы и методы

Исследование BODYGUARD соответствовало руководству по Надлежащей фармако-эпидемиологической практике (GCP), текущей версии Хельсинкской декларации и требованиям действующего законодательства.

В исследовании приняли участие 128 дерматологов и 612 пациентов с вульгарным псориазом (из них 306 (50,2 %) женщин и 303 (49,8 %) мужчины). Возраст больных составил $42,0 \pm 13,3$ года. Средняя длительность заболевания $16,5 \pm 14,39$ года (медиана = 12,0 года).

Среднее значение общей площади пораженной кожи на скрининге составило $20,20 \pm 15,47$ % (медиана = 18,00 %). У всех пациентов наблюдался диссеминированный характер поражения кожного покрова, при этом наиболее часто элементы псориатической сыпи локализовались в области верхних конечностей (в 80,1 % случаев справа и в 77,1 % — слева) и на волосистой части головы (у 64,5 % больных).

Дизайн исследования BODYGUARD представлял собой долгосрочное (до 12 месяцев) наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование у пациентов с псориазом тела, основанное на параметрах, определяемых самими пациентами, и на врачебных оценках. Наружная терапия гелем кальципотриола/бетаметазона назначалась пациентам специалистами-дерматологами в рамках повседневной клинической практики без привязки к участию в данном исследовании. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Первичными целями исследования были: а) оценка общей частоты успеха лечения по мнению исследователя (проводилась с помощью индекса глобальной оценки псориаза врачом (PsGA) после первого периода лечения); б) оценка общей частоты успеха лечения по мнению пациента (использовали шкалу глобальной оценки псориаза пациентом (PaGA) после первого периода лечения. Вторичные цели: а) оценить общую частоту успеха лечения по мнению исследователя (PsGA) на визите наблюдения в пределах 1 года; б) оценить общую частоту успеха лечения по мнению пациента (PaGA) на визите наблюдения в пределах 1 года; в) оценить общий успех лечения на основании удовлетворенности пациента с использованием четырехбалльной шкалы удовлетворенности после первого периода лечения, а также на визите наблюдения в пределах 1 года; г) оценить удовлетворенность пациентов лечением гелем кальципотриола/бетаметазона по сравнению с предыдущей терапией (на основании данных Опросника предпочтений пациента, PPQ) после первого периода лечения; д) провести оценку приверженности пациентов лечению гелем кальципотриола/бетаметазона на основании данных Опросника приверженности лечению после первого периода лечения; е) оценить влияние терапии гелем кальципотриола/бетаметазона на качество жизни пациентов на основании данных Опросника по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (DLQI) после первого периода лечения; ж) оценить готовность пациентов приобретать гель кальципотриола/бетаметазона (применение исследуемого препарата за период последующего наблюдения, на основании данных о его применении, внесенных в историю болезни).

В исследование включались пациенты с псориазом, соответствовавшие следующим критериям включения: возраст старше 18 лет; планируемое местное лечение гелем кальципотриола/бетаметазона по поводу псориаза тела в соответствии с назначением врача-дерматолога; подписание информированного согласия на участие в данном протоколе. Критериями не включения были: любое продолжающееся на момент начала исследования лечение местными препаратами глюкокортикостероидов, салициловой кислоты или их комбинацией; другое топическое лечение псориаза тела; очень легкая форма заболевания («чистая» или «почти чистая» кожа согласно опроснику PsGA); беременность или планиро-

вание беременности в период лечения; наличие противопоказаний в соответствии с информацией о назначении препарата.

Пациенты — участники исследования получали топическое лечение гелем кальципотриол/бетаметазон, который назначался в качестве лекарственного средства на срок до 8 недель. После лечения пациенты находились под наблюдением до 52 недель; в течение этого периода им было разрешено продолжить лечение либо с поддерживающим, либо с прерывистым (интермиттирующим) графиком.

