



Opinion Leader

лидер мнений

”

**Главное — сохранить
традиции и воспитать
новое поколение
дерматовенерологов,
мыслящих
современными
категориями
и думающих
о больных**

*Доктор медицинских
наук, профессор*

**САМЦОВ Алексей
Викторович**

~ **С. 16** ~

10 (39) 2020

ДЕРМАТОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ

МЕТОРТРИТ

Метотрексат

Точный подход
к индивидуальной
терапии!



На правах рекламы

- Базисная терапия ревматоидного и псориатического артрита
- Современная форма выпуска – преднаполненный шприц BD
- Исключение ошибок дозирования за счет цветовой маркировки
- Низкая частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с пероральной формой метотрексата
- Вводится один раз в неделю



Федеральная сеть
специализированных аптек
омнифарм
понимание и защищенность

Тел.: +7 (495) 274-01-44
E-mail: info@omnipharm.ru
www.omnipharm.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

OL Opinion Leader

лидер мнений

Издатель
АННА ГУРЧИАНИ
Главный редактор
СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА
Руководитель направления
ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА
Арт-директор
ЕЛЕНА МАППЫРОВА
Фотограф
НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре. Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-66303
от 01 июля 2016 года.
Издательство «Лидер Мнений»
125183, г. Москва, ул. Лихоборские бугры,
д. 6, оф. 30 / +7 (926) 317-4445
opinionleaderjournal@gmail.com

Электронную версию выпущенных
номеров журнала можно бесплатно
скачать на сайте:
www.opinionleaderjournal.com

Журнал распространяется
бесплатно, только среди врачей. 18+
Подписано в печать 13.10.2020
Тираж 2500 экз.

Типография «ТРЕК ПРИНТ»
+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Фото на 1-й странице обложки:
Доктор медицинских наук, профессор
Самцов Алексей Викторович

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале
Opinion Leader, допускается только
по согласованию с редакцией.

10 (39) 2020

ТЕМА НОМЕРА:

Дерматология и косметология

Содержание

04–11

ИСТОРИЯ

А. В. Самцов, Р. А. Раводин,
А. С. Жуков /

**Кафедре кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии 150 лет**



16–21

КРУПНЫМ ПЛАНOM

А. В. Самцов /

**Санкт-Петербургская
школа дерматологии**

12–15

ИСТОРИЯ

А. В. Самцов, А. В. Сухарев,
А. С. Жуков /

**Академик АМН СССР
Олег Константинович
Шапошников
100 лет со дня рождения**

22–33

РУБРИКА

А. В. Самцов /

**Лимфопролиферативные
поражения кожи как
междисциплинарная
проблема**

34–45

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

И. Э. Белоусова /

**Грибовидный микоз:
клиника, диагностика,
лечение**

ДЕРМАТОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ

1 ~ Opinion Leader ~ # 39. 2020 ~ Дерматология и косметология



Содержание

46–51

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. В. Патрушев /

Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных атопическим дерматитом

60–66

НОЗОЛОГИЯ

В. Р. Хайрутдинов, И. Э. Белоусова /

Современные представления о кожных формах красной волчанки

68–72

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А. В. Самцов, Е. Р. Аравийская /

Изотретиноин в терапии среднетяжелых форм акне

52–58

ВЫБОР ТЕРАПИИ

А. В. Самцов /

Эволюция представлений о розацеа

74–79

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

А. В. Самцов, В. Р. Хайрутдинов /

Метотрексат в терапии псориаза и псориатического артрита

80–85

ВЫБОР МЕТОДА

Н. А. Шанина, А. В. Патрушев, И. Г. Курганская /

Изменение физиологических, ультразвуковых и гистологических показателей состояния кожи лица и шеи в процессе коррекции возрастных изменений с использованием Er:YAG/ Nd:YAG-лазера

86–87

ИЗ ПЕРВЫХ РУК

Псориаз. Современный подход к терапии

ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого псориаза
- активного псориатического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления

талс™
(иксекизумаб)

ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ.

В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52 неделе

ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ И УСТОЙЧИВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ^{1, 2}

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ ACR20

55% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ ACR50

39% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ ACR70

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12 неделе

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ - ВКЛЮЧАЯ PASI 100⁴

90% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ PASI 75

71% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ PASI 90

41% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ PASI 100

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ

В исследовании при аксиальном спондилоартрите

ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА⁵

48% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ ASAS40 К 16 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

53% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ ASAS40 К 52 НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЛС™

Регистрационный номер: ЛП-005200-270220
Торговое название препарата: ТАЛС™, МНН: Иксекизумаб, Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты, ингибиторы интерлейкина. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин-17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/17), из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ-17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности. В результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17А и его рецепторов.
Показания к применению: Лечение пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии, Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или ее непереносимости. Лечение пациентов старше 18 лет с активным аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления.
Противопоказания: Гиперчувствительность к иксекизумабу или любому из вспомогательных компонентов препарата, клинически выраженные, активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания, серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
Способ применения и дозы: Применение препарата Талс™ должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения состояний, при которых показан препарат Талс™. Препарат Талс™ вводят подкожно с использованием автоинъектора. Каждый автоинъектор предназначен для однократного применения. Нельзя использовать препарат в случае его помутнения, наличия механических включений и (или) изменения окраски на коричневую. Препарат не замораживать и не встряхивать. Бляшечный псориаз: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг каждая). Следующие введения препарата осуществляют через 2 недели: проводят однократные инъекции в дозе 80 мг. В последующий препарат вводится 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первой инъекции. После 12 недель лечения рекомендуется введение 80 мг (одна инъекция) каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с псориатическим артритом в качестве начальной дозы выполняют две инъекции по 80 мг Талс™, таким образом, совокупная начальная доза составляет 160 мг. В дальнейшем выполняют по одной инъекции (80 мг) каждые 4 недели. У пациентов с сопутствующим псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести рекомендуемый режим дозирования соответствует такому для бляшечного псориаза. Анкилозирующий спондилит:

рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. Для пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного фактора некроза опухоли (ФНО) следует рассмотреть следующий режим введения: в первый день начала лечения препарат вводят в дозе 160 мг (две инъекции по 80 мг), далее препарат вводят в дозе 80 мг каждые 4 недели. Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: рекомендуемая доза составляет 80 мг каждые 4 недели. При аксиальном спондилоартрите наряду с препаратом Талс™ могут применяться традиционные БПВП (например, сульфасалазин), кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или/и обесблывающие.
Побочное действие: Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются реакции в месте введения и инфекции верхних дыхательных путей (чаще всего назофарингит).
Реакции в месте введения: Наиболее частыми реакциями, наблюдавшимися в месте инъекции, были эритема и боль. Большинство реакций в месте инъекций оценивались как легкие или умеренные и не требовали прекращения приема препарата.
Инфекции: В течение плацебо-контролируемого периода клинических исследований (наблюдение до 12 недель) инфекции были выявлены у 27,2 % пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Талс™, и у 22,9 % пациентов, получавших плацебо. В большинстве случаев инфекции оценивались как несерьезные и легкие или умеренно выраженные и не требовали прекращения приема препарата. Серьезные инфекции были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™ и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо. За весь период лечения инфекции наблюдались у 52,8 % пациентов, получавших терапию препаратом Талс™. Серьезные инфекции отмечались у 1,6 % пациентов, получавших препарат Талс™.
Передозировка: В клинических исследованиях случаев дозопонижающей токсичности при подкожном введении препарата в дозах до 180 мг не отмечалось. В клинических исследованиях сообщалось о случаях передозировки без развития серьезных нежелательных явлений при однократном подкожном введении препарата до 240 мг. В случае передозировки рекомендуется мониторировать любые признаки и симптомы побочных реакций и немедленно проводить соответствующее симптоматическое лечение.
С осторожностью: Хронические и рецидивирующие инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника.
Форма выпуска: Раствор для подкожного введения 80 мг/мл. По 1 мл препарата в шприц, на бесцветного стекла типа I с небольшим ободком, укупоренный с одной стороны резинovým плунжером, а с другой стороны снабженный иглой для инъекций 27G с защитным колпачком. Шприц встраивают в автоинъектор. По 1, 2 или 3 автоинъектора вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию автоинъектора в ленте картонной.
Срок годности: 2 года. Отпускается по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению

ООО «ЛИЛЛИ ФАРМА» 123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 10 ТЕЛ. (495) 258 50 01 ФАКС (495) 258 50 05

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87.
Van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. J Rheumatol. 2018 Mar;45(3):367-377.

Информация для специалистов здравоохранения

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс™.
4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015;386(9993):541-551.
5. van der Heijde D, et al. Lancet. 2018;392:2441-2451

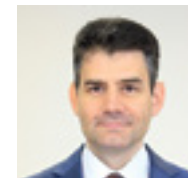
Lilly

КАФЕДРЕ КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ 150 ЛЕТ

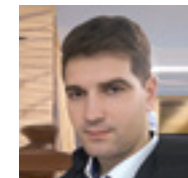
ИСТОРИЯ



А. В. Самцов



Р. А. Раводин



А. С. Жуков

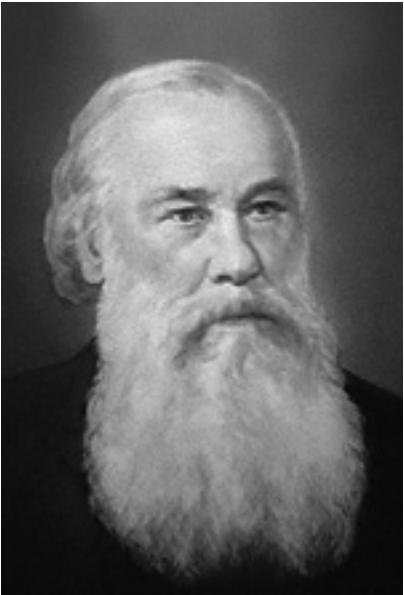
ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

В статье рассматриваются этапы становления одной из первых в России кафедр кожных и венерических болезней — кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, оценивается вклад ее сотрудников в изучение дерматовенерологии

В связи с развитием в Западной Европе XVIII века дерматологии как отдельной медицинской дисциплины, с 1827 года в Императорской медико-хирургической академии началось преподавание курсов кожных болезней студентам 3 класса. Первым преподавателем учения был заслуженный профессор и академик статский советник Осип Федорович Каминский. В то время кафедры непосредственно по изучению дерматологии и венерологии еще отсутствовали. В конце 50-х годов XIX века под руководством начальника академии П. А. Дубовицкого началось ее реформирование с целью создания военно-учебного медицинского учреждения, не уступающего лучшим западноевропейским образцам. Кроме того, в это время выдающийся клиницист С. П. Боткин обращает свое внимание на дерматологию, посвящая этой дисциплине ряд трудов и направляя по данному пути своих учеников [1].

В результате постановлением Конференции Медико-хирургической академии от 15 ноября 1869 года были созданы две самостоятельные кафедры: дерматологии и сифилидологии. Кафедру сифилидологии возглавил адъюнкт-профессор Вениамин Михайлович Тарновский. Кафедру дерматологии — адъюнкт-профессор Федор Васильевич Подкопаев, ближайший ученик С. П. Боткина [2]. Ф. В. Подкопаев изучал дерматологию в одной из лучших клиник Европы — у Ф. Гебры (Вена), где опубликовал одну из своих первых работ «Об окончании нервов в эпителиальном слое кожи». Несколько позже вышли другие его труды: «О применении каучука в лечении накожных болезней» и «Eczema syphiliticum» (1869). К большому сожалению, в 1870 году, возвращаясь в академию после стажировки в клиниках Франции и Германии, Федор Васильевич скоропостижно умирает от тифа [2]. В 1871 году заведование кафедрой поручается ассистенту кожного

отделения Михаилу Ивановичу Стуковенкову, который в этом же году защитил диссертацию с присвоением ему звания доктора медицины. В 1873 году Михаил Иванович был переведен в Киев, где в последующем избран профессором кафедры дерматологии и сифилидологии Киевского университета. В академии временное заведование кафедрой дерматологии с 1873 по 1875 год было поручено В. М. Тарновскому [3]. С 1876 года заведующим кафедрой дерматологии академии избран приват-доцент Алексей Герасимович Полотебнов, который по праву считается основоположником отечественной дерматологической школы. Его учениками были такие специалисты, как М. И. Стуковенков, И. Ф. Зеленев, А. А. Линдстрем, ставшие затем руководителями самостоятельных кафедр [2]. С 4-го курса Алексей Герасимович занимался в клинике у С. П. Боткина, написав под его руководством свою первую работу «Материалы к изучению действия ртутных пре-



А. Г. Полотебнов

паратов». В 1864 году, по окончании академии со степенью лекаря и будучи «награжденным дипломом на золотую медаль», Полотебнов был оставлен Конференцией МХА для научного усовершенствования при alma mater на 3 года. Для «специальных занятий» Алексей Герасимович выбрал клинику С. П. Боткина [2, 4]. В конце 1867 года после успешной защиты диссертации на степень доктора медицины А. Г. Полотебнова командировали за границу, где, по настоянию С. П. Боткина, ему предложено заняться изучением дерматологии. Конференция Академии согласилась с мнением Боткина и указала Полотебнову на необходимость обратить особое внимание на работу дерматологических клиник Вены и Парижа. По приезду в Вену А. Г. Полотебнов на протяжении двух лет усердно занимался в клинике доктора Ф. Гебра. Из Вены он отправился в Париж в клинику Bazen’a и в 1870 году вернулся в Россию [4]. В своих последующих научных трудах А. Г. Полотебнов показал

ограниченность локалистического направления немецкой (венской) дерматологической школы и гуморального направления французских дерматологов, рассматривавших кожные заболевания с позиций диатезов и дискразий. В основу созданного им оригинального научного направления он вложил идеи нервизма, отличающие школу С. П. Боткина. Согласно этой концепции, болезни кожи рассматриваются как поражение целостного организма, при этом одну из ведущих ролей в их патогенезе играет нервная система. Отсюда вытекает и основной девиз школы Боткина–Полотебнова: «Нужно лечить не болезнь с ее суммой морфологических признаков, а больного в самом широком смысле этого слова» [4]. Для демонстративного преподавания А. Г. Полотебнов организовал так называемый музей пластических слепков, непрерывно пополняющийся и состоящий теперь из более чем 2 000 муляжей [2]. Алексей Герасимович много сделал для становления дерматологического образования в России. Статьей «Современное состояние дерматологии в России» Полотебнов способствовал изменению университетского устава, согласно которому с 1884 года были учреждены кафедры кожных и венерических болезней во всех университетах страны [4]. В ведущих европейских клиниках того времени четко обозначилась тенденция по сближению позиций (объединению) кафедр сифилидологии и дерматологии. На заседании конференции академии 9 апреля 1894 года было принято решение о слиянии кафедр сифилидологии и дерматологии. Объединенную кафедру кожных и венерических болезней возглавил профессор В. М. Тарновский. Известный сифилидолог, он одним из первых установил тот факт, что «помимо какой бы то ни было при-



В. М. Тарновский

меси крови одно чистое отделение воспалений слизистой оболочкой сифилитического субъекта способно передать сифилис» и в то же время «материя мягкого, твердого шанкра и последовательных явлений сифилиса, находясь в соприкосновении со здоровою, не лишённую эпителиального покрова слизистой оболочкой, не обуславливает заражения» [2]. В 1863 году он публикует свои лекции «Распознавание венерических болезней у женщин и детей», тогда это был первый в России оригинальный труд по части сифилиса женщин и детей, удостоенный похвального отзыва Академии наук. В. М. Тарновский первым стал заниматься изучением эпидемиологии сифилиса в Российской империи. Основываясь на наиболее достоверных данных (рекрутские наборы), он определяет отношение сифилитических больных и здоровой части народонаселения по местностям в период с 1840 по 1863 год. Продолжая эти исследования, он публикует в 1888 году работу «Проституция и аболиционизм»,

в которой рассматривает вопрос о медицинской регламентации проституции в России [2, 5]. Вениамин Михайлович придавал особенно большое значение работе научных съездов, взаимному ознакомлению с состоянием научных знаний ученых разных стран. Он был активным участником отечественных и международных съездов, где выступал с научными докладами, сообщениями, клиническими демонстрациями. В частности, профессор Тарновский был докладчиком на III Международном съезде врачей в Лондоне на тему «Злокачественный сифилис» [6]. Благодаря энергии и настойчивости В. М. Тарновского в 1897 году в Санкт-Петербурге состоялся «Высочайше разрешенный съезд по обсуждению мероприятий против сифилиса в России», в котором участвовали ученые, представители различных административных учреждений и ведомств, земств и городов — всего около 500 человек. Съезд принял ряд постановлений по упорядочению регистрации и отчетности, выработал более целесообразную и однородную номенклатуру сифилиса и венерических заболеваний. Были введены учетная карточка больного и новая форма отчетности, позволяющие улучшить представление как о числе свежих заражений, так и об общем числе сифилитиков [2]. Постоянно занятый идеей распространения знания о сифилисе среди врачей-венерологов, близких к ним дерматологов и желая объединить усилия в борьбе с этим злом, В. М. Тарновский в 1885 году выступает инициатором создания первого в Европе Русского сифилидологического и дерматологического общества. Вскоре Общество приобрело большой авторитет, судя уже по перечню и важности разбиравшихся и обсуждавшихся вопросов: о борьбе с сифилисом, о



В. М. Тарновский среди сотрудников кафедры



Т. П. Павлов

рациональном лечении сифилиса, о борьбе с проституцией, о проказе, о врачебной тайне [7]. В. М. Тарновским в 1883 году предложен йодоформ для лечения мягкого шанкра, совершивший переворот в терапии данного заболевания. Это открытие получило всемирное признание [2]. В 1898 году начальником кафедры кожных и венерических болезней назначен Тимофей Павлович Павлов, известный своими работами по патогистологии дерматозов и сифилиса. Будучи учеником С. П. Боткина, последователем А. Г. Полотебнова и В. М. Тарновского, он продолжил изучение дерматовенерологии с позиций целостного организма. Талантливый клиницист, Тимофей Павлович первым в России описал болезнь Дарье, высказал мысль о связи экземы с наличием у больного подвижной почки, а также сделал описание ряда других редких и малоизученных дерматозов. Профессор Т. П. Павлов был прекрасным гистологом, под его руководством новые методы исследования широко применяли и описали в своих трудах ученики: Е. Ф. Фридман «Материалы к патологии сифилиса», З. В. Совин-



П. А. Великанов

ский «К патолого-анатомическим изменениям при гуммозном сифилисе», В. В. Иванов «К учению о гистологическом строении типичных форм сифилидов кожи», В. И. Терebinский «Материалы к учению о ранней поверхностной сифилитической эктимае», А. И. Булатчиков «О патолого-анатомических изменениях при пигментном сифилиде» [8].

Т. П. Павлов воспитал большую дерматологическую школу. Многие из его учеников основали и возглавили кафедры в городах России: В. В. Иванов в Москве, В. И. Терebinский в Саратове, А. И. Лебедев в Ташкенте, П. А. Великанов и А. К. Штейн в Санкт-Петербурге, З. В. Совинский в Вильнюсе, П. М. Сникер в Риге, Л. А. Соболев в Симферополе [9].

В 1911 году профессор Павлов выступил с докладом в Русском сифилидологическом и дерматологическом обществе «О действии сальварсана на проявления сифилиса», в котором указал на необходимость осторожного отношения к препарату ввиду его

выраженной токсичности. Спустя четыре года в его клинике был испытан первый русский препарат сальварсана — арсол Остромысленского. В 1901 году Т. П. Павлов избран членом-корреспондентом Французского дерматологического общества, в 1903 году утвержден в звании ординарного профессора, а в 1913 году — в звании академика. В 1924 году в связи с ухудшением состояния здоровья академик Т. П. Павлов оставил кафедру, уступив место профессору П. А. Великанову, возглавлявшему ее до 1928 года [10].

Петр Александрович Великанов трудился в клинике с 1901 года, пройдя путь от ординатора до начальника кафедры. В 1901 году слушал лекции по кожным и венерическим болезням и вел практические занятия в Берлинском университете [2].

Работая в клинике академии, он заведовал одним из первых в России кабинетов по рентгенотерапии кожных болезней, накопив в этой области огромный опыт, что позволило ему выступить одним из соучредителей Российской ассоциации рентгенологов и радиологов. Петр Александрович первым в России предложил лечить туберкулез кожи рентгеном. Регулярно работая с больными, П. В. Великанов сам заболел туберкулезом, вынужден был уйти в отставку и вскоре скончался [8].