Результаты и их обсуждение

Общая частота успеха лечения (чистая или почти чистая кожа) по оценке врача на основании опросника PsGA после первого периода лечения длительностью 8 недель составила 60,5 % [95 % доверительный интервал (ДИ) 56,6; 64,3 %]. Данный показатель в пределах лечения и последующего наблюдения у специалиста и возможного лечения по прерывистой или интермиттирующей схеме в течение 1 года значительно увеличился и составил 70,5 % [95 % ДИ 66,5; 74,2 %]. Таким образом, было продемонстрировано, что долгосрочное использование геля кальципотриола/бетаметазона способствует дальнейшему нарастанию его терапевтического эффекта и вполне согласуется с данными ранее опубликованных рандомизированных клинических исследований (рис. 1).

Аналогичные данные были получены на основании анализа результатов опросника PaGA, который заполняли сами пациенты. Общая частота успеха лечения (чистая кожа и очень легкая степень заболевания) на визите через 8 недель участия в исследовании составила 50,9 % [95 % ДИ 46,9; 54,9 %]; на визите наблюдения в пределах 1 года — соответственно 68,8 % [95 % ДИ 64,8; 72,6 %]. Динамика оценок эффективности проведенной топической терапии, полученная от участников исследования, была вполне сопоставима с данными, зарегистрированными врачами-дерматологами. При этом пациенты после 8 недель лечения более критично оценивали достигнутые результаты топической терапии, чем специалисты. Однако зарегистрированный на 8-й неделе диссонанс в трактовке достигнутых результатов между дерматологами и пациентами с псориазом сменился фактическим консенсусом мнений об эффективности геля кальципотриола/бетаметазона при долгосрочном его применении (рис.2).

Доля пациентов, которые описали свою общую удовлетворенность лечением как «удовлетворен» или «полностью удовлетворен», составила 92,3 % при посещении в конце активного лечения (8 недель терапии) и 93,1 % при посещении до 52-й недели участия в исследовании. Как отдельно взятый важный показатель удовлетворенность пациентов эффективностью лечения отражена на рисунке 3. Также при посещении в конце активного лечения 93,8 % пациентов считали свое текущее лечение «более эффективным», чем предыдущий опыт применения иных топических средств, которые они получали ранее. Приверженность пациентов к терапии была удовлетворительной — средняя норма применения геля кальципотриол/бетаметазон в последние 7 дней лечения при посещении в конце активного лечения составила $5,6 \pm 2,6$ дня, что означает, что 6 из 7 дней лечения не были пропущены.

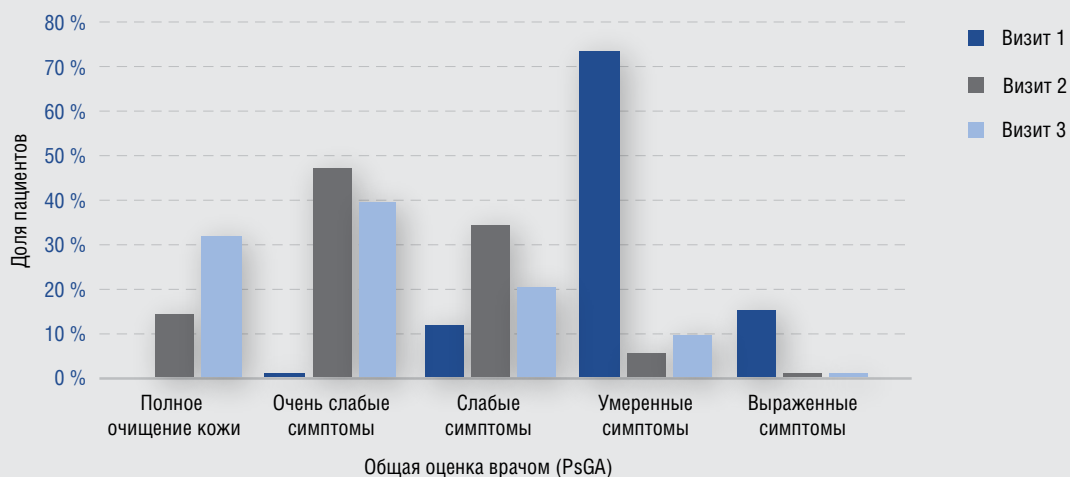


Рис. 1. Оценка общего успеха терапии врачом (данные опросника PsGA), по визитам
 Fig. 1. Doctors' assessment of the overall outcome of the therapy (data from the PsGA questionnaire), by visits