На смену П. А. Великанову пришел Михаил Гаврилович Мгебров — прекрасный ученый, видный клиницист и талантливый организатор. Михаил Гаврилович проходил усовершенствование за границей в европейских клиниках профессоров Сабуро и Брока (Франция), Лассара (Германия). Предложенная им в 1923 году на I Всероссийском съезде по борьбе с венерическими заболеваниями номенклатура венерических заболеваний использовалась около 50 лет [2].



М. Г. Мгебров

Основные направления научной деятельности кафедры под руководством профессора Мгеброва: изучение взаимосвязи между нарушением обмена веществ и дерматологической патологией, исследование этиологии, патогенеза и терапии пиодермитов (в частности, хронической диффузной пиодермии), грибковых поражений и сифилиса. Он одним из первых в России начал микологическое изучение грибковых заболеваний, многие из которых им описаны классически впервые [2]. На кафедре под руководством Михаила Гавриловича был организован целый ряд лабораторий: биохимическая, бактериологическая, микологическая и экспериментальная (занимавшаяся изучением общей патологии сифилиса на животных). Результатом этой огромной работы стал целый ряд научных трудов, позволивших кафедре подтвердить свой высокий статус — одного из ведущих дерматовенерологических научно-исследовательских центров страны. М. Г. Мгебров возглавлял

Ленинградское дерматологическое и венерологическое общество им. В. М. Тарновского, а также руководил одновременно кафедрой Ленинградского педиатрического института. После смерти профессора М. Г. Мгеброва начальником кафедры избирается профессор С. Т. Павлов [8].

Сергей Тимофеевич Павлов родился 19 июля 1897 года в семье профессора Т. П. Павлова. После окончания Военно-медицинской академии он проходил усовершенствование в клиниках профессора Бушке (Берлин) и профессора Ядассона (Бреслава) [8].

В 1937 году С. Т. Павлов удостоен ученой степени доктора медицинских наук за работу «Экспериментальные данные по вопросу об иммунитете при сифилисе кроликов и влияние на него недостаточных доз сальварсановых препаратов». Сергей Тимофеевич Павлов впервые в мире описал в 1932 году акантолитические клетки при пузырчатке и опубликовал статью в немецком журнале Archiv fur dermatologie und syphilis [2]. Основные направления научных исследований возглавляемой им кафедры формировались под влиянием двух войн: Советско-финской (1939–1940 гг.) и Великой Отечественной (1941–1945 гг.), где он служил главным дерматологом и венерологом Красной Армии. Активно разрабатывались вопросы клиники и терапии отморожений, пиодермитов, микозов и экземы. Продолжали совершенствоваться схемы терапии сифилиса с использованием препаратов мышьяка, висмута и йода. Был разработан уплотненный метод лечения сифилиса, когда мышьяковистые и висмутовые препараты вводились с увеличением суточных доз, что позволило существенно сократить сроки лечения больных [2]. С появлением в клинической практике пенициллина стали появляться работы, указывающие на



С. Т. Павлов среди сотрудников кафедры

его высокую эффективность в отношении сифилиса и инфекций. В 1965 году увидела свет работа С. Т. Павлова и Ю. Ф. Королева, в которой впервые в отечественной литературе были опубликованы результаты лечения больных сифилисом перманентным методом (пенициллином и бициллином). В данной работе предлагается их методика лечения свежих форм сифилиса в зависимости от веса больного и стадии болезни [11]. В 1972 году Министерство здравоохранения СССР официально утвердило предложенную методику лечения больных заразными формами сифилиса антибиотиками по непрерывному (перманентному) методу. Профессор С. Т. Павлов вместе с сотрудниками подготовил XXVII том «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне», написал ряд монографий и учебник по кожным и венерическим болезням, выдержавший четыре переиздания [11].

Ученики С. Т. Павлова возглавили многие кафедры медицинских институтов: О. К. Шапошников —

ВМедА, Ю. Ф. Королев — ГИДУВ в Минске, В. И. Самцов — ГИДУВ в Ленинграде, И. М. Разнатовский — 1-й ЛМИ в Ленинграде, М. Е. Старченко — СГМИ в Ленинграде [2]. Член-корреспондент АМН СССР С. Т. Павлов долгое время был председателем Всесоюзного и Ленинградского научных дерматовенерологических обществ, почетным членом ряда иностранных научных обществ, редактором дерматологического отдела Большой и Малой медицинских энциклопедий [2].

На смену С. Т. Павлову пришел Олег Константинович Шапошников, возглавлявший кафедру с 1968 по 1987 год. Основные направления его научной деятельности связаны с изучением сосудистых поражений кожи, иммунопатологии при различных дерматозах, совершенствованием методов диагностики и лечения венерических болезней и дерматозов. В 1957 году он защитил докторскую диссертацию на тему «О роли нарушений сосудистой проницаемости и резистентности сосудов в патогенезе болезней кожи и сифилиса» [2]. Совместно с С. Т. Павловым Олег Константинович впервые пред-

ложил оригинальную классификацию сосудистых поражений кожи. Под его руководством изучена иммунология и гистопатология аллергических васкулитов кожи [12]. Появление новых видов оружия потребовало изучения действия их повреждающих факторов на организм человека. Эта работа, возглавляемая О. К. Шапошниковым, была успешно выполнена, найдя отражение в диссертационных исследованиях В. И. Самцова и М. Е. Старченко. Будучи главным дерматовенерологом МО СССР, он внес существенный вклад в решение проблем организации дерматовенерологической помощи военнослужащим в мирное и военное время [2].

Автор 234 научных работ, учебника по кожным и венерическим болезням, ряда монографий, О. К. Шапошников в 1982 году был избран действительным членом АМН СССР, что стало признанием его заслуг перед отечественной дерматологией [8].

В 1987 году начальником кафедры становится профессор Анатолий Николаевич Родионов. В 1974 году Анатолий Николаевич защитил кандидатскую диссертацию по одному из актуальных вопросов военной дерматологии — защитной функции кожи у больных пиодермитами, что позволило уточнить характер и значение нарушений естественных механизмов реактивности и резистентности кожи как органа в развитии гнойничковых заболеваний [12, 13].

С 1976 года Анатолий Николаевич занимается изучением лимфо-пролиферативных заболеваний кожи. В результате проведенных им исследований были разработаны высокоинформативные клиничко-морфологические, количественные цитохимические и математические методы ранней диагностики эритродермических лимфом кожи, усовершенствована



А. Н. Родионов

тактика лечения и диспансеризации этой категории больных. Полученные результаты легли в основу докторской диссертации «Эритродермическая лимфома кожи», которую он защитил в 1985 году [13]. Анатолий Николаевич воспитал плеяду талантливых учеников, составляющих цвет нынешнего дерматовенерологического общества Санкт-Петербурга. Он автор более 100 научных работ, 3 справочников, 2 изобретений, 5 монографий и целого ряда учебных пособий. Основные направления научной деятельности профессора Родионова связаны с изучением цитотометрических и электронно-микроскопических методов в диагностике Т-клеточных лимфом кожи, клиничко-морфологических и иммунологических аспектов диффузных болезней соединительной ткани, дерматологических и эпидемиологических аспектов ВИЧ-инфекции, разработкой новых подходов к терапии хронических пиодермий и микозов [2]. В 1996 году начальником кафедры

становится профессор Алексей Викторович Самцов, научная деятельность которого характеризуется широтой изучаемых проблем. В 1982 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиничко-морфологические критерии дифференциальной диагностики угревидных сыпей лица», а в 1991 году — докторскую диссертацию «Саркоидоз и саркоидные реакции кожи». А. В. Самцов является вице-президентом Российского общества дерматовенерологов, председателем городского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского, а также иностранным членом Академии дерматологии США и Европейской академии дерматовенерологии. Алексею Викторовичу присвоены почетные звания «Заслуженный деятель науки РФ» и «Заслуженный врач РФ». Он подготовил 60 учеников, из них 12 докторов медицинских наук. Автор и соавтор 47 монографий, руководств, справочников, методических рекомендаций и указаний, 200 работ в журналах ВАК, более 30 — в иностранных журналах. Автор учебника по дерматовенерологии для студентов медицинских вузов (выдержал 3 переиздания), заместитель главного редактора журнала «Вестник дерматологии и венерологии».

На кафедре работали профессора: Владимир Николаевич Добродрагов (1896–1969), заместитель начальника кафедры; Самуил Ефимович Горбовицкий (1900–1989), заместитель начальника кафедры, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института им. И. И. Мечникова; Сергей Петрович Архангельский (1887–1988), заместитель начальника кафедры; Юрий Федорович Королев (1923–1991), заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Белорусского



Коллектив кафедры в настоящее время

института усовершенствования врачей; Виктор Иванович Самцов (1923–2000), заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней ВМА, заведующий кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования; Михаил Ефимович Старченко (1928–2003), заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней ВМА, заведующий кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова; Игорь Михайлович Разнатовский (1927–2000), заведующий кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова; Вячеслав Витальевич Барбинов (1954–2017), заместитель начальника кафедры кожных и венерических болезней ВМедА [14]. Кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии за 150 лет пройден большой и славный путь. Здесь была создана Санкт-Петербургская дерматовенерологическая школа, на-

ложена подготовка специалистов, впоследствии возглавлявших дерматологические клиники и кафедры многих медицинских вузов России.

В настоящее время на кафедре работают: 1 заслуженный деятель науки РФ, 3 профессора, 8 доцентов, 7 ассистентов, 4 доктора медицинских наук, 9 кандидатов медицинских наук, 1 заслуженный врач РФ. Кафедра кожных и венерических болезней — одна из динамично развивающихся кафедр Военно-медицинской академии, приоритетные направления ее научной работы: создание систем теледерматологии и теледерматогистопатологии в лечебных учреждениях МО РФ, патогистология, трихология, психодерматология, разработка новых наружных средств для профилактики и лечения инфекционных заболеваний кожи с использованием липосомальных технологий, изучение лимфо-пролиферативных, буллезных заболеваний кожи, а также молекулярно-генетических основ псориаза.

Литература

1. Самцов А.В., Раводин Р.А. Сергей Петрович Боткин — основоположник отечественной дерматологии / / Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007. № 2. 142 с.
2. Сухарев А.В., Раводин Р.А. Колыбель отечественной дерматовенерологии. 2011. СПб: Д`АРТ. 96 с.
3. Архангельский С.П. В. М. Тарновский (1837–1906). 1966. Л. 100 с.
4. Павлов С.Т. Выдающиеся деятели отечественной медицины. Полотебнов А. Г. Л: Государственное издательство медицинской литературы. 1955. 84 с.
5. Тарновский В.М. Распознавание венерических болезней у женщин и детей. СПб: Типография Гогенфельдена и К°. 1863. 260 с.
6. Тарновский В.М. Злокачественный сифилис: доклад, прочитанный на III Международном съезде в Лондоне 7-го августа 1896 года. М.: Тип. М.Г. Волчанова, 1896. 38 с. (Отд. отт. из «Библиотеки врача» 1896 г., № 8.).
7. Самцов А.В., Соколовский Е.В., Раводин Р.А. К 125-летию первого в Европе научного медицинского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского / / Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 04. С. 81-84.
8. Кобрин А.Л. Исторический очерк кафедры кожных и венерических болезней. Л. 1948. 482 с.
9. Горбовицкий С.Е. Т. П. Павлов (1860–1932) и его школа: к 100-летию со дня рождения. 1962. 94 с.
10. Раводин Р.А., Апчел А.В., Стаценко А.В. Академик Т. П. Павлов и кафедра кожных и венерических болезней военно-медицинской академии / / Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 4. С. 223-227.
11. Павлов С.Т., Королев Ю.Ф. Отдаленные результаты непрерывного лечения свежих форм сифилиса пенициллином и бициллином / / Вестник дерматологии и венерологии. 1967. № 4. С. 8-11.
12. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998). СПб: Наука. 1998. С. 166-171.
13. Самцов А.В., Раводин Р.А. Кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 140 лет / / Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 04. С. 85-89.
14. Самцов А.В., Сухарев А.В., Раводин Р.А. История изучения сифилиса на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии: к 140-летию со дня основания / / Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 6. С. 146-149.

АКАДЕМИК АМН СССР ОЛЕГ КОНСТАНТИНОВИЧ ШАПОШНИКОВ 100 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

А. В. Самцов, А. В. Сухарев, А. С. Жуков

ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

1 сентября 2020 года выдающемуся отечественному дерматологу академику АМН СССР, доктору медицинских наук, профессору, генерал-майору медицинской службы Олегу Константиновичу Шапошникову исполнилось бы 100 лет

Олег Константинович Шапошников родился 1 сентября 1920 года в Москве в семье служащих. После окончания в 1942 году военно-медицинского факультета при II Московском медицинском институте он был направлен на фронт и прошел путь от старшего врача танкового полка до командира медицинского отделения танковой бригады и ординатора кожно-венерологического отделения госпиталя. Его фронтовая биография связана с боевыми действиями войск Северо-Кавказского, Ленинградского, 2-го и 3-го Украинских фронтов, 5-й гвардейской танковой армии. В 1944 году он был ранен. В 1949 году О. К. Шапошников поступил в адъюнктуру при кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В 1952 году успешно окончил ее, досрочно защитив диссертацию на степень кандидата медицинских наук по теме «Биохимические изменения в коже при

болезнях почек», и был оставлен на кафедре в должности младшего преподавателя. В 1959 году Олег Константинович получил степень доктора медицинских наук, защитив диссертацию на тему «О роли нарушений проницаемости и резистентности сосудов в патогенезе болезней кожи и сифилиса (клинико-экспериментальные исследования)». Формирование О. К. Шапошникова как врача, клинициста, ученого проходило под непосредственным руководством члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора Сергея Тимофеевича Павлова. О. К. Шапошников последовательно занимал должности младшего преподавателя, преподавателя, старшего преподавателя, заместителя начальника кафедры и с 1968 года — начальника кафедры. В 1953 году он становится ассистентом, в 1958 — доцентом, в 1963 — профессором, в 1974 — членом-корреспондентом, а в 1982 году — академиком АМН СССР. О. К. Шапошниковым опубликова-

но 325 научных работ, посвященных нарушениям обмена веществ, микроциркуляции, трофике, роли физиологически активных веществ в повышении капиллярной проницаемости при ряде дерматозов, классификации сосудистых поражений кожи, роли иммунных нарушений в патогенезе красной волчанки, васкулитов и гемосидерозов кожи и др. Биохимические исследования кожи, проведенные О. К. Шапошниковым, были одними из первых в отечественной дерматологии и легли в основу дальнейшего развития функционального направления в медицине. В этих работах убедительно показана тесная функциональная взаимосвязь кожи с внутренними органами и физиологическими системами. Особой известностью среди специалистов пользовалось «Руководство по венерическим болезням» под редакцией О. К. Шапошникова, которое выдержало несколько изданий. В его подготовке приняли участие ведущие специалисты нашей стра-



Шапошников Олег Константинович

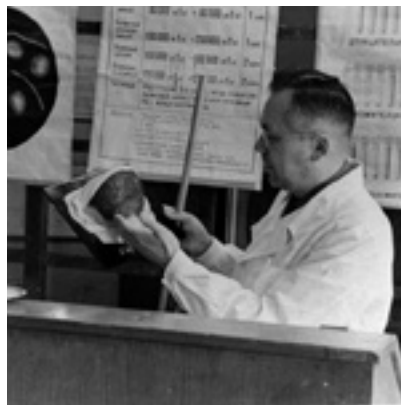
Академик АМН СССР, начальник кафедры кожных и венерических болезней с 1968 по 1987 год

ны. Наибольший по объему раздел «Сифилис» был написан непосредственно самим Олегом Константиновичем. Автор подробно изложил новейшие данные об электронной структуре бледной трепонемы, ее различных морфологических формах (цисты, L-формы). В 1987 году вышло в свет руководство для врачей «Ошибки в дерматологии» под авторством О. К. Шапошникова, А. Я. Браиловского, И. М. Разнатовского, В. И. Самцова, подготовленное этими выдающимися учеными на основании их огромнейшего практического опыта. В руководстве представ-

лена современная трактовка как организационных, так и клинических вопросов, описываются виды врачебных ошибок, раскрываются их причины, излагаются методологические основы изучения ошибок в дерматологии, в том числе гносеологический анализ диагностических ошибок. Уделено внимание ошибкам организации дерматологической помощи, включающим дефекты диспансерного наблюдения, оформления медицинской документации и поведения медицинского персонала. Представлен клинический материал в виде выписок из историй болезни большого числа больных (по данным архивов клиник) и примеров решения ситуационных задач. Не претендуя на всеобъемлющий охват огромного числа нозологических форм дерматозов, авторы руководства уделили внимание наиболее частым и типичным ошибкам при распознавании основных кожных болезней. Здесь же отражены ошибки врачебного персонала в лечебной тактике и в экспертизе трудоспособности. Докторская диссертация Олега Константиновича Шапошникова была посвящена изучению этиологии и патогенеза сосудистых заболеваний кожи. Чрезвычайная актуальность, несомненное практическое значение этого направления в медицине объясняются заметным ростом заболеваний, обусловленных поражением сосудов мелкого и среднего калибра в коже и в подкожной клетчатке. В отечественной литературе до исследований О. К. Шапошникова обстоятельные работы, отражающие роль сосудистой патологии в патогенезе болезней кожи, отсутствовали. На основе патофизиологических, гистопатологических и клинических данных Шапошниковым было выделено четыре группы сосудистых поражений кожи: ангионеврозы, ангиопатии, ангиоорганопатии и сосудистые новообразования.



О. К. Шапошников проводит
осмотр пациентов



О. К. Шапошников на лекции

Олег Константинович подробно, с учетом современных методов исследования, изучил этиологию и патогенез сосудистых заболеваний кожи, с использованием новейших методов диагностики дал всесторонний и глубокий анализ клинических и гистоморфологических особенностей различных нозологических форм, а также всесторонне описал наиболее эффективные методы лечения, профилактики и диспансеризации. Поскольку поражение сосудов часто наблюдается не только в коже, но иногда носит и системный характер, исследования, проведенные Олегом Константиновичем Шапошниковым, представляют интерес для врачей-клиницистов различных специальностей.

Олег Константинович Шапошников, рассматривая красную волчанку с современных позиций, определил, что она обусловлена патологией иммунной системы и развитием на этой основе цитотоксичных аутоиммунных реакций, диагностика и терапевтическая коррекция которых имеет большое научно-практическое значение. На основании многолетнего опыта клиники кожных болезней ВМедА, Олег Константинович предложил комплексные методы диагности-

ки дефектов функционирования конкретных звеньев систем иммунитета и корректирующей иммунотерапии различных форм красной волчанки. Под руководством и при личном участии О. К. Шапошникова успешно разрабатывалась актуальная в 70–80-е годы проблема — иммунодерматология. В его многочисленных работах показана существенная (а при некоторых дерматозах — определяющая) роль

иммунных нарушений в патогенезе многих заболеваний (красная волчанка, васкулиты кожи, склеродермия, ретикулезы, эритродермии, лимфомы кожи, саркома Капоши и др.). Выявлена роль фокальной инфекции, в частности стрептококковой, в развитии аутоиммунных процессов.

Важное значение имеют работы О. К. Шапошникова (1976, 1977, 1979 и др.) и по вопросам организации дерматовенерологической помощи на этапах медицинской эвакуации. О. К. Шапошников впервые в нашей стране описал дугообразную телеангиэктатическую пурпуру, гипертонические язвы голени (синдром Марторелла), мигрирующую узловатую эритему, гранулематозный макрохейлит (синдром Мелькерсон-Розенталя).

Олег Константинович Шапошников — один из авторов учебника по кожным и венерическим болезням, который переиздавался два раза, и на котором воспитано не одно поколение врачей. Этот оригинальный учебник базируется на огромном клиническом опыте кафедры кожных болезней Военно-медицинской академии и личном опыте Олега Константиновича, и поэтому практическая ценность учебника для изучения дерматовенерологии в наши дни абсолютно не утрачена. Лечебная деятельность коллектива кафедры, возглавляемой О. К. Шапошниковым, велась с учетом новейших достижений медицинской науки и тесно сочеталась с учебным процессом. Будучи убежденным в высокой информативности современных методов обследования, Олег Константинович на обходах, клинических разборах больных не устанно подчеркивал, что формирование структуры клинического диагноза — это творческий процесс, результат глубокого клинического мышления. Он категорически отвергал поверхностные суждения о характере патологического



В Венеции в дни международного
конгресса

процесса, критиковал шаблонные формулировки и неоправданные назначения в процессе комплексного лечения. Доброжелательность, принципиальность и максимальная откровенность доктора Шапошникова при анализе ошибок способствовали наиболее полному выявлению всех упущенных возможностей при установлении диагноза.