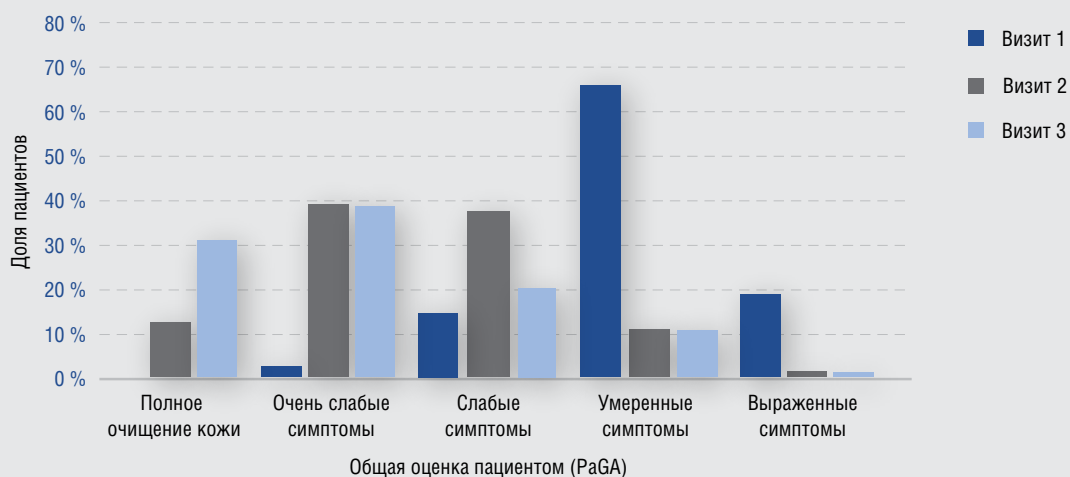


Рис. 2. Оценка общего успеха терапии пациентом (данные опросника PaGA), по визитам
 Fig. 2. Patients' assessment of the overall outcome of the therapy (data from the PaGA questionnaire), by visits