В интересных и исключительно полезных клинических обходах больных обычно участвовало не менее 25–30 врачей, причем не только из коллектива кафедры, но и медицинские работники из города и области. Олег Константинович очень внимательно выслушивал доклад о больном, осматривал пациента, анализировал результаты дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования, затем делился своими соображениями о характере патологического процесса, формулировал диагноз основного и сопутствующих заболеваний, давал рекомендации по дальнейшему обследованию и объему комплексных лечебных мероприятий. Как правило, обсуждались вопросы экспертной оценки и санаторно-курортного лечения. Лекции, которые читал О. К. Шапошников на протяжении более 30

лет, отличались глубиной содержания, ясностью мысли, новизной, крайней простотой и яркостью изложения и поэтому вызывали у слушателей неподдельный интерес к освещаемым проблемам и пользовались большой популярностью. Они рождали новые идеи, в них ощущалось глубокое клиническое мышление и богатейший жизненный опыт. Олег Константинович всегда старался научить студентов клиническому мышлению и индивидуальному подходу к каждому больному. Олег Константинович Шапошников был главным дерматовенерологом Министерства обороны СССР, вел большую работу по снижению кожной и венерической заболеваемости среди личного состава военнослужащих, подготовил большой отряд дерматовенерологов для Советской армии и Военно-морского флота.

Заслуги профессора О. К. Шапошникова перед государством отмечены двумя орденами Отечественной войны II степени, орденом Трудового Красного Знамени, орденом

числе зарубежными, а также знаком «Отличник здравоохранения СССР» и медалью ВДНХ.

О. К. Шапошников принимал активное участие в научно-общественной работе. Он был председателем правления Всесоюзного научно-медицинского общества дерматовенерологов, членом правления Всероссийского и председателем Ленинградского научных обществ дерматовенерологов, членом редколлегии «Вестника дерматологии и венерологии», главным редактором раздела дерматологии Большой медицинской энциклопедии, почетным членом Болгарского, Польского, Украинского, Грузинского, Свердловского, Донецкого, Ленинградского, Запорожского, Рязанского и Московского обществ дерматовенерологов.

Академик О. К. Шапошников достойно представлял отечественную науку на международных конгрессах в Италии, Японии, на всесоюзных съездах и конференциях, где выступал с актуальными докладами, получившими высокую оценку коллег.

Под его руководством подготовлены и защищены 23 диссертации. После увольнения из Вооруженных сил в 1988 году Олег Константинович продолжал учебную и лечебную деятельность на кафедре, передавая свой богатый опыт молодым врачам.

Целеустремленный и талантливый врач и ученый, О. К. Шапошников около 50 лет своей жизни отдал непрерывной помощи страждущим больным, напряженному и продуктивному научному творчеству в области дерматологии и подготовке врачебных кадров. Дерматологи с чувством глубокого уважения и благодарности чтут имя Олега Константиновича Шапошникова, который по праву занимает в истории дерматологии почетное место.





САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ШКОЛА ДЕРМАТОЛОГИИ

Главное — сохранить традиции и воспитать новое поколение дерматовенерологов, мыслящих современными категориями и думающих о больных

Завкафедрой кожных и венерических болезней ВМедА, председатель Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского д. м. н., профессор Алексей Викторович Самцов — о развитии дерматовенерологии в Санкт-Петербурге и в России

Санкт-Петербургская школа дерматологии и венерологии славится своими более чем полуторавековыми традициями. Алексей Викторович Самцов родился в семье преподавателя кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, поэтому он в буквальном смысле всю свою жизнь и на кафедре, и в профессии.

— Алексей Викторович, вы — потомственный дерматолог и выбор профессии для вас во многом был предопределен. Вероятно, на посвящение себя именно дерматологии вас вдохновила не только семья, примером для вас стали и другие представители этой специальности?

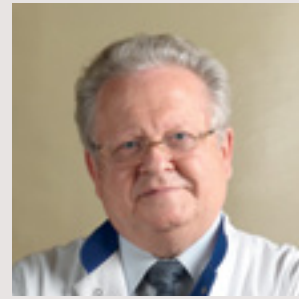
— Да, действительно, я родился в семье преподавателя, а затем профессора кафедры кожных и венерических болезней ВМедА Самцова Виктора Ивановича, в последующем длительное время возглавлявшим кафедру дерматовенерологии ГИДУВа, поэтому в буквальном смысле вся моя жизнь, начиная с детства, связана с кафедрой. И, конечно, для меня большая честь и огромная ответственность руководить кафедрой, которой в прошлом году исполнилось 150 лет со дня основания. Не могу не вспомнить профессоров, руководивших кафедрой. Это были выдающиеся ученые — основоположники отечественной дерматологии и венерологии, которые внесли в развитие нашей специальности огромный вклад, сформировали Санкт-Петербургскую школу дерматологии и венерологии:

Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ВМедА им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, председатель Санкт-Петербургского научно-го общества дерматовенерологов имени В. М. Тарновского, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, иностранный член Американской академии дерматологии и Европейской академии дерматовенерологии, Санкт-Петербург.

В 1976 году окончил ВМедА им. С. М. Кирова. С 1976 по 1979 год служил в Германии командиром медицинского взвода, а затем врачом дерматовенерологом медико-санитарного батальона.

С 1979 по 1982 год проходил обучение в адъюнктуре. В 1982 году назначен преподавателем кафедры кожных и венерических болезней ВМедА им. С. М. Кирова, в 1988 году — заместителем начальника кафедры, а в 1996 году был избран по конкурсу начальником этой же кафедры, с 2011 года — заведующий кафедрой. В 1982 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфологические критерии дифференциальной диагностики угревидных сыпей лица».

В 1989 году присвоено ученое звание доцента. В 1991 году защитил докторскую диссертацию на тему «Саркоидоз и саркоидные реакции кожи».



Самцов Алексей Викторович

заслуженный
деятель науки РФ, д. м. н.,
профессор

В 1992 году присвоено звание профессора. Основные направления научной деятельности А. В. Самцова: изучение молекулярной генетики, патоморфологии и иммунного патогенеза псориаза, патоморфологических и молекулярно-биологических характеристик лимфопрлиферативных заболеваний кожи, патоморфологических и иммуногистохимических изменений кожи при аутоиммунных заболеваниях — пузырных дерматозах и кожных формах красной волчанки, изучение морфофункционального состояния системы

А. Г. Полотебнов, В. М. Тарновский, И. П. Павлов, С. Т. Павлов, О. К. Шапошников, А. Н. Родионов и многие другие сотрудники кафедры. Не могу не отметить, что заведующим кафедрой профессором В. М. Тарновским было создано первое в Европе общество дерматологов и венерологов, которое плодотворно работает и в настоящее время, а в этом году ему исполняется 135 лет. — *Расскажите, пожалуйста, о предстоящей конференции «Санкт-Петербургские дерматологические чтения».*

— В конце октября эта научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов состоится в 14 раз. На определенном этапе в Санкт-Петербурге появилось очень много профильных мероприятий, их число доходило до 6–8 в год, что, естественно, не способствовало развитию нашей специальности, а в

буквальном смысле наносило урон дерматовенерологии Санкт-Петербурга. Такая частота конференций не в лучшую сторону отразилась на качестве докладов, существенно снизилась их посещаемость. И тогда мы вместе с профессором Е. В. Соколовским приняли решение о создании единой конференции российского масштаба (позднее она уже стала с международным участием), которая была бы посвящена основным проблемам дерматологии, венерологии, а в последствии и косметологии, с привлечением ведущих специалистов России и мира.

По прошествии 14 лет, несомненно, можно сказать, что «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» стали очень авторитетным профессиональным собранием. С каждым годом растет количество участников конференции, в последние годы ее посещают

фагоцитирующих мононуклеаров при саркоидозе и саркоидных реакциях кожи, создание экспертных систем в дерматопатологии (методика компьютерной гистологической диагностики заболеваний кожи), усовершенствование телемедицинских технологий для клинической и гистологической диагностики дерматозов.

Профессором А. В. Самцовым в соавторстве с профессором И. Э. Белоусовой впервые в России были описаны такие дерматозы, как IgA-немфигус, линейный IgA/IgG дерматоз, паранеопластическая пузырчатка, амиопатический дерматомиозит, лимфоматозный папулез тип С, синдром гранулематозной вялой кожи, первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8 +-Т-клеточная лимфома, трансформация грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому.

Под руководством А. В. Самцова защищено 50 кандидатских и 12 докторских диссертаций. А. В. Самцов — автор и соавтор 450 научных работ, 35 из которых опубликованы в ведущих американских и европейских журналах, причем не только дерматологических и дерматопатологических, но и онкологических: *Journal American Academy of Dermatology, American Journal of Dermatopathology, International Journal of Dermatology, Leukemia&Lymphoma, Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, Journal Cutaneous Pathology, J Clin Oncol*. Он автор и соавтор учебника по

кожным и венерическим болезням для студентов медицинских вузов, который переиздан трижды. На его счету также 8 монографий, 3 справочника, 2 руководства, атлас по сифилису и еще более 30 учебно-методических пособий, клинических рекомендаций и инструкций. А. В. Самцов — соавтор руководства по организации терапевтической помощи и профилактики профессиональной патологии в ВС РФ. Он регулярно участвует в работе всероссийских и международных научных конгрессов, съездов и конференций.

А. В. Самцов — заместитель главного редактора журнала «Вестник дерматовенерологии и косметологии». Имеет большой опыт экспертизы диссертационных работ, будучи с 1994 года членом, а с 2004 года — заместителем председателя диссертационного совета по присвоению ученых степеней.

А. В. Самцов награжден орденом Почета и 15 медалями, имеет благодарности комитета Государственной Думы РФ по науке и наукоемким технологиям, благодарность Президента РФ.

А. В. Самцов — почетный доктор Военно-медицинской академии.

«Санкт-Петербургские дерматологические чтения» стали очень авторитетным профессиональным собранием

в среднем 1200 заинтересованных специалистов. Увеличивается и число опинион лидеров, которые выступают с докладами. Существенно расширяется спектр проблем по актуальной тематике в области научных исследований и практических знаний. Заметно более представительной становится косметологическая часть, поскольку в конференции принимают участие косметологи не только из России, но и из-за рубежа.

Что касается проблем, которые поднимаются на этой конференции, то они затрагивают основные наиболее сложные заболевания по нашей специальности. Это псориаз и псориатический артрит, онкологические заболевания кожи, буллезные дерматозы, инфекционные дерматозы. Много докладов будет посвящено таким распространенным заболеваниям, как акне,

атопический дерматит, розацеа и другим хроническим воспалительным дерматозам, которые будут рассматриваться с самых различных позиций, начиная с этиологии, патофизиологии и заканчивая новыми подходами к терапии. Отдельный большой доклад будет посвящен новой проблеме — дерматологическим аспектам Covid-19, несколько крупных симпозиумов — актуальным вопросам косметологии и трихологии.

Учитывая, что в этом году Санкт-Петербургские чтения посвящены 100-летию со дня рождения моего учителя академика АМН СССР О. К. Шапошникова, в пленарном докладе будут затронуты исторические аспекты развития Санкт-Петербургской школы.

— *В последние годы как-то поменялись подходы к лечению дерматологических заболеваний?*

— В настоящее время в медицине и, естественно, в дерматологии в плане лечения определенных заболеваний совершен революционный переворот, поскольку у нас появились так называемые генно-

инженерные биологические препараты. Мы применяем их в основном в лечении больных псориазом и псориатическим артритом, нередко в сотрудничестве с ревматологами, когда речь идет о псориатическом артрите. И при ряде других заболеваний мы сегодня начинаем использовать генно-инженерные биологические препараты. Это, в частности, касается таких тяжелых дерматозов, как пузырчатка, atopический дерматит.

— *Лечение каких еще заболеваний требует междисциплинарного подхода — дерматовенеролога и ревматолога?*

— Среди диффузных болезней соединительной ткани к заболеваниям дерматологического профиля относятся красная волчанка, склеродермия и дерматомиозит, протекающие, как правило, с поражением кожи, поэтому их первыми диагностируют и лечат дерматологи, а при необходимости — совместно с ревматологами.

— *Вы серьезно занимались проблемой саркоидоза, который тоже требует объединения усилий разных специалистов?*

— Дело в том, что при саркоидозе поражаются практически любые органы. До сегодняшнего дня не описано только вовлечение гипофиза, а все остальные органы саркоидоз затрагивает. Роль дерматолога в диагностике саркоидоза очень важна, потому что саркоидные поражения кожи — это ключ к открытию или выявлению системного саркоидоза с помощью различных методов. На первом месте по частоте встречаемости стоят легкие и медиастинальные лимфатические узлы, поражения кожи отмечаются в 20–25% случаев.

— *Есть какие-то подвижки в плане появления более современных методов лечения саркоидоза?*

— По-прежнему практикуются традиционные методы: кортикостероидная гормональная терапия, иммуносупрессивная терапия. Но вот сейчас уже есть работы по применению генно-инженерных биологических препаратов при лечении саркоидоза кожи, однако их мало, и единого соглашения экспертами не достигнуто.

— *Таковыми пациентами дерматологов, как больные псориазом, занимаются и неврологи, и гастроэнтерологи, и кардиологи. Это тоже междисциплинарное заболевание?*

— Нет, к диагностике и лечению псориаза все эти специалисты не имеют отношения, их упоминание в связи с псориазом связано с тем, что в настоящее время выделяют так называемые коморбидные состояния при псориазе и псориатическом артрите. К ним относятся различные заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, метаболический

Учитывая, что в этом году Санкт-Петербургские чтения посвящены 100-летию со дня рождения моего учителя академика АМН СССР О. К. Шапошникова, в пленарном докладе будут затронуты исторические аспекты развития Санкт-Петербургской школы

Наша основная задача — сохранить традиции, сохранить Санкт-Петербургскую школу дерматологии и приумножить ее авторитет, а это возможно только через учеников. Среди моих учеников 50 кандидатов и 12 докторов наук

синдром, неврологические нарушения и другие. Они встречаются при псориазе и псориатическом артрите достоверно чаще, чем при других заболеваниях. Но это не проявления псориаза и псориатического артрита, а их более высокая встречаемость объясняется общими генетическими детерминантами. Поэтому при выявлении вышеуказанной патологии мы привлекаем соответствующих специалистов для ее коррекции.

— *Вы, безусловно, для российских специалистов являетесь опинион лидером, к мнению которого прислушиваются и на кого равняются. Есть ли у вас сейчас в работе какие-то методические рекомендации, руководства?*

— Я уже говорил о Российском обществе дерматовенерологов, одна из задач которого — создание клинических рекомендаций, и это основные документы, которыми руководствуются в своей повседневной практике врачи дерматовенерологи, и, конечно, в их составлении я принимаю активное участие. В настоящее время мы с группой авторов подготовили новое большое руководство по фармакотерапии. В нем представлены лекарственные препараты для лечения подавляющего большинства дерматозов, схемы их назначения и особенности применения. Сейчас выходят в свет переводной атлас по дерматовенерологии, а также в соавторстве с профессором Е. А. Аравийской

монография «Акне и розацеа», в работе монография по лимфомам и псориазу.

— *Значительная часть вашей работы — это преподавательская деятельность. На сегодняшний день у вас 62 диссертанта, 12 из них — доктора наук. Что, на ваш взгляд, необходимо для развития врачей вашей специальности? Без каких качеств не стать хорошим дерматовенерологом?*

— Я начну издавека, поскольку существует понятие «Санкт-Петербургская школа дерматовенерологии». Она формировалась в стенах Военно-медицинской академии, поэтому для меня, как заведующего этой кафедрой, основная задача — сохранить традиции, сохранить Санкт-Петербургскую школу дерматологии и приумножить ее авторитет, а это возможно только через учеников. Среди моих учеников 50 кандидатов и 12 докторов наук. Когда мы говорим о том, какими должны быть ученики, как их воспитывать, мне кажется, здесь все довольно просто. Человек должен быть честным в науке, порядочным, преданным выбранной специальности и желательно умным. Мне кажется, в этом заложена основа для формирования настоящего специалиста. Если мы этого добьемся, то наше дело будет достойно продолжено. А воспитывать можно только своим примером, своим отношением к делу.

— *Каковы ваши ближайшие профессиональные планы?*

— Мои ближайшие планы довольно-таки традиционны — это, конечно, продолжать готовить учеников, достойные новые профессиональные кадры, которые сейчас очень нужны, внедрять новые методики обучения. Совершенствовать научно-исследовательскую работу на основе новых методов, а также использовать последние достижения в диагностике и лечении дерматозов. Все это позволит, я очень надеюсь, сохранить традиции, воспитать новое поколение дерматовенерологов, мыслящих современными категориями и думающих о больных. И это, наверное, главное!



ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

За то время, как 40 лет назад свои мысли о функциональном направлении в дерматологии высказал мой учитель — академик АМН СССР профессор Олег Константинович Шапошников, — благодаря внедрению в практику новых методов исследования (иммуногистохимических, молекулярно-биологических и других) принципиально изменились наши представления о патофизиологии, диагностике и лечении многих заболеваний кожи



*Самцов
Алексей
Викторович*

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный доктор ВМедА, Санкт-Петербург

Накопленные в настоящее время сведения об этиологии и патогенезе болезней кожи позволяют разделить все дерматозы на три основные группы.

К первой, наиболее распространенной группе следует отнести болезни кожи, обусловленные воздействием на нее факторов внешней среды. Преодоление экзогенными факторами защитного барьера кожи может быть спровоцировано как повреждающим эффектом агрессивного внешнего агента, так и быть следствием ослабления защитно-барьерной функции самой кожи, вызванного различными эндогенными причинами (заболеваниями внутренних органов, нарушениями обмена веществ, заболеваниями и функциональными изменениями нервной, эндокринной и иммунной системы).

Ко второй группе дерматозов относятся заболевания кожи как самостоятельного органа. Эти болезни характеризуются процессами, которые присущи только коже и не наблюдаются в других органах и системах. К ним относятся доброкачественные и злокачественные опухоли кожи, а также многочисленные пороки ее развития, происходящие из структур, принадлежащих только коже.

В третью группу дерматозов входят системные заболевания организма, при которых в патологический процесс вовлекается кожа. Они в первую очередь связаны с поражениями определенных тканей организма в различных органах, включая кожу. Это диффузные болезни соединительной ткани, болезни сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, крови и иммунной системы, лимфопролиферативные заболевания.

Лимфоидная ткань широко распространена в организме и образует лимфоидные органы — центральные (костный мозг, тимус) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта, бронхолегочная лимфоидная ткань и кожа). Каждый из этих органов может быть источником лимфомы, которая начинается с пролиферации в нем злокачественных лимфоидных клеток. Традиционно выделяют болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы. Последние могут быть нодальными, возникающими в лимфатических узлах, и экстранодальными, локализующимися в любом другом лимфоидном органе, включая кожу.

Лимфопролиферативные заболевания могут первично развиваться в

коже, при этом даже злокачественные опухоли лимфоидной ткани иногда ограничиваются только кожей, вследствие ее высокоорганизованной иммунной функции, однако в случае нарушения защитных барьеров процесс быстро распространяется по всему организму, вызывая летальный исход.

Ряд лимфопролиферативных заболеваний поражает кожу вторично, при этом нередко дерматологи впервые диагностируют системные заболевания. Таким образом, изменения на коже являются своеобразным ключом для открытия общей патологии.

К лимфопролиферативным заболеваниям относятся лимфомы кожи, представляющие собой обширную группу злокачественных заболеваний, обусловленных неопластической пролиферацией клеток иммунной системы (лимфоцитов, их предшественников и производных).

Первичные лимфомы кожи — это опухоли гемопоэтической и лимфоидной ткани, характеризующиеся пролиферацией Т- или В-лимфоцитов, которые имеют специфический тропизм к коже. В 1975 году была предложена единая концепция Т-клеточных лимфом, а в 1988 году Первый интернациональный симпозиум по лимфомам кожи официально признал существование первичных В-клеточных лимфом кожи.