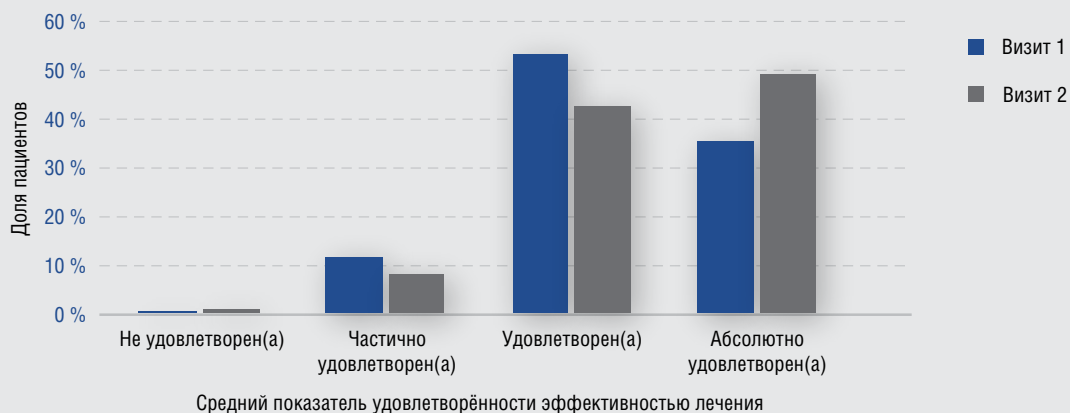
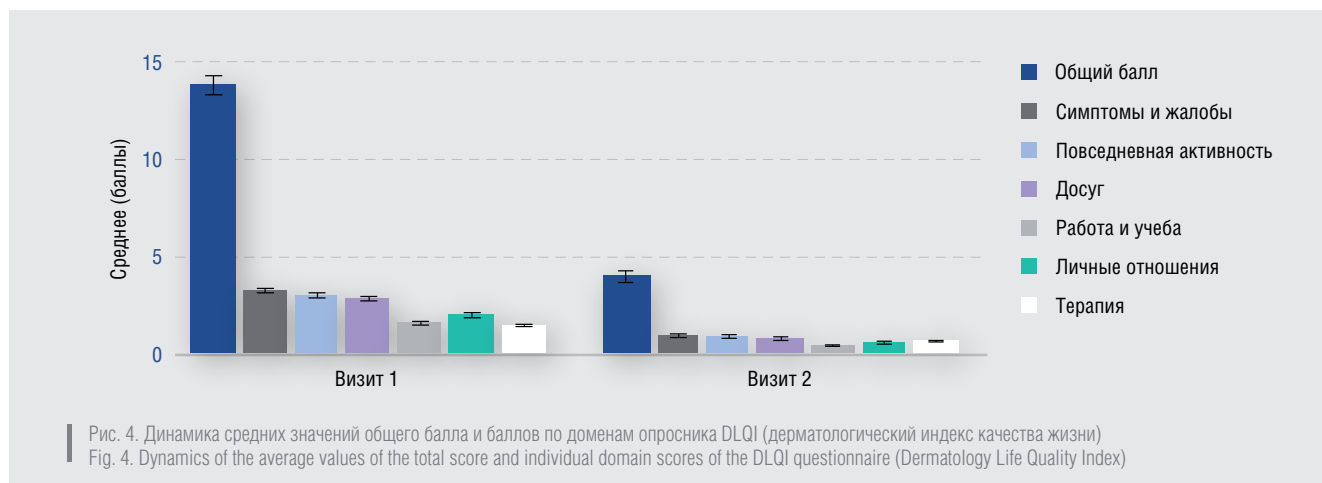


Рис. 3. Оценка удовлетворенности пациентов эффективностью лечения по 4-балльной шкале, по визитам
 Fig. 3. Patients' satisfaction with the treatment according to a 4-point scale, by visits



При оценке качества жизни установлено, что абсолютное значение индекса DLQI до применения геля кальципотриола/бетаметазона составило $13,6 \pm 5,95$. После окончания 8 недель терапии данный показатель статистически достоверно уменьшился до $3,89 \pm 5,95$ ($p < 0,001$), что отражает положительное влияние предпринятой топической терапии на психосоциальное благополучие пациентов (рис. 4). Изменения данного показателя на визите в пределах 1 года участия в исследовании не были статистически достоверными ($p > 0,01$), что фактически демонстрирует сохранение весьма высокого уровня качества жизни в долгосрочной перспективе у лиц, получавших данный топический лекарственный препарат.

Наконец, в рамках исследования BODYGUARD был проведен анализ готовности пациентов приобретать гель кальципотриола/бетаметазона в последующем за счет собственных средств. 97,5 % пациентов на визите через 8 недель терапии и, соответственно, 96,8 % — на визите в пределах 1 года участия в исследовании заявили о своей готовности приобретать данный лекарственный препарат для лечения в последующем. Данный показатель фактически можно рассматривать как интегративный, отражающий различные аспекты использования геля кальципотриола/бетаметазона, важные для пациента, такие как эффективность, переносимость и удобство применения.