Лимфопролиферативные поражения кожи — один из сложнейших разделов дерматологии, в котором еще много неясного. Это междисциплинарная проблема, поскольку лимфопролиферативные заболевания изучают гематологи, онкологи, дерматологи, патоморфологи. На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии лимфопролиферативными процессами традиционно занимаются последние 50 лет, что отразилось в 4 докторских профес-

сора Разнатовский И. М., Родионов А. Н., Королькова Т. Н., Белоусова И. Э.), 3 кандидатских диссертациях (Белоусова И. Э., Казаков Д. В., Жуков А. С.), многочисленных статьях. При этом более 15 работ было опубликовано в ведущих американских и европейских журналах, не только дерматологических, но и дерматопатологических, онкологических и даже в хирургическом (American Journal of Dermatology, Journal of Clinical Oncology, Leukemia&Lymphoma, American Journal of Surgery Pathology, Journal of the American Academy of Dermatology, British Journal of Dermatology, Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology), что свидетельствует о признании в мире исследований в этой области кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии.

ПРОШЛОЕ

История лимфом кожи начинается в 1806 году, когда великий французский дерматолог D. Alibert впервые описал заболевание, которому в 1814 году дал название «грибовидная фрамбезия», а в 1832 году переименовал его в «грибовидный микоз» (ГМ).

Под наблюдением D. Alibert находился больной по имени Lucas 56 лет. Клиническая картина характеризовалась шелушащимися пятнами, которые очень быстро инфильтрировались с формированием бляшек и узлов, похожих на шляпки грибов. Современники рассказывали, что малолетняя дочь D. Alibert, семья которого жила при клинике, играла с пациентом и отрезала узлы ножницами. Болезнь длилась 5 лет, и больной умер, «слабый и изнуренный гектической лихорадкой».

Во втором томе книги D. Alibert «Монография дерматозов» приведена знаменитая иллюстрация «де-



D. Alibert



Дерево дерматозов



T. Hodgkin

рева дерматозов», представляющая классификацию кожных болезней того времени. Примечателен тот факт, что грибовидный микоз был помещен на «ветку» венерических болезней, так как, по мнению D. Alibert, он являлся европейской формой тропической болезни «амбонийская оспа», или фрамбезия. В следующие несколько десятилетий описание D. Alibert грибовидного микоза обсуждалось многими учеными и, в частности, трактовалось как «моллюск Бейтмена». Болезнь, описанная Т. Бейтменом, в наше время известна как нейрофиброматоз.

В январе 1832 года 34-летний врач T. Hodgkin доложил на заседании Медико-хирургического общества Лондона о семи случаях заболевания, которое характеризовалось изменениями лимфатических узлов и селезенки. Это было первое описание лимфогранулематоза, или лимфомы, впоследствии названной по имени Ходжкина.

Разделение опухолей лимфоидной ткани на лимфому Ходжкина, неход-



R. Virchow



T. Billroth



H. Koebner

жкинские лимфомы и лейкозы стало формироваться к середине XIX века. В 1845 году R. Virchow и J. Bennet независимо друг от друга представили первые описания лейкоза. Двумя десятилетиями позднее R. Virchow в своих лекциях разделяет лейкозы на лейкемические и алейкемические. К алейкемическим лейкозам он относил лимфосаркомы. Термин «лимфосаркома» использовался в то время как для описания опухоли из лимфоидных клеток, так и для воспалительной гиперплазии. Развитие техники окраски препаратов позволило ученым разделить лимфомы по гистологическому строению. В 1864 году Н. Koebner представил первое гистологическое описание лимфомы кожи и назвал ее «сосочко-губчатая опухоль». Кроме того, в 1869 году X. Gillort и L. Ranvier предложили рассматривать грибовидный микоз как кожное проявление лимфомы, а уже через несколько лет T. Billroth впервые назвал опухоли лимфатических узлов «злокачественными лимфомами».

К. Sternberg, детально изучавший микроскопическую картину лимфомы Ходжкина, заключил, что гистологическое исследование пораженных тканей является достаточным методом для диагноза лимфомы Ходжкина.

Нельзя не упомянуть о заслуге выдающегося ученого, создателя унитарной теории кроветворения, профессора Военно-медицинской академии Александра Александровича Максимова, который еще в 1909 году в своем труде «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих» впервые сформулировал положение о том, что все клетки крови развиваются из одного предшественника, который имел вид лимфоцита. Следствием трудов ученого стало понимание того, что клеточные элементы, называвшиеся в опухолях ретикулярными клетками, были опухолевыми аналогами разных этапов дифференцировки лимфоидной клетки. В результате чего появились многочисленные гистологические классификации лимфом с их модификациями. В 1924 году L. Letterer предложил термин «злокачественный ретикулез», который широко использовался в течение последующих десятилетий как синоним термина «злокачественная лимфома».

Революционным в изучении лимфопролиферативных процессов в коже следует считать 1974 год, когда был открыт кожный лимфоцитарный антиген

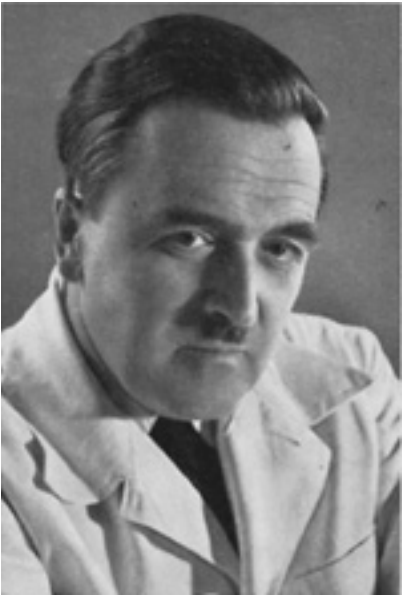
Следствием активного изучения лимфом стала постоянная эволюция гистологических классификаций. Это было связано с их несовершенством, отсутствием единых принципов построения, сложностью для использования в практике. В последующем этому было найдено простое объяснение — отсутствовали знания о Т- и В-лимфоцитах.

Первая отечественная классификация лимфом кожи была предложена профессором кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии Игорем Михайловичем Разнатовским в 1987 году. Она учитывала «клинические и гистологические особенности лимфом, темп опухолевой прогрессии и степень злокачественности опухолевого процесса». Данная классификация на многие годы вошла в практику дерматологов по всей стране.

Революционным в изучении лимфопролиферативных процессов в коже следует считать 1974 год, когда был открыт кожный лимфоцитарный антиген. Это позволило выделить пул Т-клеток, которые циркулируют между кожей и кровью. Кроме того, на поверхности этих клеток были обнаружены другие молекулы, обуславливающие их тропизм к коже. Пул этих клеток объединили в кожно-ассоциированную лимфоидную ткань, клетки которой являются предшественниками кожных Т-клеточных лимфом.



A. A. Максимов



L. Letterer

Уже в XVIII веке дерматологи стали понимать, что грибовидный микоз протекает трехстадийно и в 90% случаях проявляется пятнистой и бляшечной стадиями без трансформации в опухолевую.

Многообразие клинических проявлений на ранних стадиях заболевания привело к появлению многочисленных сложных терминов. Описанная Брокром в 1882 году группа параспориазов еще более усугубила проблемы терминологии. В связи с вышеизложенным уместно привести слова Keil, сказанные еще в 1938 году: «Все виды параспориоза и сосудистая атрофическая пойкилодермия, возможно, представляют собой различные фазы одной и той же болезни — грибовидного микоза. Терминология этих заболеваний должна быть пересмотрена в свете последних данных».

Тем не менее, несмотря на то что прошло уже более 100 лет с момента описания параспориазов, терминология не была пересмотрена. Возможно, это часть более глобальной проблемы — терминологии раннего рака. С одной стороны, врачи пытаются диагностировать рак на стадии *in situ*, чтобы максимально рано начать лечение пациента; с другой стороны — отказываются называть вещи своими именами и по разным мотивам представляют неонкологические диагнозы. Так, дерматологи до сих пор используют диагноз болезнь Боуэна для плоскоклеточного рака *in situ*, однако онкологи часто незнакомы с дерматологической терминологией. В этом плане актуально звучит высказывание английского философа О. Хаксли (1925): «Почти все наши ошибки, в сущности, языкового характера. Мы сами создаем себе трудности, неточно описывая факты. Так, например, разные вещи мы называем одинаково и, наоборот, даем разные определения одному и тому же».

Созданная в 2005 году на основе двух классификаций ВОЗ-ЕОРТС-классификация кожных лимфом (табл. 1) содержала наиболее полную клиническую, гистологическую, иммунофенотипическую, молекулярно-биологическую и генетическую информацию, касающуюся лимфом кожи и нескольких лимфопролиферативных заболеваний, начинающихся с поражения кожи, таких как CD4+ /

CD56+гематодермальная опухоль (бластная НК-клеточная лимфома) и Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых.

НАСТОЯЩЕЕ

В 2016 году была пересмотрена ВОЗ-классификация лимфоидных и гемопоэтических опухолей, и в ней появились некоторые изменения, касающиеся первичных кожных лимфом (см. табл. 2). Выде-

Таблица 1

ВОЗ-ЕОРТС-классификация кожных лимфом

Т- и НК-клеточные лимфомы кожи
Грибовидный микоз
Подтипы грибовидного микоза
Фолликулотропный грибовидный микоз
Педжетоидный ретикулез
Синдром гранулематозной вялой кожи
Синдром Сезари
Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых
Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания
Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи
Лимфоматоидный папулез
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная
Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома
Кожная γ/δ -Т-клеточная лимфома
Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров
В-клеточные лимфомы кожи
Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра
Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей
Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
Гемодермии из клеток-предшественников
CD4+ /CD56+ гемодермия (бластная НК-клеточная лимфома)

лены 2 новые нозологические формы — первичная кожная акральная CD8+Т-клеточная лимфома и Эпштейн-Бар позитивная слизисто-кожная язва. Было изменено название первичной кожной CD4 Т-клеточной лимфомы из клеток малых и средних размеров. В связи с благоприятным прогнозом ее переименовали в первичное кожное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание.

Примечательно, что название грибовидного микоза практически не претерпело изменений с момента его описания по настоящее время, переходя из одной классификации в другую. Тем не менее следует подчеркнуть, что периодически появлялись предложения не использовать этот термин, так как он не имеет никакого отношения к лимфомам кожи, а указывает на грибковую природу, однако относительно недавно эксперты приняли решение не менять историческое название.

Лимфопролиферативные заболевания кожи разделяют на 3 большие группы:

- / первичные лимфомы кожи, развивающиеся в коже;
- / вторичные поражения кожи при лимфомах / лейкомиях другой локализации;
- / псевдолимфомы.

Лимфомы кожи, относясь к экстранодальным неходжкинским лимфомам, занимают второе место по частоте возникновения среди других экстранодальных лимфом.

В структуре лимфом кожи на долю Т-клеточных лимфом приходится 60–65%, В-клеточных — 20–25%, редких форм — 10%.

Грибовидный микоз — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная лимфома кожи, он составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65–75% кожных Т-клеточных лимфом.

Более 75% случаев грибовидного микоза наблюдается у пациентов

Таблица 2

ВОЗ 2016

В-клеточные лимфомы
Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра
Первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей
Т- и NK-клеточные лимфомы
Вакциноформное гидроа-подобное лимфопролиферативное заболевание
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Грибовидный микоз
Варианты грибовидного микоза
Фолликулотропный грибовидный микоз
Синдром гранулематозной вялой кожи
Педжетоидный ретикулез
Синдром Сезари
Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания
Лимфоматоидный папулез
Первичная крупноклеточная анапластическая лимфома
Первичная кожная γ / δ+Т-клеточная лимфома
Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная Т-клеточная лимфома (временная)
Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома (временная)
Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров (временное)
EBV+ слизисто-кожная язва (временная)
Другие лимфомы с частым первичным вовлечением кожи (*)
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT лимфома)
Интраваскулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых
Экстранодальная NK / Т-клеточная лимфома, назальный тип
Гемодермии из клеток-предшественников
CD4+ / CD56+ гемодермия (бластная NK-клеточная лимфома)

(*) — первичное вовлечение кожи может наблюдаться при многих других лимфоидных опухолях, например при миелоидном лейкозе и бластной плазмоцитойдной дендритноклеточной опухоли

старше 50 лет, средний возраст начала заболевания — 55–60 лет, в 1% случаев дерматоз встречается у детей и подростков.

Заболеваемость грибовидным микозом в мире составляет 6–7 случаев / 1 млн в год. Национальный институт рака США указывает на рост интенсивного показателя заболеваемости первичными лимфомами кожи на 0,29 случаев каждое десятилетие. Однако этот факт, скорее, объясняется совершенствованием методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний, чем увеличением влияния различных факторов.

Следует отметить, что диагностика лимфопролиферативных заболеваний кожи — сложный многоступенчатый процесс. Это обусловлено следующими причинами:

- / Гетерогенность (кожу могут поражать более 25 видов опухолей лимфоидной системы);
- / Доброкачественные лимфоидные гиперплазии нередко имитируют злокачественные неопластические процессы;
- / Необходимость использования сложных специализированных методов диагностики.

Наибольшие проблемы возникают на начальном этапе развития лимфопролиферативных процессов, поскольку клинически и гистологически они порой неотличимы от хронических дерматозов.

В связи с этим не могу не остановиться на работах сотрудников кафедры в этом направлении.

Профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии Игорь Михайлович Разнатовский установил, что изменения кожи, описываемые как «крупнобляшечный параспориаз» и «переходные формы» параспориазов, представляют собой проявления лимфомы кожи с медленной опухолевой прогрессией. Автор считал, что лимфома кожи с самого начала отличается от бляшечного

параспориаза, но эти отличия не всегда легко распознать. И. М. Разнатовский выделил клинические и гистологические признаки, позволяющие дифференцировать начинающуюся лимфому кожи и бляшечный параспориаз.

В связи с появлением новых методов исследования профессор кафедры кожных и венерических болезней ВМедА профессор Ирена Эдуардовна Белоусова в своей докторской диссертации усовершенствовала принципы дифференциальной диагностики хронических дерматозов и лимфом кожи на начальных этапах развития заболевания. Она установила оптимальные по объему и структуре алгоритмы дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи, имеющих сходство клинической картины и гистологического строения. Доказала, что гиперплазия волосяных фолликулов является неспецифическим гистологическим признаком, который может встречаться при любых лимфопролиферативных заболеваниях кожи, что доказывает необоснованность выделения отдельной нозологической формы псевдолимфомы кожи «псевдолимфоматоидный фолликулит». Установила, что хромосомные аномалии t(11;18)(q21;q21), IgH / bcl-2 и IgH / MALT1, характерные для нодальной фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны, имеют низкую диагностическую информативность при первичных лимфомах кожи. Доказала, что у пациентов с крупнобляшечным параспориазом наличие моноклональной реаранжировки гена Т-клеточного рецептора в клетках лимфоидного инфильтрата является фактором риска трансформации в злокачественную лимфому кожи, а также выделила группы риска развития грибовидного микоза у пациентов с крупнобляшечным параспориазом и моноклональной реаранжировкой гена Т-клеточного

рецептора. Нельзя не отметить также то, что, согласно данным автора, лимфопролиферативные заболевания области кожи соска и ареолы молочной железы и кожи мошонки представляют собой псевдолимфомы с доброкачественным течением, несмотря на наличие тканевой атипии и моноклональной реаранжировки гена TCR и / или IgH.

Дмитрий Вениаминович Казаков в кандидатской диссертации представил математическую модель ранней диагностики грибовидного микоза.

Александр Сергеевич Жуков в кандидатской диссертации доказал информативность применения маркеров дендритных клеток и пролиферирующих Т-лимфоцитов в дифференциальной диагностике грибовидного микоза и бляшечного параспориаза, а также ввел новый термин «коэффициент эпидермодермального отношения пролиферативной активности клеток», позволяющий проводить высокоинформативную диагностику начальных стадий грибовидного микоза. Кроме того, он предложил оригинальную научную гипотезу о роли незрелых дендритных клеток в формировании лимфом кожи, существенно расширив представления о патогенезе лимфом кожи.

В настоящее время рекомендуются следующие методы диагностики лимфопролиферативных заболеваний:

- / Клинический;
- / Гистологический;
- / Иммуногистохимический;
- / Цитогенетический;
- / Молекулярно-биологический.

При этом в клинической диагностике принимают участие дерматологи, онкологи, гематологи; в стадировании — рентгенологи, врачи лабораторной диагностики, гематологи; в гистологическом исследовании и определении фенотипа — патологоанатомы, дерматопатологи; в определении

На сегодняшний день до конца не решен вопрос, кто должен лечить различные типы, формы и стадии лимфопролиферативных заболеваний кожи

молекулярно-генетических нарушений — молекулярные биологи. Несмотря на широкий спектр диагностических процедур, проблемы диагностики Т-клеточных лимфом кожи сохраняются, что объясняется рядом причин:

- / Многочисленные и переменные формы заболевания;
- / Отсутствие единой терминологии;
- / Отсутствие междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля;
- / Сложность клинической диагностики.

В течении грибовидного микоза традиционно выделяют 3 стадии: пятнистую, бляшечную и опухолевую. Кроме того, определены 3 варианта: фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез и синдром гранулематозной вялой кожи. Однако за последние годы сформировалось мнение о том, что грибовидный микоз — «великий имитатор, по сравнению с которым сифилис бледнеет», поскольку по клиническим проявлениям ГМ бывает практически неотличим как минимум от 20 различных дерматозов. Перечень редких и атипичных форм грибовидного микоза приведен ниже:

- / Сиринготропный;
- / Буллезный/везикулезный;
- / Гранулематозный;
- / Гиперпигментный;
- / Гипопигментный;
- / Одноочаговый;
- / Ладонно-подошвенный;
- / Гиперкератотический;
- / Вегетирующий;
- / Ихтиозиформный;
- / Пигментно-пурпурозный;
- / Пустулезный;
- / Папулезный;
- / Эритродермический.

Одной из самых сложных форм для диагностики является эритродермическая. Нельзя не отметить, что большую роль в изучении эритродермий сыграл мой учитель

начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии профессор Анатолий Николаевич Родионов. В докторской диссертации он разработал высокоинформативные клинико-морфологические, количественные цитохимические и математические методы ранней диагностики эритродермических лимфом кожи, усовершенствовал тактику лечения и диспансеризации. А. Н. Родионов показал, что гистологическое исследование не всегда информативно, а при использовании морфологических методов исследования (электронная микроскопия, цитофотометрия, проточная ДНК-цитометрия) точность диагностики значительно повышается. До недавнего времени считалось, что синдром Сезари представляет собой вариант эритродермического грибовидного микоза с поражением крови. Оба заболевания характеризуются фенотипом Т-клеток памяти, но оказалось, что предшественниками грибовидного микоза являются эффекторные клетки памяти, а синдрома Сезари — центральные клетки памяти, и они имеют разный набор мембранных антигенов. При синдроме Сезари центральные Т-клетки памяти экспрессируют определенные органотропные мембранные молекулы, что объясняет поведение этих клеток, они могут быть аккумулярованы в крови, лимфоузлах, коже, поэтому синдрому Сезари свойственно агрессивное течение, плохой прогноз и рефрактерность ко многим видам терапии, тогда как эффекторные клетки памяти при грибовидном микозе определяют тропизм опухолевых клеток к коже, менее агрессивное течение, относительно более благоприятный прогноз и хороший ответ на проводимую терапию. Синдром Сезари всегда характеризовался триадой, которую составляли эритродермия (генерализованное эритемато-сквамозное поражение кожи), клетки

Сезари в крови и лимфаденопатия. Недавние исследования показали, что у ряда пациентов заболевание протекает без эритродермии и лимфаденопатии, но в крови выявляются клетки Сезари. Появились работы, в которых описывали синдром Сезари без эритродермии, а заболевание проявлялось только сильным зудом. Выделение синдрома Сезари без эритродермии имело очень важное значение, поскольку часто больные пожилого возраста жалуются на сильный, мучительный зуд, при этом кожные высыпания отсутствуют, а лечение неэффективно. В таких случаях необходимо выполнять биопсию кожи, развернутый анализ крови и проточную цитофлюориметрию, так как, возможно, это проявление специфического процесса. Среди лимфопролиферативных заболеваний в дерматологической практике встречаются гемодермии, к которым относят поражения кожи, вызванные злокачественными заболеваниями гемопоэтической миелоидной и лимфатической систем (миело- и лимфолейкозами). Лейкозы могут вызывать развитие патологического процесса в коже вследствие пролиферации в ней патологических клеток кроветворной системы, морфологически идентичных лейкозным. Такие гемодермии относятся к новообразованиям кожи и называются они специфическими гемодермиями или лейкомиями кожи. Кроме того, в коже могут развиваться воспалительные реакции, связанные с общим токсико-аллергическим воздействием лейкоза на организм в целом вследствие вызванных им нарушений в эндокринной, иммунной, нервной системе и др. Эти воспалительные реакции называются неспецифическими гемодермиями, или лейкомидами. Несмотря на многолетний опыт диагностики и лечения лимфо-пролиферативных заболеваний,

на сегодняшний день до конца не решен вопрос, кто должен лечить различные типы, формы и стадии лимфо-пролиферативных заболеваний кожи.