Заключение

Среди средств для топической терапии псориаза препараты, содержащие фиксированную комбинацию кальципотриола и бетаметазона, занимают особое место благодаря их способности воздействовать на ключевые патогенетические механизмы формирования данного дерматоза. Препараты этой группы могут применяться как в виде монотерапии, так и потенцировать терапевтические эффекты методов фотолечения псориаза или применяемых системных лекарственных средств, включая биологические препараты.

Гель кальципотриола/бетаметазона является высокоэффективным лекарственным средством для топической терапии больных псориазом как при ежедневном использовании в сроки до 8 недель, так и при долгосрочном применении по поддерживающей или интермиттирующей схемах как с точки зрения врачей-дерматовенерологов, так и по мнению самих пациентов, страдающих данным дерматозом.

Подавляющее большинство пациентов удовлетворено либо полностью удовлетворено проведенной топической терапией гелем с фиксированной комбинацией кальципотриола и бетаметазона в сроки от 8 недель до 1 года.

Предпринятая терапия обеспечивает хорошую приверженность пациентов к проводимому лечению, а также оказывает положительное влияние на психосоциальное благополучие пациентов. ■

Литература/References

1. 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., Znamenskaya L. F., Chikin V. V., Bakulev A. L., Khobeys M. M. et al. Psoriasis. In: Federal Clinical Recommendations. Dermatovenerology, 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., rev. and add. Moscow: Delovoy Ekspres, 2016. P. 415–470. (In Russ.)]
2. Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26(Suppl 2):1–2.
3. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful longterm management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar;26(Suppl 2):12–20.
4. 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

5. 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 Venereol.* 2015;29:e1–e22. DOI: 10.1111/jdv.13353
6. 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
7. Kaufmann R., Bibby A. J., Bissonnette R., Cambazard F., Chu A. C., Decroix J. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(4):389–393.
8. Douglas W. S., Poulin Y., Decroix J., Ortonne J. P., Mrowietz U., Gulliver W. et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):131–135.
9. Mason A. R., Mason J., Cork M., Dooley G., Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD005028.
10. Norris D. A. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S17–25.
11. Segaert S., Ropke M. The biological rationale for use of vitamin D analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013 Aug;12(8):e129–e137.
12. Lange K., Kleuser B., Gysler A., Bader M., Maia C., Scheiderei C. et al. Cutaneous inflammation and proliferation in vitro: differential effects and mode of action of topical glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2000 Mar-Apr;13(2):93–103.
13. Bikle D. D. 1,25(OH)₂D₃-regulated human keratinocyte proliferation and differentiation: basic studies and their clinical application. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6 Suppl):1709S–1714S.
14. Nast A., Gisondi P., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C., Spuls P. I. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. Short version. EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2277–2294.
15. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A., Korman N. J., Elmets C. A., Feldman S. R., Gelfand J. M. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137–174.
16. Kogan N., Raimondo N., Gusic S. E., Izcovich A., Abarca Duran J. A., Barahona-Torres L. et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO — Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol.* 2019 Aug;58(Suppl 1):4–28.
17. van de Kerkhof P. C., Cambazard F., Hutchinson P. E., Haneke E., Wong E., Souteyrand P. et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998 Jan;138(1):84–89.
18. Grossman R. M., Thivolet J., Claudy A., Souteyrand P., Guilhou J. J., Thomas P. et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jul;31(1):68–74.
19. Ramsay C. A., Schwartz B. E., Lowson D., Papp K., Bolduc A., Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology.* 2000;200(1):17–24.
20. Frappaz A., Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: A randomized double-blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 1993;3:351–354.
21. Kragballe K., Austad J., Barnes L., Bibby A., de la Brassinne M., Cambazard F. et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2006;213(4):319–326.
22. Luger T. A., Cambazard F., Larsen F. G., Bourcier M., Gupta G., Clonier F. et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology.* 2008;217(4):321–328.
23. Ortonne J. P., Ganslandt C., Tan J., Nordin P., Kragballe K., Segaert S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Aug;23(8):919–926.