В настоящее время такими пациентами занимаются дерматологи, онкологи, гематологи, патологоанатомы, химиотерапевты и другие специалисты. Так, клиническую диагностику осуществляют дерматологи, онкологи; гистологическую и иммуногистохимическую — патологоанатомы, дерматопатологи; молекулярно-генетическую — молекулярные биологи.

При таком большом количестве специалистов, принимающих участие в диагностике лимфо-пролиферативных заболеваний кожи, невольно возникают следующие вопросы: / Кто должен ставить диагноз грибовидный микоз на клиническом этапе?

Дерматолог, несомненно, наиболее осведомлен о клинических особенностях грибовидного микоза и дерматозов, требующих дифференциальной диагностики, однако юридически не может устанавливать окончательный диагноз и лечить пациентов с грибовидным микозом. Гематолог только теоретически знаком с клинической картиной грибовидного микоза и может его заподозрить, но устанавливает окончательный диагноз и лечит пациентов с грибовидным микозом. / Кто должен устанавливать патоморфологический диагноз грибовидного микоза?

Дерматопатолог знает патоморфологию дерматозов, может действовать методом исключения, однако не знаком с нодальными (системными) лимфо-пролиферативными заболеваниями. Гематопатолог не знаком с патоморфологией дерматозов, но знает нодальные (системные) лимфо-пролиферативные заболевания.

/ Кто должен лечить пациентов с грибовидным микозом?

Дерматолог владеет «дерматологическими способами» лечения (наружная терапия, фототерапия), не назначает агрессивную терапию, что может вызвать ухудшение течения дерматоза. На поздних стадиях заболевания пациенты переходят к гематологам для назначения системных методов терапии. Приведенные наблюдения из практики еще раз подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний.

Вместе с тем нельзя не отметить в некоторых случаях очень важную роль в диагностике системных процессов именно дерматологов. Под нашим наблюдением находился больной 23 лет с быстрорастущей бляшкой на коже груди. При гистологическом исследовании очага поражения были обнаружены опухолевые клетки, которые по патоморфологическим признакам и иммунофенотипу соответствовали болезни Ходжкина. При обследовании было выявлено увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов. При гистологическом исследовании шейного лимфатического узла диагноз подтвердился. Таким образом, исследование кожи позволило быстро поставить диагноз системного процесса и своевременно начать лечение. Известно также, что при хронических миело-пролиферативных

заболеваниях поражение кожи может быть первым признаком трансформации заболевания в острый миелоидный лейкоз.

Несомненный диагностический интерес представляет пациентка 55 лет с диагнозом острый миелоидный лейкоз. У больной на фоне полной ремиссии после трансплантации костного мозга стала нарастать инфильтрация кожи. Был поставлен предварительный диагноз токсидермия и назначена неспецифическая терапия. Гистологическое исследование кожи выявило морфологическую картину и иммунофенотип опухолевых клеток, соответствующих экстрамедуллярному субстрату острого миелоидного лейкоза (гемодермии). Таким образом, данное исследование кожи показало, что у больной — рецидив заболевания, требующий специфического лечения, которое привело почти к полному разрешению патологического процесса.

Лечение лимфом кожи представляет собой очень большую проблему в связи с тем, что в опухолевый процесс вовлекаются лимфоциты — клетки иммунной системы, обеспечивающие гуморальный и клеточный иммунитет. В связи с этим основными принципами ведения больных лимфомами кожи являются следующие:

- / выбор терапии определяется массой опухоли и скоростью прогрессии;

/ по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа;
/ при необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии;
/ комбинированная, или мульти-модальная терапия более эффективна, чем любая монотерапия.

Пациентам с лимфомами кожи назначают местную, системную, лучевую и фототерапию. Для местной терапии используют глюкокортикостероиды, цитостатики. Системное лечение включает ретиноиды, интерферон альфа, цитостатики, ингибиторы гистон-деацетилаз, полихимиотерапию. В качестве лучевой терапии назначают локальное лучевое воздействие, тотальное облучение кожи, электронно-лучевую терапию. Из фототерапевтических методов рекомендуют ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапию, эксимерный лазер.

Выбор тактики лечения больных лимфомой кожи зависит от формы, стадии заболевания и сопутствующей патологии.

Например, грибвидный микоз характеризуется стадийностью течения и разнообразными клиническими формами (более десяти), отличающихся ответом на проводимую терапию. Лечение подбирают индивидуально и, кроме формы и стадии болезни, на его выбор влияют возраст пациента, степень опухолевой нагрузки, уровень прогрессии заболевания и эффективность предшествующей терапии. В большинстве случаев на ранних стадиях заболевания генерализация процесса не происходит. В ходе исследований доказано, что применение агрессивной системной терапии может ухудшить прогноз течения грибвидного микоза и инициировать раннее прогрессирование заболевания. Обоснована выжидательная тактика ведения

таких больных. В то же время при поздних стадиях грибвидного микоза применяют весь спектр противоопухолевой терапии, включающий лучевую терапию, хирургическое лечение и полихимиотерапию.

Другая форма Т-клеточной лимфомы кожи — синдром Сезари — не обладает такой вариабельностью форм, как грибвидный микоз, но протекает крайне агрессивно и трудно поддается терапии. Соответственно, таким больным назначается экстракорпоральный фотоферез, интерферон альфа, электронно-лучевая терапия и различные химиотерапевтические препараты.

Для некоторых форм Т-клеточных лимфом кожи, например лимфоматоидного папулеза, на настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение заболевания или предотвратить возникновение вторичных лимфом. Таким образом, в этих случаях наиболее предпочтительно полностью воздержаться от активного лечебного вмешательства, учитывая относительно благоприятный прогноз данной формы лимфомы кожи.

Наружная терапия во многом себя оправдывает при применении на ранних стадиях заболевания и позволяет длительно контролировать заболевание при минимальном риске токсического воздействия на организм.

Применение фототерапии, особенно узкополосной, также позволяет длительно и успешно сдерживать прогрессирование болезни, но ее использование целесообразно только в начале заболевания при определенных формах лимфом кожи.

Лучевая терапия также нашла широкое применение как на начальных стадиях, так и при прогрессировании болезни. А назначение облучения быстрыми электронами позволяет воздействовать на об-

ширные очаги с минимальным побочным влиянием на внутренние органы.

За последние годы разработаны новые патогенетически обоснованные лекарственные средства. Например, активно внедряются препараты из группы моноклональных антител. Также получили широкое применение ингибиторы гистон-деацетилаз. В таблице 3 приведен примерный перечень препаратов для системной терапии больным грибвидным микозом.

БУДУЩЕЕ

В настоящее время одной из важных нерешенных проблем, касающейся не только дерматологии, но и общих патофизиологических процессов, является вопрос о возможности трансформации воспалительных дерматозов в неопластические заболевания. Это так называемая серая зона, требующая исследования и изучения в будущем. Такая «серая зона» существует между мелкобляшечным парасориазом и грибвидным микозом, поскольку до сих пор нет ответа на вопрос: является ли мелкобляшечный парасориаз формой грибвидного микоза с особенным течением? Есть мнение, что это abortивная форма Т-клеточной лимфомы кожи. Согласно другой точке зрения — это воспалительный дерматоз, который никогда не прогрессирует в грибвидный микоз. В свое время мы описали пациента, у которого картина мелкобляшечного парасориаза наблюдалась много лет, затем произошло прогрессирование в грибвидный микоз. Учитывая уникальность наблюдения, которое впервые было задокументировано, мы опубликовали статью в самом авторитетном дерматологическом журнале Journal of the American Academy of Dermatology. К нерешенной проблеме также относится ассоциация между острым лихеноидным пситириазом и гри-

Таблица 3

Примерный перечень препаратов для системной терапии больным грибвидным микозом

Препарат	Цель воздействия
Моноклональные антитела:	
Alemtuzab	CD52
IPH 4102	CD158k /KIR 3DL2
Mogamulizuab	CCR4
Zanolimumab	CD4
Nivoluab	PD-1
Pembrolizuab	PD-1
Конъюгаты антитела с химиопрепаратом:	
Brentuximab-vedotin	CD30
Иммунотоксины:	
Denileukindiftitox /	IL-2RA (CD25)
A-dmDT390-bisFv (UCHT1)	CD3
Ингибиторы гистондеацетилаз:	
Vorinostat	HDAC
Romidepsin	HDAC
Belinostat	HDAC
Panobinostat	HDAC
Resminostat	HDAC
Антиметаболиты:	
Pralatrexate	RFC-1
Forodesine	PNP
Ингибиторы протеасом:	
Bortezomib 26S	Proteasome
Carfilzomib 26S	Proteasome
Ixazomib 26S	Proteasome
Другие препараты:	
Lenalidomide	неизвестно
Duvelsib	PI3K
RP6530	PI3K
Ibrutinib	BTK and ITK
Everolimus	TOR
MRG-106	MiR-155

бовидным микозом. Лихеноидный пситириаз традиционно рассматривали как доброкачественный дерматоз, однако в последнее время появились статьи о его прогрессировании в грибвидный микоз у детей, также опубликованы случаи дерматоза с aberrантным фенотипом и моноклональностью.

Аналогичный вопрос вызывает взаимоотношение между подкожной формой красной волчанки (люпус панникулит) и подкожной паникулитоподобной Т-клеточной лимфомой. Оказалось, что у 20% пациентов с каким-либо аутоиммунным заболеванием, в том числе и соединительной ткани, развивается подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома. В последнее время появились описания перекрестных морфологических признаков обоих заболеваний.

Работы последних лет позволяют сделать несколько предсказаний о том, что нас ждет в будущем в концепции Т-клеточных лимфом кожи. Молекулярно-генетические исследования изменяют классификации лимфом кожи, и это уже произошло с рядом системных лимфопролиферативных заболеваний. Так, в последнюю классификацию ВОЗ 2016 года вошли молекулярные варианты гематологических заболеваний. Несомненно, молекулярно-генетические исследования изменяют подходы к лечению лимфом кожи, так как будущее за таргетной терапией. Следует подчеркнуть, что открываются все новые мишени для таргетной терапии, и этот процесс будет эволюционировать в направлении выбора мишеней с целью повышения эффективности и безопасности терапии. И, по-видимому, ведущую роль в тактике ведения пациентов в будущем будет играть обнаружение таргетных генетических нарушений, которые имеют более важное значение, чем установление какого-либо клинического диагноза.



ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Первичные лимфомы кожи представляют собой своеобразный подтип экстранодальных лимфом, они часто отличаются от соответствующих им нодальных гистологических аналогов не только по характеру течения и прогнозу, но и наличием (или отсутствием) специфических хромосомных аномалий. Установление правильного диагноза и определение локализации и биологической сущности неопластического процесса у пациентов с лимфомами кожи — ключевой момент. Ведение таких пациентов требует участия мультидисциплинарной команды с привлечением дерматологов, гематологов/онкологов и лучевых терапевтов



Белоусова
Ирена
Эдуардовна

д. м. н., профессор,
профессор кафедры
кожных и венерических
болезней ФГБВОУ ВО
ВМедА им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающаяся лимфома кожи с постепенным прогрессированием пятен, бляшек и узлов, характерными гистологическими (кроме ранних стадий), фенотипическими и генотипическими признаками. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), последний пересмотр которой был в 2018 году, термин «ГМ» в настоящее время используется только для классического варианта течения (так называемого синдрома Алибера-Базена), характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением. Если заболевание проявляется только наличием узлов (опухолей) без предшествующих или сопутствующих им пятен и бляшек, диагноз ГМ маловероятен. ГМ обычно течет благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий.

Принято считать, что история лимфом кожи начинается в 1806 году, когда Алибер (1768–1837) впервые детально описал заболевание, которому в 1814 году дал название «грибовидная фрамбезия» (pian fungoides), в 1832 во втором томе своей книги Monographie des Dermatoses переименовал его в «грибовидный микоз» (mycosis fungoides). У 56-летнего пациента Лукаса, наблюдаемого Алибером, шелушащиеся пятна очень быстро прогрессировали с развитием распространенных узлов, похожих на шляпки грибов (рис. 1). В настоящее время ГМ рассматривается как первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома, возникающая в результате пролиферации в коже эффекторных Т-клеток памяти.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Единого этиологического фактора развития ГМ на сегодняшний день не выявлено, тем не менее считается, что ГМ возникает вследствие хронической антигенной стиму-



Рис. 1
Пациент Лукас

ляции, что ведет к неконтролируемой клональной пролиферации и накоплению неопластических Т-клеток в коже. Генетическая предрасположенность в некоторых случаях может играть роль в развитии заболевания, в литературе имеются описания возникновения ГМ в семьях у родственников первой линии. В исследованиях была обнаружена ассоциация кожной Т-клеточной лимфомы с геном HLA-DR5, носителем которого являются 31,5% пациентов с лимфомой кожи и 11% здоровых людей, и геном HLA-DQB1*3 (72% и 49%, соответственно). Изучение аллелей DQB1* и DRB1* среди пациентов с ГМ еврейской национальности показало, что аллель HLA-DQB1*03 встречается у них значительно чаще, чем у здоровых людей. С другой стороны, в литературе описаны наблюдения возникновения ГМ у не прямых родственников в семейных парах, что может быть связано с воздействием факторов окружающей среды. Имеются данные об ассоциации ГМ с хроническими кожными заболеваниями, вирусными инфекциями и длительно существующей экспозицией различных аллергенов. Недавно была выдвинута гипотеза о предрасполагающей роли tax-подобного Т-клеточного вируса лейкоза взрослых (HTLV),

Таблица 1
Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Кожа	
T ₁	Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова T _{1a} — только пятна / T _{1b} — бляшки ± пятна
T ₂	Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова T _{2a} — только пятна / T _{2b} — бляшки ± пятна
T ₃	Один или более узлов (≥1 см в диаметре)
T ₄	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела
Лимфатические узлы	
N ₀	Нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется
N ₁	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN ₀₋₂ N _{1a} — клон-негативны / N _{1b} — клон-позитивны
N ₂	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN ₃ N _{2a} — клон-негативны / N _{2b} — клон-позитивны
N ₃	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN ₄ , клон-позитивны или негативны
N _x	Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения
Внутренние органы	
M ₀	Нет вовлечения внутренних органов
M ₁	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)
Кровь	
B ₀	Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови B _{0a} — клон-негативны / B _{0b} — клон-позитивны
B ₁	Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови B _{1a} — клон-негативны / B _{1b} — клон-позитивны
B ₂	Значительное вовлечение крови: ≥1000/μL клеток Сезари с позитивным клоном

нуклеотидная последовательность которого была обнаружена в опухолевых лимфоцитах при ГМ. Интересно, что ГМ редко возникает у пациентов после трансплантации солидных органов по сравнению с другими посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями, что позволяет предположить вероятную роль иммуносупрессии в развитии заболевания. Значение генетических альтераций в иницировании ГМ остается неясным, так как в большинстве случаев они обнаруживаются на поздних стадиях заболевания.

СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ (ISCL-EORTC staging system for MF/SS) и синдрома Сезари (CC) (см. табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При классическом варианте ГМ заболевание протекает стадийно и делится на 3 клинические фазы: пятнистая (эритематозная), бляшечная и опухолевая. Заболевание начинается с пятен разных размеров, с четкими краями, которые расположены не симметрично и чаще локализуются на ягодицах (рис. 2) и участках кожи, защищенных от солнечного облучения: молочных железах, нижних отделах живота, в подмышечных и паховых складках, на внутренней поверхности бедер и плеч. Цвет пятен варьирует от розовато-красного до желтовато-оранжевого и коричневого оттенков. Поверхность пятен может быть морщинистой (псевдоатрофичной) и слегка лихенифицированной, в случае появления телеангиоэктазий и участков пигментации развивается пойкилодермия (рис. 3).

В некоторых случаях появляются четко очерченные эритематосквамозные элементы размером от 2–3 см до 10–15 см и более с шелушением на поверхности. Количество высыпаний варьирует от нескольких до множества. Иногда элементы разрешаются в центре и растут по периферии, приобретая необычную конфигурацию — аннулярную, серпигинозную, полициклическую и т. п. Характерно, что в пятнистой стадии зуд отсутствует или незначительный. В отдельных случаях в течение длительного времени (месяцы, даже годы) зуд предшествует высыпаниям и является единственным признаком болезни. Алопеция может развиваться в области высыпаний и на визуально здоровых участках кожи. Слизистые оболочки в пятнистой стадии ГМ поражаются редко. Клинические симптомы, характерные для пятнистой стадии ГМ, суммированы в таблице 2. В эритематозной стадии болезнь может проявляться разнообразны-

ми и нехарактерными эритемами, уртикароподобными, псориазо- и парапсориазоподобными, экземоподобными высыпаниями. ГМ, особенно на ранних стадиях, может напоминать хроническую экзему, атопический дерматит, нейродермит, псориаз, бляшечную экзему, рубромикоз, контактный дерматит, токсикодермию, розовый лишай, вторичный сифилис и другие дерматозы. Первые симптомы заболевания могут спонтанно исчезнуть и через несколько месяцев возникнуть вновь. Пятнистая стадия может длиться годами и десятилетиями, у 80–90% пациентов не происходит прогрессирования в поздние стадии и не развиваются внекожные поражения. После многократного чередования частичных ремиссий и рецидивов пятнистая стадия постепенно переходит во вторую — бляшечную стадию (рис. 4). Для нее характерно образование инфильтрированных бляшек различной величины, желтовато-красной или синюшной

Таблица 2

Клинические симптомы, характерные для пятнистой стадии ГМ

Вариабельность формы, размеров и цвета высыпаний
Феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний
Пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи)
Множественные высыпания, несколько зон вовлечения
Характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению
Высыпания часто сопровождаются зудом



Рис. 2
Пятнистая стадия



Рис. 3
Пойкилодермия



Рис. 4
Бляшечная стадия



Рис. 5
Опухолевая стадия

окраски. Поверхность их может быть гладкой, слегка шелушащейся или лихенифицированной. Образование бляшек протекает бессимптомно или сопровождается очень сильным зудом, иногда их рост идет неравномерно за счет периферической части, в результате чего образуются дугообразные очаги. Разрешаются бляшки медленно и неравномерно, при этом в центре они приобретают кольцевидную форму. На месте исчезнувших бляшек остаются атрофия и пигментация кожи. Наряду с бляшками во второй стадии продолжают возникать высыпания, свойственные первой стадии. В области бляшек, а на волосистой части головы и вне их, нередко выпадают волосы.

В опухолевой стадии у больного обычно обнаруживается сочетание пятен, бляшек и узлов. Узлы могут формироваться как в области существующих бляшек, так и на непораженной ранее коже (рис. 5). Их локализация и количество могут варьировать от единичных до множественных. Клиническая картина становится еще более полиморфной. Достигнув определенной величины, узлы эрозируются или изъязвляются. Язвы могут быть обширными и глубокими, проникая нередко до фасций, мышц и даже костей. В опухолевой стадии в процесс может вовлекаться слизистая оболочка. Так как слизистая ротовой полости и гениталий часто поражается при цитотоксических НК/Т-клеточных лимфомах, для дифференциальной диагностики с ГМ необходимо проводить тщательное клинико-морфологическое обследование с расширенной панелью иммуногистохимических маркеров. У пациентов в опухолевой стадии ГМ, достигших полной ремиссии в результате успешного лечения, рецидив может начинаться с появления пятен, клинически и гистологически неотличимых от элементов в эритематозной стадии. Следует отметить, что в таких ситуациях стадия заболевания не должна меняться на более раннюю, а должна оставаться максимально высокой, достигнутой пациентом до лечения.

ВНЕКОЖНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

На стадии внекожного распространения заболевания поражаются чаще всего лимфатические узлы, легкие, селезенка и печень, но специфические инфильтраты могут возникать в любых органах. Периферические лимфатические узлы в первой стадии болезни обычно интактны, во второй вовлекаются не всегда, в третьей, как

правило, увеличены. Увеличение лимфатических узлов обнаруживается у 20% и 50% пациентов — с бляшечной и опухолевой стадиями ГМ, соответственно. Увеличение лимфатических узлов может быть обусловлено не только опухолевым процессом, но и реактивной гиперплазией в результате дренажа лимфы, поступающей из пораженных участков (так называемая дерматопатическая лимфаденопатия). Независимо от гистологической картины увеличения лимфатических узлов — плохой прогностический признак. До недавнего времени считалось, что поражение периферической крови при ГМ происходит в поздних стадиях и ассоциировано с поражением лимфатических узлов и плохим прогнозом. Появление более чувствительных и специфичных молекулярно-биологических методов диагностики породило ряд исследований, в которых было показано, что клональные Т-лимфоциты обнаруживаются в периферической крови и гистологически не пораженных лимфатических узлах даже у больных с ранними стадиями ГМ. Было высказано предположение о прогностическом значении клонального поражения периферической крови и лимфатических узлов, однако эти результаты требуют дальнейших проспективных исследований. Известно, что ГМ может быть ассоциирован с другими лимфопролиферативными заболеваниями, чаще всего с лимфоматозным папулезом (ЛиП), CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомой (АКЛ) и лимфомой Ходжкина. Начало этих заболеваний может предшествовать, сопутствовать или возникать после развития ГМ. Нередко ГМ и ассоциированная с ним лимфома имеют одинаковый неопластический клон Т-лимфоцитов. При проведении дифференциального диагноза между ГМ, ассоциирован-

ным с ЛиП и CD30+АКЛ, и опухолевой стадией ГМ следует помнить, что высыпания в опухолевой стадии ГМ могут подвергаться спонтанному регрессированию. Также имеются единичные наблюдения об ассоциации ГМ с другими Т- и В-клеточными неходжкинскими лимфомами.

Другие злокачественные новообразования, риск возникновения которых повышен при ГМ, включают рак легких, толстого кишечника, органов мочевыделительной системы, вульвы, меланому и острый миелоидный лейкоз. Последнее исследование по изучению коморбидности ГМ, проведенное в 2012 году в Израиле с большой группой пациентов, показало, что ГМ наиболее часто ассоциирован с лимфомой Ходжкина, острым лейкозом (чаще миелоидным) и раком легких.

Неопластические клетки при ГМ могут инфильтрировать другие доброкачественные и злокачественные опухоли кожи — меланоцитарные невусы, себорейный кератоз, меланому. В таких случаях ассоциация двух заболеваний представляет собой пример так называемых сочетанных опухолей (collision tumors).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ИММУНОФЕНОТИП

Гистологическая картина ГМ характеризуется пролиферацией плеоморфных (церебриформных) лимфоцитов малых и средних размеров с фенотипом Т-клеток памяти. Гистологическая картина на ранних стадиях ГМ неспецифична и может имитировать доброкачественный воспалительный дерматоз. Инfiltrат обнаруживается в верхних отделах дермы, плотность его варьирует от редкого до умеренно-плотного. Архитектура расположения infiltrата характеризуется несколькими «моделями»:

- / периваскулярные infiltrаты вокруг сосудов поверхностной сети, эпидермотропизм может отсутствовать;
- / фрагментарно-лихеноидный infiltrат, при котором лимфоидные клетки «затеняют» дермо-эпидермальное сочленение и проникают в базальный и вышележащие слои;
- / полосовидный infiltrат, располагающийся вдоль эпидермиса в сосочковой части дермы.

В составе infiltrата доминируют малые лимфоциты, могут присутствовать единичные эозинофильные лейкоциты и плазматические клетки, атипичные лимфоциты обнаруживаются в меньшинстве случаев. Степень эпидермотропизма может варьировать от полного отсутствия (примерно в 5% случаев) до эпидермотропизма единичных лимфоцитов, микроабсцессы Потрие в ранних стадиях встречаются редко (менее чем в 10% случаев). Полезные диагностические критерии, используемые для диагностики ГМ в пятнистой стадии:

- / наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (3 и более);
- / наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes);
- / повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза (диспропорциональный эпидермотропизм);
- / размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- / фиброз и/или отек сосочковой части дермы.

Эпидермис обычно не изменен, реже может наблюдаться его атрофия или псориазиформная гиперплазия. Необычные гистопатологические симптомы, которые могут встре-

чаться на ранних стадиях ГМ, включают:

- / псевдоэпителиоматозную гиперплазию эпидермиса (дифференциальный диагноз с нейродермитом);
- / выраженный диффузный спонгиоз (дифференциальный диагноз с экземой, острым контактным дерматитом);
- / внутриэпидермальные и субкорнеальные спонгиозитические полости (дифференциальный диагноз с дисгидротической экземой);
- / выраженные экстравазаты эритроцитов (дифференциальный диагноз с пигментно-пурпурозным дерматозом / лихеноидная пурпура Дукаса-Капетанакиса);
- / поражение дермо-эпидермального сочленения (так называемый interface dermatitis) с некрозом кератиноцитов (дифференциальный диагноз с многоформной экссудативной эритемой);
- / поражение дермо-эпидермального сочленения с паракератозом, единичными апоптотичными кератиноцитами, примесью в infiltrате нейтрофильных лейкоцитов (дифференциальный диагноз с болезнью Муха-Габермана);
- / склероз дермы (дифференциальный диагноз со склеродермией);
- / недержание пигмента с появлением меланофагов в верхней части дермы.

Бляшечная стадия характеризуется умеренно плотным полосовидным эпидермотропным infiltrатом, располагающимся в верхних отделах дермы. Микроабсцессы Потрие встречаются чаще, чем в пятнистой стадии, и могут обнаруживаться во всех отделах эпидермиса. Малые плеоморфные (церебриформные) лимфоциты доминируют в infiltrате, они характеризуются гиперхромными ядрами со складчатыми, зубчатыми или церебриформными контурами. Плазматические клетки и эозино-

фильные лейкоциты встречаются в больших количествах, чем в пятнистой стадии, и преимущественно по периферии infiltrата. Изменения в эпидермисе включают очаговый паракератоз, умеренный спонгиоз, атрофию или псориазиформную гиперплазию. Опухолевая стадия ГМ характеризуется плотным крупноочаговым или диффузным infiltrатом, который распространяется во все отделы дермы и в подкожную жировую клетчатку. Эпидермотропизм может полностью отсутствовать, сосочковая часть дермы нередко свободна от infiltrата. Цитоморфологические характеристики опухолевых клеток в опухолевой стадии могут меняться, они становятся более мономорфными, в составе infiltrата появляются клетки более крупных размеров. Могут наблюдаться ангиоцентризм и ангиодеструкция.

В поздних стадиях ГМ у пациентов могут развиваться морфологические изменения, выражающиеся в появлении в дермальном infiltrате крупных лимфоидных клеток. Возникновение крупноклеточной трансформации крайне вариабельно по данным разных авторов (от 8% до 55% у пациентов с классическим грибовидным микозом), что может объясняться разными критериями для ее определения. В настоящее время используются следующие критерии крупноклеточной трансформации ГМ: наличие, по крайней мере, в одной кожной биопсии крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лимфоидного infiltrата или образующих крупные скопления. Среднее время начала трансформации в крупноклеточную лимфому колеблется от 12 до 21,5 месяца от момента установления диагноза грибовидного микоза. Крупнокле-

точная трансформация связана с резким ухудшением течения заболевания, со средней выживаемостью пациентов от 2 до 19,4 месяца. Гистологическая картина крупноклеточной трансформации характеризуется наличием полосовидного эпидермотропного infiltrата в бляшечной стадии и диффузного, чаще неэпидермотропного, infiltrата в опухолевой стадии грибовидного микоза. Infiltrат состоит из малых и средних лимфоцитов с церебриформными ядрами, крупных лимфоидных клеток с различными морфологическими характеристиками (иммунобластов, крупных плеоморфных клеток или крупных анапластических клеток), могут обнаруживаться скопления В-клеток и примесь эозинофильных лейкоцитов и плазматических клеток. Крупные лимфоидные клетки могут с разной вариабельностью экспрессировать CD30 антиген и терять экспрессию пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и CD7, экспрессия CD3 анти-

гена может быть слабой. Наличие или отсутствие экспрессии CD30 антигена крупными лимфоидными клетками не влияет на прогноз заболевания.

Трансформация грибовидного микоза в CD30+ крупноклеточную лимфому требует проведения дифференциального диагноза с грибовидным микозом, сочетающимся с CD30+ лимфопролиферативными заболеваниями кожи (с анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомой или лимфоматозидным папулезом). Диагноз CD30+ трансформации не вызывает сомнений, если CD30-положительные клетки обнаруживаются в infiltrате бляшки или узла, возникшего на фоне бляшки. Если такой узловой/узелковый элемент возник на фоне здоровой кожи, проведение дифференциального диагноза между трансформацией грибовидного микоза в крупноклеточную лимфому и сочетанием грибовидного микоза и анапластической крупноклеточной CD30+ лимфомой/лим-

Трансформация грибовидного микоза в CD30+ крупноклеточную лимфому требует проведения дифференциального диагноза с грибовидным микозом, сочетающимся с CD30+ лимфопролиферативными заболеваниями кожи

Ведение пациентов с ГМ зависит от стадии заболевания, наличия внекожных очагов поражения и предшествующей терапии

для ГМ/СС TNM классификации, 4 клинические стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA1, IVA2, IVB). Несмотря на десятилетия различных исследований, результаты терапии ГМ в большинстве случаев остаются неудовлетворительными и не приводят к полным длительным ремиссиям. Одна из проблем в оценке терапевтических стратегий заключается в том, что из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации по лечению ГМ имеют низкий уровень доказательности. Другая проблема касается стандартизации критериев ответа на лечение в исследованиях эффективности различных видов терапии. При назначении терапии ГМ рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- / подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии;
- / по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа;
- / при необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии;
- / комбинированная или мульти-модальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапия более эффек-

тивна, чем любая монотерапия;

- / своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента;
- / большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

Терапия ранних стадий (IA-IIA) ГМ
В настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии — предпочитаемое лечение первой линии. Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача. У пациентов с ранними стадиями (IA, IB и IIA) с успехом применяются топические наружные средства, так как предыдущие исследования показали неэффективность системной полихимиотерапии при пятнисто-бляшечных высыпаниях. Топические кортикостероиды (класс I, бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения. Общий уровень ответа на лечение топическими стероидами составляет 90% в пятнистой стадии ГМ. За рубежом также применяют мехлорэтамин (мустарген), кармустин и наружные ретиноиды III поколения в форме бексаротен-геля (се-

лективный агонист ретиноидных X-рецепторов) и тазаротен-геля (агонист рецепторов ретиноевой кислоты). Методы наружной фототерапии включают узкополосное ультрафиолетовое облучение спектра В (УФО-В 311 нм) и ПУВА-терапию (псорален + ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра А). УФО-В проводится 2–3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме — на 20%, при выраженной эритеме остается тем же. По недавним рекомендациям EORTC, применение УФО-В, при котором отсутствуют выраженные побочные эффекты, рекомендовано для пятен и тонких бляшек, тогда как ПУВА-терапия должна применяться у пациентов с темным цветом кожи, с более распространенными и инфильтрированными элементами, с фолликулотропным ГМ или в случае неэффективности УФО-В. При проведении ПУВА-терапии за 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0,25–1,0 Дж/см²), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25–0,5 Дж/см² или более, в зависимости от выраженности эритемы. Лечение проводится 3–4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30–35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см², что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. В последние годы применяются ПУВА-ванны, когда сенсibilизатор растворяется в воде, и после приема пациентом ванны проводится сеанс фототерапии. У больных, рефрактерных к различным видам наружной монотерапии,

фоматоидным папулезом может вызвать определенные трудности. При спонтанной регрессии таких элементов более вероятен диагноз анапластической лимфомы или лимфоматоидного папулеза. Грибовидный микоз характеризуется инфильтратом из α/β Т-хелперов — зрелых клеток памяти, которые имеют следующий иммунофенотип: βF1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+. Реже встречаются случаи с Т-цитотоксическим (βF1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+) и γ/δ (βF1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+) фенотипом, они не отличаются по течению и прогнозу от грибовидного микоза с классическим иммунофенотипом. Грибовидный микоз с Т-цитотоксическим фенотипом необходимо дифференцировать с первичной кожной агрессивной CD8+ эпидермотропной Т-клеточной лимфомой и с лимфоматоидным папулезом типа В. Варианты с γ/δ фенотипом требуют дифференциальной диагностики с первичной кожной γ/δ Т-клеточной лимфомой. Окончательный диагноз может быть установлен только после тщательной клинико-морфологической корреляции. Фенотипические особенности, которые могут встречаться при грибовидном микозе, включают:

- / aberrантную экспрессию CD20 антигена опухолевыми клетками. В этих случаях для установления клеточной линии необходимо дополнять панель другими В-клеточными маркерами — PAX-5, CD79a;
- / фокальную экспрессию CD30 в бляшечной и опухолевой стадиях;
- / частичное или полное отсутствие экспрессии пан-Т-клеточных маркеров CD2, CD3, CD5, CD7 (редко — в ранних стадиях);
- / aberrантный CD4+ /CD8+ или CD4- /CD8- фенотип;
- / экспрессию цитотоксических протеинов TIA-1, granzim B,

perforin в поздних стадиях CD4+ грибовидного микоза;

- / экспрессию цитотоксических протеинов TIA-1, granzim B, perforin в ранних стадиях CD8+ или γ/δ грибовидного микоза;
- / экспрессию CD56 при грибовидном микозе с цитотоксическим и γ/δ фенотипом.

Маркер MUM1/IRF4 не экспрессируется опухолевыми клетками при грибовидном микозе, но может быть позитивным при трансформации в CD30+ крупноклеточную лимфому. Количество CD1a-позитивных клеток Лангерганса может быть повышено в дермальном инфильтрате в начальных стадиях грибовидного микоза, иногда симулируя гистологическую картину лангергансо-клеточного гистиоцитоза. Клетки Лангерганса также могут образовывать внутриэпидермальные скопления, напоминающие микроабсцессы Потрие. Считается, что такие «лангергансо-клеточные микроабсцессы» — характерный диагностический признак контактного дерматита, значение их при грибовидном микозе остается неясным. Кроме дендритических клеток, количество реактивных В-лимфоцитов может быть повышено в поздних стадиях грибовидного микоза. Они обычно располагаются по периферии инфильтрата и могут формировать лимфоидные фолликулы. Изучение различных видов дендритических клеток в составе инфильтрата при грибовидном микозе выявило наличие значительного их количества в разной степени зрелости непосредственно вблизи скоплений опухолевых клеток с доминированием незрелых интерстициальных CD209/DC-SIGN1+ клеток. Выявление их роли в развитии опухоли требует дальнейших исследований. Т-регуляторные клетки (Treg CD4+CD25+FOXP3+) представ-

ляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов и выполняют важную роль в поддержании иммунологической толерантности в организме. Они контролируют силу и продолжительность иммунного ответа, подавляя активность Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток. Работы по изучению Treg у больных с грибовидным микозом демонстрируют противоречивые результаты. Так, несколькими исследованиями было показано, что Treg присутствуют в реактивном инфильтрате в ранних стадиях грибовидного микоза с тенденцией исчезновения в поздних стадиях и, возможно, ассоциированы с прогнозом заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА
Реаранжировка гена Т-клеточного рецептора обычно обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий грибовидного микоза и лишь в 50–60% — в пятнистой стадии. Результаты молекулярно-биологического исследования необходимо оценивать в комплексе с другими диагностическими методами, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых клональных дерматозов. Создание «пациент-специфичных» проб ДНК может решить проблему идентификации неопластического клона в высыпаниях с неспецифической гистопатологической картиной. Недавно было показано, что выявление Т-клеточной клональности стандартными протоколами полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов в ранних стадиях грибовидного микоза не оказывает влияния на прогноз.

ЛЕЧЕНИЕ
Ведение пациентов с ГМ зависит от стадии заболевания, наличия внекожных очагов поражения и предшествующей терапии (если проводилась). Согласно пересмотренной

может применяться комбинированное лечение: например комбинация УФО-В или ПУВА-терапии с системным ретиноидом II поколения ацитретином (неотигазоном) или интерфероном-альфа (IFN- α). Лучевая терапия и тотальное облучение кожи нередко применяются как лечение первой линии. Наш собственный опыт показывает, что эти виды терапии должны проводиться у пациентов с более поздними стадиями или при отсутствии эффекта от вышеперечисленных видов лечения. Локальная лучевая терапия используется у больных с небольшим количеством высыпаний (10–20 Гр на курс). Тотальное облучение кожи (ТОК) обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии больных с T2 и T3 стадиями при отсутствии эффекта от топической терапии. ТОК проводится с использованием нескольких (чаще всего шести) электронных полей (переднее, заднее, правое и левое передние косые поля, правые и левые задние косые поля). Во время лечения экранируются глаза и ногти. Сеанс лечения обычно длительный и трудоемкий. ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК. Среди других, сравнительно новых методов наружной терапии используются агонисты Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), 308 нм эксимерный лазер, генно-терапевтические агенты и фотодинамическая терапия. Имиквимод (крем «Алдара»), агонист TLR-7, который индуцирует фактор некроза опухоли и экспрессию IFN- α и IFN- γ , вызывал разрешение ограниченного количества очагов у небольшого количества пациентов. Проведенные исследования показали, что эксимерный лазер 308 нм — эффективный и хорошо переносимый вид наружной терапии в

ранних стадиях ГМ. Его преимущества по сравнению с УФО-В — более точное воздействие на мелкие очаги и низкая фототоксичность. Дефицитный по репликации аденовирусный вектор TG-1042, экспрессирующий IFN- γ , стимулирует Th1 ответ при инъекционном введении в очаги поражения. В недавно проведенном клиническом исследовании по внутриочаговому введению TG-1042 эффект был достигнут у 46% пациентов. Фотодинамическая терапия также применяется при лечении ГМ. Было показано, что использование в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) эффективно только при ограниченных пятнисто-бляшечных высыпаниях, а не в опухолевой стадии, возможно, из-за недостаточной пенетрации ее и/или света в ткани. Побочные эффекты при использовании 5-АЛК включают боль при облучении, эритему, отек и поствоспалительную гиперпигментацию. В связи с ограниченной эффективностью и побочными эффектами 5-АЛК были разработаны и протестированы другие фотосенсибилизаторы. Так, метиламинолевулината гидрохлорид отличается повышенной липофильностью и проницаемостью и менее выраженными болевыми эффектами. При отсутствии или недостаточном эффекте наружной терапии в качестве второй линии при ранних стадиях ГМ может использоваться проспидин, системные ретиноиды I (изотретиноин) и II поколения (этретинат, ацитретин), интерферон- α (IFN- α), метотрексат и ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат). Отечественный препарат проспидин (проспидия хлорид) — синтетический цитостатик, на протяжении нескольких десятков лет он применяется в виде монокимioterпии для лечения ГМ. Проспидин синтезирован во Всесоюзном

научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте, после экспериментальных и клинических исследований зарегистрирован в 1970 году, разрешение на применение дано Минздравом СССР в 1976 году. Таким образом, с момента начала применения этого препарата прошло более 40 лет. Инициаторами его экспериментального и клинического изучения стали В. А. Чернов и А. А. Каламкарян. Опыт применения проспидина в нашей клинике показал, что препарат в терапевтических дозах не угнетает кроветворную функцию и практически не имеет противопоказаний. В редких случаях может отмечаться индивидуальная непереносимость проспидина. Препарат постепенно накапливается в коже, оказывая избирательный цитостатический эффект на пролиферирующие клетки, и начинает действовать на 2–4 неделе после начала лечения. После окончания курса лечебный эффект наблюдается еще в течение 2–6 недель («эффект последействия»). Возможно проведение повторных циклов через 6–8 месяцев, при этом не наступает привыкания, а во многих случаях это способствует усилению терапевтической активности. Препарат назначают по 100–200 мг в сутки в/м или в/в. На курс назначают 3–4 г, в зависимости от переносимости и эффекта лечение может быть продолжено до курсовой дозы 5–6 г. Пациенты обычно хорошо переносят терапию, из побочных эффектов наиболее часто отмечаются парестезии, которые проходят после отмены препарата, и повышение артериального давления. К сожалению, проспидин больше не производится на территории РФ и по непонятным причинам в последние годы был исключен из перечня лекарственных средств, разрешенных к использованию в РФ. Вследствие этого он не был включен в Российские клини-

ческие рекомендации по лечению первичных лимфом кожи, однако во многих медицинских учреждениях, имеющих опыт применения препарата, продолжают применять проспидин белорусского производства. Ретиноиды представляют собой структурные аналоги витамина А, которые связываются с ядерными ретиновыми рецепторами RAR (retinoid acid receptor) и RXR (retinoid X receptor), и впоследствии взаимодействуют с различными транскрипционными факторами. RAR и RXR имеют различные изоформы (α , β и γ), которые дифференцированно экспрессируются в тканях. Кожа содержит как RAR, так RXR рецепторы. RAR-селективные ретиноиды (этретинат, аротиноид, ацитретин, изотретиноин) применяются в виде монотерапии или в сочетании с ПУВА-терапией и INF- α с уровнем ответа на лечение от 5% до 65%. RXR-селективный ретиноид бексаротен применяется в виде системной терапии для лечения Т-клеточных лимфом с уровнем ответа до 50%. Недостатки бексаротена по сравнению с другими ретиноидами: наличие у него побочных эффектов в виде гиперлипидемии (возникает у большинства пациентов и требует коррекции), гипотиреозидизм (возникает у 50% пациентов и требует заместительной терапии) и лейкопения (у 20% пациентов). IFN- α широко используется как препарат второй линии для ранних стадий ГМ и как препарат первой линии для IIB и III стадий. IFN- α обладает широким спектром биологических эффектов, включая антивирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Механизм его противоопухолевого действия до конца не ясен. Так как Th1 цитокины поддерживают цитотоксический Т-клеточно-опосредованный иммунитет, было предположено, что

IFN- α поддерживает баланс Th1-клеточной популяции, таким образом обеспечивая эффективный клеточно-обусловленный ответ против опухолевых Т-лимфоцитов. IFN- α назначают в дозе 1–3 MU 5 раз в неделю, при хорошей переносимости дозу постепенно повышают до 7–10 MU. При монотерапии IFN- α его эффективность может достигать 73% в ранних стадиях и 60% — в поздних. При сочетании IFN- α с ПУВА-терапией общий уровень ответа на лечение может достигать 93%, полная ремиссия наступает в 83% случаев, также увеличивается ее продолжительность. IFN- α можно также комбинировать с ретиноидами и с другими видами химиотерапии. Метотрексат — традиционный антифолиат (антагонист фолиевой кислоты), используемый в низких дозах в терапии Т-клеточных лимфом кожи. Его назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN- α .