Информация об авторах

Андрей Леонидович Бакулев* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации; служ. тел./факс: +7 (8452) 22-38-55; тел.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Дмитрий Дмитриевич Петрунин — к.м.н., менеджер по научно-медицинским вопросам ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс»

Information about the authors

Andrey L. Bakulev* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation; off. tel./fax: +7 (8452) 22-38-55; tel.: +7 (927) 226-21-30; e-mail: al_ba05@mail.ru

Dmitry D. Petrunin — Cand. Sci. (Med.), Medical & Scientific Affairs Manager, LEO Pharmaceutical Products, LLC



Уход и защита кожи при буллезном эпидермолизе



Mepilex Lite



Mepilex



Mepilex Transfer



Mepitel



Tubifast



Mepitac

Только для специалистов сферы здравоохранения. На правах рекламы. Товар сертифицирован. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/11683 от 12.03.2012 г. Mepilex – повязки моделируемые с мягким силиконовым покрытием. Многообразие форм и размеров позволяет их использовать для покрытия ран с разной степенью экссудации у широкого круга пациентов. Легко моделируются, повторяя контуры тела. Одноразового использования, требуют дополнительной фиксации, например повязкой с покрытием из мягкого силикона Mepitac или фиксирующей повязкой Tubifast. Mepitel – моделируемая повязка с мягким силиконовым покрытием, разработана для прямого контакта с раной, используется в комплексе со вторичной повязкой.

Логотипы и названия Molnlycke Health Care, Safetac являются зарегистрированными торговыми марками и принадлежат Molnlycke Health Care AB. Copyright (2012) Molnlycke Health Care. Все права защищены.
Представительство Мелнликс Хелс Кэа АБ г. Москва,
ул. Б. Тульская, д.10 стр.3. Тел. (495) 232 2664. www.molnlycke.ru

Safetac
TECHNOLOGY


Molnlycke[®]

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



ПСОРИАЗ?

НЕ «ВЫХОДИТ ИЗ ГОЛОВЫ» ■

Эффективность геля Ксамиол®,
по мнению врачей, оценена
как «очень хорошая» или
«хорошая» у 92% пациентов¹



Для медицинских и фармацевтических работников

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксамиол®

Регистрационное удостоверение № ЛП-001095. **МНН:** бетаметазон + кальципотриол. **Лекарственная форма:** гель для наружного применения. В 1 г геля содержится: бетаметазон 0,5 мг и кальципотриол 0,05 мг. **Показания к применению:** псориаз волосистой части головы, псориаз лёгкой и средней степени других частей тела. **Противопоказания:** заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; выраженная почечная и печеночная недостаточность; общие противопоказания к применению топических глюкокортикостероидов; псориазическая эритродермия, каплевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз. Возраст до 18 лет. При беременности препарат Ксамиол® применяется только тогда, когда потенциальная польза для матери превосходит риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** наружно, 1 раз в сутки. **Рекомендованный курс лечения:** 4 – 8 недель. **Побочное действие:** очень редкие: гиперкальциемия или гиперкальциурия. **Редкие:** пустулезный псориаз. **Нечастые:** боль, раздражение, дерматит, эритема, обострение псориаза, нарушение пигментации на месте аппликации мази, фолликулит. **Частые:** зуд, сыпь, ощущение жжения. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Полная информация:** см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс» 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 2 Тел.: +7 (495) 789-11-60, e-mail: info.ru@leo-pharma.com, www.leo-pharma.ru Все претензии по содержанию данного промоционного материала, а также информация о нежелательных явлениях направляются в ООО «ЛЕО Фармасьютикал Продактс» по адресу: Россия, 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 2, или по телефону: +7 (495) 789 1160. 1. Mrowietz U., Macheleidt O., Eicke C. Efficacy of treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results. J Dtsch Dermatol Ges. 2011; 9(10): 825-31.

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 thetreatment 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.