Терапия поздних стадий (IIB-IVB) ГМ

Терапия поздних стадий ГМ более проблематична и требует многопрофильного подхода. Рандомизированные исследования показали, что применение комбинированной химиорадиотерапии не только не улучшает среднюю выживаемость пациентов по сравнению с консервативной терапией, а даже увеличивает частоту рецидивов, поэтому предпочтительно использовать наружную терапию, биологические препараты или их комбинацию. Для лечения поздних стадий применяются ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат, ромидепсин), ретиноиды, IFN- α , электронно-лучевая терапия, экстракорпоральный фотоферез, аллогенная трансплантация стволовых клеток, моноклональные антитела (занолиумаб — Hu-Max CD4, алемтузумаб — Campath, брентуксимаб ведотин — Адцетрис), денилей-

кин-дифтитокс, монокимioterпия (гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин).

Ингибиторы гистондеацетилаз

Вориностат — ингибитор гистондеацетилаз (HDAC — histone deacetylase). HDAC катализируют отщепление ацетиловой группы от лизиновых остатков белков, в том числе гистонов и белков-факторов транскрипции. Противоопухолевая активность вориностата обусловлена подавлением активности HDAC с последующим накоплением ацетилированных белков, включая гистоны. Ацетилирование гистонов сопровождается транскрипционной активацией генов, в том числе генов-супрессоров опухолей, а их экспрессия, в свою очередь, индуцирует дифференцировку или апоптоз клеток и подавление опухолевого роста. Вориностат назначается перорально по 400 мг ежедневно. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности. Другой препарат из этой группы, ромидепсин, недавно был одобрен для лечения рефрактерных форм Т-клеточных лимфом. Наша клиника принимала участие в интернациональном многоцентровом исследовании 167 пациентов, которым ромидепсин вводился в/в капельно в дозе 14 мг/м² на 1, 8 и 15-й день 28-дневного цикла. Общий уровень ответа на лечение доходил до 34%, с достижением полной ремиссии средней продолжительностью 12 месяцев у 6% пациентов. Еще два препарата, также ингибиторы гистондеацетилаз, панобиностат и белиностат, находятся в стадии клинических испытаний.

Метаанализ 19 исследований по применению ЭКФ у пациентов с разными стадиями показал, что при монотерапии ЭКФ общий ответ на лечение достигал 55,5% с полной ремиссией у 14,8% пациентов

Экстракорпоральный фотоферез

В поздних стадиях ГМ также может применяться экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). При выполнении ЭКФ из крови пациентов выделяются лейкоциты, которые обрабатываются 8-метоксипсораленом, подвергаются УФО спектра А (1-2J см²), и затем возвращаются пациенту. Сеансы проводят один раз в день в течение 2 дней с 2- или 4-недельным перерывом на протяжении полугода. ЭКФ хорошо переносится пациентами, значительные побочные эффекты отсутствуют. Считается, что механизм действия ЭКФ заключается в возможной индукции апоптоза злокачественных Т-лимфоцитов с последующим освобождением опухолевых антигенов, которое приводит к общему противоопухолевому ответу. В первых исследованиях эффективность ЭКФ была показана при эритродермических формах Т-клеточных лимфом, в том числе при эритродермическом ГМ с общим уровнем ответа до 73%. Использование комбинированной терапии ЭКФ и IFN- α или ретиноидов дает хорошие результаты у пациентов с поздними стадиями ГМ и плохими прогностическими факторами. ЭКФ редко применяется у пациентов с ранними стадиями ГМ, так как считается, что минимальное вовлечение крови (соответствующее

В1 стадии) — необходимое условие успешности терапии. Хороший ответ на лечение ЭКФ можно ожидать, если длительность заболевания не превышает 2 лет, отсутствуют лимфаденопатия и поражение внутренних органов, лейкоцитоз не превышает 20000/мм³, в крови содержится 10–20% клеток Сезари и нормальное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, отсутствует предшествующая интенсивная химиотерапия. Метаанализ 19 исследований по применению ЭКФ у пациентов с разными стадиями показал, что при монотерапии ЭКФ общий ответ на лечение достигал 55,5% с полной ремиссией у 14,8% пациентов. Учитывая эти данные, Европейская организация по изучению и лечению рака рекомендовала ЭКФ как терапию 1-й линии для ГМ III стадии и для синдрома Сезари.

Моноклональные антитела

Мишенями для моноклональных антител должны быть опухолевые специфические антигены или антигены с минимальной экспрессией на нормальных тканях, играющие существенную патогенетическую роль в развитии опухолевого процесса. Не менее важен такой аспект, как способность антител индуцировать иммунный ответ на мишень путем стимуля-

ции комплемент—зависимой цитотоксичности и опосредованной Т-лимфоцитами антителозависимой клеточной цитотоксичности и клеточного фагоцитоза. Все антитела в различной степени обладают несколькими механизмами действия, вклад каждого из которых пока не вполне ясен. На настоящий момент разработано несколько антител, которые могут применяться для лечения ГМ. Zanolimumab (HuMax-CD4, Genmab) — человеческое антитело класса IgG1k против CD4 — Т-клеточного рецептора. Его механизм действия связан с угнетением активности Т-клеток, предотвращением активации Т-клеток путем блокирования взаимодействия Т-клеточного рецептора с молекулами ГКС II типа, уменьшением содержания CD4 на поверхности клеток. Во второй фазе рандомизированного исследования частота объективного ответа на лечение высокими дозами препарата у пациентов с ГМ составил 56%, низкими — 25%. Основными побочными эффектами были инфекции кожи и верхнего респираторного тракта. Алемтузумаб (Campath-1H) — гуманизированное моноклональное антитело к CD52. В настоящее время оно зарегистрировано для лечения хронического лимфолейкоза, также применяется для лечения ГМ/СС. В исследованиях II фазы частота объективных ответов при монотерапии ГМ/СС составила 55% (32% — полный регресс, 23% — частичный регресс), при этом эффект был значительно лучше у больных с эритродермическим ГМ/СС (69%), чем у пациентов с бляшками и узлами. Основным препятствием для широкого использования препарата являются инфекционные осложнения, связанные со значительным угнетением CD4+ и CD8+ клеток. В попытках преодолеть такую токсичность проводилось изу-

чение подкожного пути введения и использование более низких доз препарата. Могамулизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к хемокиновому рецептору CCR4 — в 2020 году был одобрен FDA для лечения ГМ/СС после первой линии системной терапии. Брентуксимаб ведотин (БВ) — CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином — зарегистрирован на территории Российской Федерации в июле 2020 года для кожных Т-клеточных лимфом, в том числе для ГМ. В регистрационное исследование фазы III ALCANZA были включены взрослые пациенты с CD30+ позитивными ГМ/пкАККЛ, уже получившие предшествующую системную терапию. Пациенты получали лечение или брентуксимаб ведотином (n=66) или лечение по выбору врача (метотрексат или бексаротен, n=65). Первичной конечной точкой была частота достижения объективного ответа длительностью не менее 4 мес (ЧОО4) по централизованной оценке. ЧОО4 составила на терапии брентуксимабом ведотином 56,3% по сравнению с 12,5% на терапии по выбору врача. Результаты, достигнутые в исследовании ALCANZA, демонстрируют значительное и статистически значимое преимущество БВ по сравнению со стандартными режимами терапии.

Денилейкин дифтитокс

Интегрированный протеин денилейкин дифтитокс (Ontak) — конъюгат токсина дифтерии с интерлейкином-2, который после связывания с рецептором к интерлейкину-2 (CD25) подвергается эндоцитозу с последующим высвобождением внутри клетки дифтерийного токсина. Результатом этого процесса является полная остановка белкового синтеза и в конечном ито-

ге апоптоз Т-лимфоцитов. III фаза клинических исследований у больных CD25+ Т-клеточной лимфомой кожи показала преимущества этого препарата перед плацебо, а также зависимость эффекта от дозы. Эффективность в дозе 18 мкг/кг/сут составила 49,1% (10% — полный регресс). Медиана времени до прогрессирования при использовании препарата была более 2 лет, тогда как при плацебо — 124 дня (p<0,001). У пациентов с рефрактерным к другим видам лечения ГМ/СС уровень объективного ответа составил от 30 до 37%.

Моно- и полихимиотерапия

Монохимиотерапия и различные режимы полихимиотерапии используются для лечения поздних и рефрактерных стадий ГМ. Гемцитабин и пегилированный липосомальный доксорубин — относительно новые эффективные монопрепараты с общим уровнем ответа от 68% до 75% для гемцитабина и от 40,8% до 88% — для доксорубина. Режимы системной химиотерапии дают примерно такие же результаты, но с более выраженным уровнем токсичности.

Литература

1. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment / / Semin Cutan Med Surg. 2018 Mar. No. 37 (1). P. 2-10. doi: 10.12788/j.sder.2018.002.
2. Lovgren M.L., Scarisbrick J.J. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides / / Chin Clin Oncol. 2019 Feb. No. 8 (1). P. 7. doi: 10.21037/cco.2018.11.03.
3. Hodak E., Pavlovsky L. Phototherapy of Mycosis Fungoides / / Dermatol Clin. 2015 Oct. No. 33 (4). P. 697-702. doi: 10.1016/j.det.2015.05.005.
4. Furue M., Kadono T. New aspects of the clinicopathological features and treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome / / J Dermatol. 2015 Oct. No. 42 (10). P. 941-4. doi: 10.1111/1346-8138.13083.
5. Trautinger F., Eder J., Assaf C., Bagot M., Cozzio A., Dummer R., Gniadecki R., Klemke C.D., Ortiz-Romero P.L., Papadavid E., Pimpinelli N., Quaglino P., Ranki A., Scarisbrick J., Stadler R., Våkvä L., Vermeer M.H., Whittaker S., Willemze R., Knobler R. European

- Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides / Sézary syndrome – Update 2017 / / Eur J Cancer. 2017 May. No. 77. P. 57-74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
6. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management / / Am J Hematol. 2019 Sep. No. 94 (9). P. 1027-1041. doi: 10.1002/ajh.25577.
7. Kempf W., Zimmermann A.K., Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update 2019 / / Hematol Oncol. 2019 Jun. 37 Suppl 1. P. 43-47. doi: 10.1002/hon.2584.
8. Patrone C.C., Geskin L.J. Clinical Insights and Emerging Strategies in Managing Cutaneous T-Cell Lymphoma / / J Drugs Dermatol. 2017 May 1. No. 16 (5). P. 405-412.
9. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) / / Blood. 2007. No. 110. P. 1713-1722.
10. Kim Y.H., Tavallae M., Sundram U., et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project / / J Clin Oncol. 2015. No. 10 (33, 32). P. 3750-8.
11. Prince H.M., Kim Y.H., Horwitz S.M., al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial / / Lancet. 2017. No. 5 (390 (10094)). P. 555-566.
12. Ramelyte E., Dummer R., Guenova E. Investigative drugs for the treatment of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL): an update / / Expert Opin Investig Drugs. 2019 Sep. No. 28 (9). P. 799-809. doi: 10.1080/13543784.2019.1654995.
13. Berg S., Villasenar-Park J., Haun P., Kim E.J. Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome / / Curr Hematol Malig Rep. 2017 Jun. No. 12 (3). P. 234-243. doi: 10.1007/s11899-017-0387-9.
14. Olsen E.A., Hodak E., Anderson T., Carter J.B., Henderson M., Cooper K., Lim H.W. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium / / J Am Acad Dermatol. 2016 Jan. No. 74 (1). P. 27-58. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.033.



ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ САНАЦИИ ОЧАГОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**Патрушев
Александр Владимирович**

к. м. н., врач-дерматолог,
ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург



Ключевые слова: атопический дерматит (АД), очаги хронической инфекции (ОХИ), цитокины, санация, профилактика рецидивов

Атопический дерматит (АД) — распространенное хроническое и рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, при котором зуд оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов [1].

Лечение АД направлено на быстрый регресс клинических проявлений и увеличение продолжительности ремиссии. Наиболее трудная задача — достичь длительного контроля над заболеванием, то есть уменьшить количество рецидивов. Наше исследование было направлено на изучение влияния ОХИ, как одного из значимых триггерных факторов развития дерматоза, на течение АД. Также изучался цитокиновый профиль больных АД в период обострения для уточнения особенностей патогенеза заболевания.

Последние исследования показали, что заболевание начинается в первый год жизни у 50% пациентов, в первые 5 лет жизни — у 85%. В дальнейшем, к периоду полового созревания, у части больных наступает длительная ремиссия дерматоза, у других АД принимает торпидный характер с частыми рецидивами.

Такая неблагоприятная трансформация чаще всего наблюдается у пациентов с поздним началом заболевания и тяжелым течением в детстве. В небольшом проценте случаев АД может впервые возникнуть в зрелом возрасте [2].

Распространенность АД у взрослых варьируется в различных регионах, что обусловлено как этническими особенностями, включая образ жизни, так и дизайном проводимых исследований. В странах Европы данный показатель находится в диапазоне от 4,4% до 7,1%. Среднетяжелый и тяжелый АД очень влияет на социальную активность пациентов из-за сильного зуда, нарушений сна, депрессии, тревоги и снижения общего качества жизни, связанного со здоровьем [3].

В развитии дерматоза имеют значение два основных генетически детерминированных механизма: дефект кожного барьера и иммунная гиперчувствительность. Метаанализ исследований по геномной ассоциации выявил локус риска в комплексе эпидермальной дифференцировки и особенно в гене филагтрина, который является основным структурным белком рогового слоя. Более того, мутации, приводящие к потере функции филагтрина,

оказались связаны с повышенным риском тяжелого течения АД и осложнениями в виде инфекций кожи [4]. Изучение иммунных нарушений позволило сформулировать концепцию о преобладании в начальной фазе АД Th2 иммунного ответа, а в поздней фазе — Th1 ответа. Меньшее значение имеют Th17, Th22 и Th9 ответы [5–7]. На сегодняшний день выявлены основные цитокины, определяющие инициацию и поддержание воспалительного процесса в коже. Это интерлейкины (ИЛ): 4, 5, 13, 17, 19, 22, 31, 33 и γ -интерферон, причем ИЛ-31 играет ключевую роль в развитии кожного зуда [8]. Цитокины Th2 профиля (ИЛ-4, ИЛ-13) ингибируют синтез антимикробных пептидов, таких как кателицидин LL-37 и β -дефензины, в результате чего повышается колонизация кожи Staphylococcus aureus и усугубляется течение АД [9]. Также провоспалительные цитокины подавляют выработку эпидермальных барьерных белков, включая филаггрин, кератины, лорикрин, инволюкрин и молекулы клеточной адгезии [10]. Поврежденный эпидермальный барьер не только приводит к развитию АД, но и увеличивает сенсibilизацию к аллергенам, повышает риск пищевой аллергии и гиперреактивности дыхательных путей [11]. В связи с ключевой ролью цитокинов в патогенезе АД разработан целый ряд генно-инженерных биологических препаратов, направленных на их блокаду и, соответственно, уменьшение выраженности воспалительной реакции. Определено большое количество триггерных факторов, отвечающих за развитие обострений заболевания. Один из самых значимых — стресс и, как следствие, функциональные нарушения со стороны центральной и вегетативной нервной системы. К средовым факторам относятся также аллергены, влажный холодный климат, эндо-

кринопатии и очаги хронической инфекции (ОХИ). Обследования больных АД, проведенные в нашей клинике, показали, что ухудшение течения дерматоза после обострений хронического тонзиллита (ХТ) отмечалось у 22,7% пациентов. Другими, часто встречающимися ОХИ, были: хронический гранулематозный периодонтит — у 36,4%, хронический перикоронит — у 9,1%, хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни и хронический синусит — у 4,5%. Дополнительно в группе больных АД с ОХИ нами были выявлены определенные иммунные нарушения, а именно: повышение иммунорегляторного индекса (CD4+/CD8+) и количества В-лимфоцитов, а также особой субпопуляции клеток, имеющей свойства как Т-лимфоцитов, так и натуральных киллеров (Т-NK-клетки) [12]. Лечение АД направлено на быстрый регресс клинических проявлений и увеличение продолжительности ремиссии. Наиболее трудная задача — достичь длительного контроля над заболеванием, то есть уменьшить количество рецидивов. Наше исследование было направлено на изучение влияния ОХИ, как одного из значимых триггерных факторов развития дерматоза, на течение АД. Также изучался цитокиновый профиль больных АД в период обострения для уточнения особенностей патогенеза заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение года находилось 58 пациентов в возрасте от 18 до 46 лет (среднее значение 28,4±8,7 года) со среднетяжелым и тяжелым течением АД. Из них 16 человек saniровали выявленные ОХИ (1 группа), 14 человек не saniровали (2 группа) и у 28 человек ОХИ выявлены не были (3 группа). Определение содержания основных цитокинов в сыворотке крови в прогрессирующий пери-

од заболевания было выполнено у 26 пациентов с наличием ОХИ (1 группа — 14 человек, 2 группа — 12 человек), 18 пациентов без ОХИ (3 группа) и 15 практически здоровых лиц (контрольная группа). Определялись следующие цитокины: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ . Использовали отдельные наборы (для каждого цитокина) компании «Вектор-Бест», Россия. Для детекции ИЛ-17А применялся набор Human IL-17A ELISA MAX™ Deluxe Set компании BioLegend, США. Метод детекции основан на трехстадийном сэндвич-варианте твердофазного иммуоферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к соответствующим цитокинам.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Результаты всех исследований заносились в электронную базу данных Microsoft Access, затем проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Учитывая тот факт, что распределение изучаемых признаков отличалось от нормального, сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Вывод о существенном различии между группами делали при значении уровня статистической значимости (p) менее 0,05. Влияние санации ОХИ на развитие рецидивов заболевания оценивалось при помощи вычисления показателя относительного риска с заполнением таблицы сопряженности. При работе с данными использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных atopическим дерматитом ИЛ-4 и ИНФ- γ не определялись в сыворотке крови. Уровень ИЛ-6 не выходил за пределы референсных значений и существенно

Таблица 1
Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови в группах больных АД и практически здоровых лиц, Me (25%; 75%)

	1 и 2 группы (n=26)	3 группа (n=18)	Группа контроля (n=15)	Референсный диапазон
ИЛ-1 β	1,2 (0,0; 3,5)	0,8 (0,0; 2,1)	0,1 (0,0; 1,4)	0–11
ИЛ-2	0,4* (0,0; 1,7)	0,7* (0,0; 3,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0–10
ИЛ-4	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0–4
ИЛ-6	0,0 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 0,8)	0–10
ИЛ-8	33,9*# (20,0; 80,7)	18,3 (12,5; 23,1)	9,8 (6,5; 38,9)	0–10
ИЛ-10	5,1* (3,5; 13,4)	8,5* (4,7; 11,9)	0,0 (0,0; 4,3)	0–31
ИЛ-17А	3,2* (1,5; 4,3)	3,7* (0,8; 4,6)	0,2 (0,0; 2,1)	0–5
ИНФ- α	4,0* (2,3; 7,1)	3,6* (1,1; 4,7)	1,1 (0,0; 3,1)	0–5
ИНФ- γ	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0–20
ФНО- α	8,2* (6,8; 11,9)	8,3* (6,8; 11,0)	5,1 (4,7; 7,4)	0–6

Примечания: * — статистически значимые различия между опытными группами (больные АД с ОХИ и без наличия ОХИ) и контрольной группой. # — статистически значимые различия между группой больных АД, имеющих ОХИ (1 и 2 группы) и группой больных АД, не имеющих ОХИ (3 группа)

не отличался от показателей контрольной группы (p>0,05). Уровень ИЛ-2 также не выходил за пределы референсных значений, но существенно отличался от показателей практически здоровых лиц (p<0,05). Концентрация ИЛ-1 β была повышена только у 2 пациентов первой группы, при этом значимых различий между всеми сравниваемыми группами выявлено не было (p>0,05) (табл. 1, рис. 1). Концентрация ИЛ-8 оказалась повышенной у 92,3% больных, имеющих ОХИ (24/26), у 77,8% больных без ОХИ (14/18) и у 33,3% пациентов контрольной группы (5/15). Показатели в группе больных АД с ОХИ значимо отличались как от группы больных без ОХИ, так и от контрольной группы (p<0,05). ИЛ-10 оказался повышенным у 1 пациента в группе больных АД без ОХИ. Вместе с тем обе группы больных АД статистически значимо различались по сравнению с практически здоровыми лицами (p<0,05). ИЛ-17А и ИНФ- α были повышены,

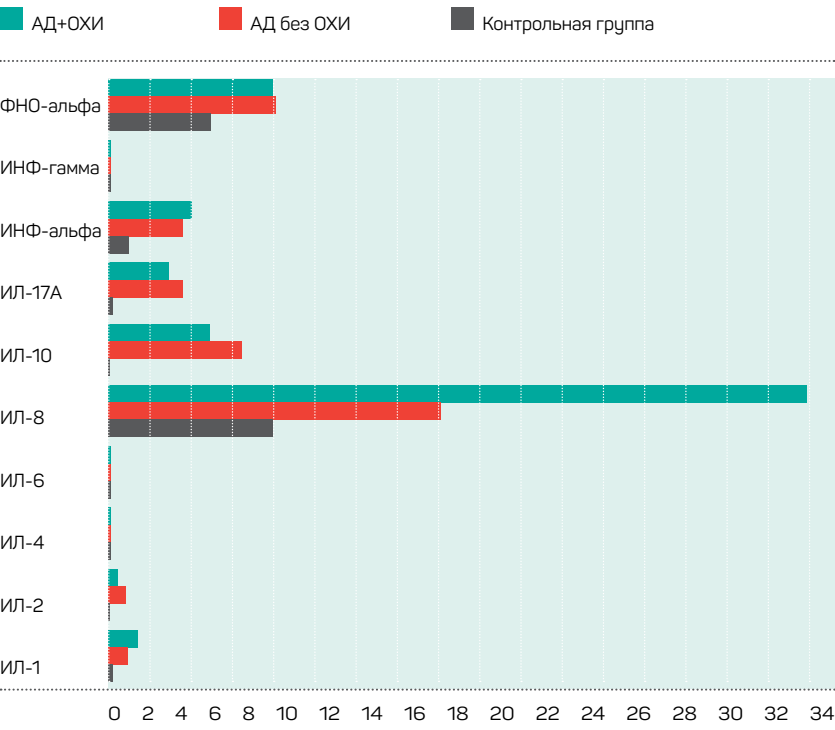


Рис. 1
Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных АД и практически здоровых лиц (контрольной группы)

Таблица 2

Таблица сопряженности для расчета относительного риска развития рецидивов АД в случаях санации и не санации ОХИ

Санация ОХИ	Результат	
	Развитие рецидива	Отсутствие рецидива
Не выполнена (2 группа)	11	3
Выполнена (1 группа)	4	12

соответственно, у 15,4% и 30,8% пациентов объединенных (1 и 2) групп (имеющих ОХИ), у 16,7% и 22,2% третьей группы (без наличия ОХИ). При этом выявлены статистически значимые различия между обеими группами больных АД и практически здоровыми лицами ($p<0,05$). Провоспалительный цитокин ФНО- α был повышен у 88,5% больных АД с ОХИ (23/26), а также у 83,3% больных АД без ОХИ (15/18). В данном случае различия также оказались статистически значимыми между группами больных АД и практически здоровыми лицами ($p<0,05$) (см. табл. 1, рис. 1). Больные АД при поступлении в клинику в течение месяца получали стандартную терапию, которая включает десенсибилизирующие препараты (30%-10 мл натрия тиюсульфата + 0,9%-400 мл натрия хлорида внутривенно капельно или 10%-10 мл кальция глюконата внутримышечно, на курс № 10–15), антигистаминные препараты, эмолиенты и наружную противовоспалительную терапию (топические глюкокортикостероиды или ингибиторы кальциневрина). Дополнительно, при согласии пациента, проводилась санация выявленного ОХИ. Пациент считался санировавшим ОХИ, при выполнении радикальной операции (удаление зуба, тонзиллэктомия, холецистэктомия) в течение 2 месяцев после включения в исследование. Наблюдение за больными АД в те-

чение года показало, что в группе больных АД, санировавших ОХИ, рецидивы заболевания в течение года отмечались у 25,0% больных (4/16), частота рецидивов — от 1 до 2 раз в год. В группе, не санировавших ОХИ, рецидивы возникли у 78,6% пациентов (11/14), частота рецидивов — от 1 до 3 раз в год. В третьей группе (без ОХИ) рецидивы дерматоза регистрировались у 21 пациента (75,0%) с частотой от 1 до 3 раз в год (табл. 2). Относительный риск развития рецидива в случае не санации ОХИ составил 3,1 (доверительный интервал от 1,3 до 7,7). В связи с тем, что доверительный интервал не включает единицу, результаты статистически значимы. Таким образом, наличие ОХИ в организме

приводит к увеличению частоты рецидивов в 3,1 раза и является важным фактором, влияющим на течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка цитокинового профиля у больных АД показала, что целый ряд сигнальных пептидов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- γ , или не определялись в сыворотке крови, или их концентрация не выходила за пределы референсных значений во всех сравниваемых группах. Три цитокина, а именно ФНО- α , ИНФ- α и ИЛ-17, были значимо повышены у значительной части больных АД всех групп (без связи с наличием ОХИ), что предполагает их участие в патогенезе заболевания.

Своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции — важные профилактические мероприятия, которые приводят к уменьшению количества рецидивов дерматоза

Единственным цитокином в группе больных АД с наличием ОХИ, концентрация которого значимо отличалась как от группы больных без ОХИ, так и от контрольной группы, был ИЛ-8. Учитывая факт отсутствия различий между группами больных АД без ОХИ и группой контроля, можно считать, что существенный вклад в его повышение приносило наличие ОХИ в организме. В связи с этим высокий уровень ИЛ-8 в сыворотке крови больных АД можно использовать как дополнительный показатель, свидетельствующий о наличии ОХИ в организме.

ВЫВОДЫ

При тяжелом течении АД в план обследования больных целесообразно включать определение в крови таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИНФ- α , ИЛ-17 и ИЛ-8. Своевременная диагностика и радикальная санация очагов хронической инфекции — важные профилактические мероприятия, которые приводят к уменьшению количества рецидивов дерматоза.

Литература

1. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Patient-burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study / / Ann Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 121. P. 340-347.
2. Lee H.H., Patel K.R., Singam V., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis / / J. Am. Acad. Dermatol. 2018. Vol. 80. No. 6. P. 1526-1532. e7.
3. Eckert L., Gupta S., Gadkari A., et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis (AD): analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain and the U.K / / J. Am. Acad. Dermatol. 2019. Vol. 81. No. 6. P. 187-195.
4. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / / Nat. Genet. 2006. Vol. 38. P. 441-446.
5. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin / /

J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 138. P. 1639-1651.
6. Gittler J., Shemer A., Suárez-Farinas M., et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / / J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. P. 1344-1354.
7. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., et al. The skin as a target for prevention of the atopic march / / Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. P. 145-151.
8. Meng J., Moriyama M., Feld M., et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis / / J. Allergy Clin. Immunol. 2018. Vol. 141. P. 1677-1689.
9. Nomura I., Goleva E., Howell M.D., et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes / / J. Immunol. 2003. Vol. 171. P. 3262-3269.
10. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / / Allergy Asthma Proc. 2019. Vol. 40. No. 2. P. 84-92.
11. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., et al. The skin as a target for prevention of the atopic march / / Ann. Allergy Asthma Immunol. 2018. Vol. 120. P. 145-151.
12. Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю. и соавт. Клинико-лабораторные особенности при хронических дерматозах у военнослужащих / / Воен.-мед. журн. 2019. Т. 360. № 1. С. 25-33.



ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЗАЦЕА

С XIX века, когда впервые было описано это заболевание, менялось его название, представление о патофизиологии и методах лечения. Для розацеа клиническая картина очень характерна, и в подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливается клинически. В последние годы сформировались новые подходы к терапии розацеа с учетом патофизиологии дерматоза

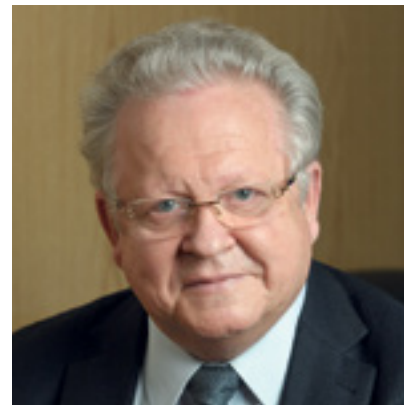
ТЕРМИНОЛОГИЯ

Поражения кожи лица, проявляющиеся эритемой и папуло-пустулезными элементами, описывали под различными названиями. В частности, французский хирург XIV века Guy de Chauliac ввел термин *goutta rose* (розовая капля), одно время существовало определение *pustule de vin* (пустулы от вина), поскольку развитие заболевания связывали с чрезмерным употреблением спиртных напитков. Розацеа в современном понимании этого дерматоза впервые подробно описал английский дерматолог R. Willan (рис.1), и это описание было опубликовано через год после смерти Willan его учеником Th. Bateman под названием «*acne rosacea*». Данный термин R. Willan предложил, с тем чтобы показать отличие этого дерматоза от *acne vulgaris*, поскольку многие авторы тех лет идентифицировали оба состояния и связывали их с нарушениями функции сальных желез. В 1830 году в первом атласе кожных болезней Th. Bateman предста-

вил три рисунка: по современным представлениям — это акне легкой степени, розацеа и акне тяжелой степени (рис. 2). В последнее столетие для обозначения вышеуказанного заболевания применялись в основном следующие термины: красные угри, розовые угри, розацеа. Изначально преобладало название болезни «красные угри», на смену которому пришел термин «акне розацеа» (розовые угри) от латинского *rosaceus* — розовый. В последние десятилетия в подавляющем большинстве работ используют термин «розацеа», объединяющий как эритемато-телеангиэктатический, так и папуло-пустулезный подтипы заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Розацеа встречается у людей обоих пола в возрасте от 30 до 50 лет (чаще — у женщин), имеющих определенную генетическую предрасположенность к транзиторному покраснению кожи лица, реже — шеи и зоны декольте. Дерматозу



**Самцов
Алексей
Викторович**

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный доктор ВМедА, Санкт-Петербург

больше подвержены люди 1 и 2 фототипов, однако заболевание может встречаться при любом фототипе кожи. В странах Европы заболеваемость розацеа в среднем составляет от 1,5% до 10%, в России — 5% [1, 2]. Несколько крупных исследований по эпидемиологии розацеа были проведены в 2011 и 2012 годах. В частности, в Великобритании, согласно полученным данным, на 100 000 человек приходится 165 больных розацеа, в год диагностируется 4 000–5 000 новых случаев [3]. В Германии при обследовании 90 880 лиц розацеа была выявлена у 2,3% [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В 70-е годы прошлого века розацеа рассматривали как ангионевроз в зоне иннервации тройничного нерва. В последние десятилетия дерматоз определяли как хроническое воспалительное заболевание [5, 6]. Вместе с тем следует отметить, что на различных этапах изучения патофизиологии розацеа развитие заболевания связывали с конституциональной ангиопатией, невровегетативными расстройствами, дисфункцией пищеварительного тракта, *Helicobacter pylori*, нарушением гормонального равновесия, фокальной инфекцией, эмоциональными стрессами, сосудистыми генерализованными нарушениями (головные боли у больных розацеа встречаются в 3 раза чаще). Наиболее часто у больных розацеа выявляются поражения желудочно-кишечного тракта (в 60–80% случаев): функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, хронический холецистит. В последние годы появилось много работ о коморбидных состояниях у больных розацеа, в частности, у них чаще встречаются дислипидемия и гипертензия, повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции [7, 8, 9, 10].

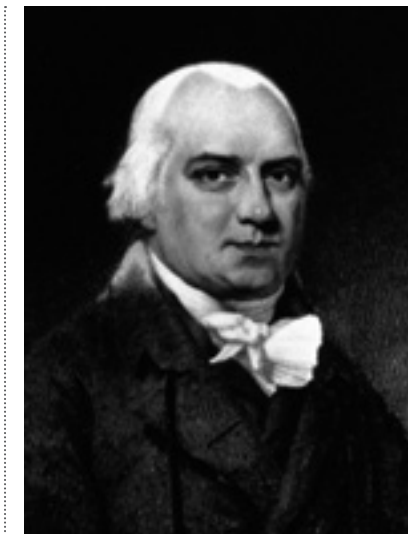


Рис. 1
Английский дерматолог
R. Willan

Установлено, что розацеа связана с сахарным диабетом 1 типа, целиакальной болезнью, множественным склерозом, ревматоидным артритом [11, 12]. Традиционно развитие розацеа связывали с функциональной недостаточностью периферического кровообращения, которое приводит к нарушению трофики эпидермиса и дермы, что, в свою очередь, вызывает дистрофические поражения коллагеновых волокон и салено-волосяного аппарата с ответной воспалительной реакцией. В настоящее время установлено, что в развитии розацеа на долю генетических факторов и факторов внешней среды приходится по 50%, причем среди последних ключевую роль играет инсоляция. Кроме того, тучность, алкоголь, болезни сердца повышают риск раз-



Рис. 2
В первом атласе кожных болезней Th. Bateman представил три рисунка: по современным представлениям — это акне легкой степени, розацеа и акне тяжелой степени

Расширение представлений о врожденном иммунитете и антимикробных пептидах показало, что сосудистые и воспалительные проявления розацеа обусловлены нарушениями врожденных иммунных реакций

вития дерматоза [9]. В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению триггеров розацеа. В частности, заслуживает внимания исследование Национального общества по розацеа (NRS — National Rosacea Society) с участием 1066 пациентов. В результате было определено 9 наиболее распространенных провоцирующих факторов: воздействие солнечных лучей (81%), эмоциональный стресс (79%), жаркая погода (57%), интенсивные тренировки (56%), алкоголь (52%), горячие ванны (51%), холодная погода (46%), острая пища (45%), влажность (44%) [13]. Эти данные имеют большое значение, поскольку, пожалуй, нет ни одного дерматоза, при котором триггеры играют такую большую роль в развитии и обострении заболевания. Последние исследования показали, что нейрососудистые дисфункции, связанные с нейrogenным воздействием на сосуды кожи, играют одну из ключевых ролей в патогенезе розацеа и активируются триггерами. Новые исследования позволили установить связь между врожденным иммунитетом и нервной системой, проявляющуюся тем, что чувствительные нервы экспрессируют TLR2 и рецепторы

активированных протеаз [5]. Таким образом, кожа у пациентов с розацеа — своеобразный «проводник», реагирующий на известные провоцирующие факторы, которые обычно не вызывают развития иммунологической и/или воспалительной реакции у людей без розацеа. Симптомы повышенной чувствительности кожи к воздействию раздражителей являются наиболее распространенными и тяжелыми во время обострения розацеа, но также присутствуют между ними [14].

Расширение представлений о врожденном иммунитете и антимикробных пептидах показало, что сосудистые и воспалительные проявления розацеа обусловлены нарушениями врожденных иммунных реакций [15, 16].

Большую роль в патогенезе розацеа играет кателицидин — антимикробный пептид, обеспечивающий защиту 1 линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействия на иммунитет. У людей выявлен лишь один кателицидин — LL-37, который экспрессируется нейтрофилами, моноцитами, НК-клетками и эпителиоцитами кожи, желудочно-кишечного тракта и ре-

спираторного тракта [17, 18, 19, 20]. Было установлено, что при розацеа уровень кателицидинов повышен в коже лица в 10 раз, а уровень калликреин 5-протеаз, активирующих кателицидины, — в 1000 раз. В коже больных розацеа калликреин 5 расщепляет LL-37 на провоспалительные фрагменты. Вследствие этого кателицидины индуцируют воспаление и повышают проницаемость сосудов. Таким образом, дисфункция кателицидинов — одно из центральных звеньев патогенеза розацеа [18, 19, 21]. Как видим, воздействие триггеров приводит к тому, что кератиноциты в очагах поражения при розацеа экспрессируют повышенное количество TLR2. Их активация ведет к повышению активности протеаз, которые, в свою очередь, активируют кателицидины [22].

Нейроваскулярные дисфункции играют очень важную роль в патогенезе розацеа, они связаны с нейrogenным воздействием на сосуды кожи и активируются триггерами факторами [23]. Было установлено, что один из нейромедиаторов (PACAP), который наиболее значимо влияет на расширение сосудов, у больных розацеа повышен в 20–30 раз [24]. При розацеа активация прекапиллярных артериол приводит к расширению сосудов (приливы, эритема), в то время как активация посткапиллярных венул — к отеку и привлечению лейкоцитов. Сравнение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста в очагах поражения и вне их у больных телеангиэктатическим и папуло-пустулезным подтипами розацеа выявило значительно большую экспрессию в очагах — 88,9% и 55,6%, соответственно. Экспрессия CD31 и D2-40 также была выше в очагах поражения. Эти данные позволяют оценить роль лимфангиогенеза в развитии нефиматозного подтипа розацеа [25].

Многие годы изучали роль Demodex folliculorum в развитии розацеа. Одно время демодекс рассматривали как этиологический фактор заболевания, однако в конце прошлого века сформировалась единая точка зрения о том, что демодекс, сапрофитируя в коже, поддерживает воспалительную реакцию, но при этом не является причиной заболевания. Современные исследования показали, что хитин и протеины демодекса стимулируют TLR2 и последовательно калликреин, т. е. демодекс участвует в развитии и поддержании воспалительной реакции при розацеа. Кроме того, доказана корреляция между количеством демодекса и уровнем металлопротеиназы-9, что подтверждает роль демодекса в развитии воспаления [26].

Следует также отметить, что Hsu и соавт. установили развитие гранулематозных реакций (гранулематозный вариант розацеа) при проникновении демодекса из фолликула в дерму в результате разрушения фолликула [27].

В 2007 году Lasey и соавт. выделили бактерию из демодекса на лице у больного папуло-пустулезным подтипом розацеа. В дальнейшем было установлено, что антигенные протеины бактерии стимулируют TLR2, и, следовательно, воспалительные реакции. Bacillus oleronius также могут играть роль и в развитии эритемато-телеангиэктатического подтипа [29].

Работ о роли микробов в развитии розацеа очень мало. Тем не менее существует мнение, что при розацеа многие факторы, влияющие на микробный пейзаж, отличаются от таковых на здоровой коже лица: температура кожи лица, состав жирных кислот, состояние соединительной ткани, сосудистая сеть. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [30].

Таким образом, в заключение следует отметить, что в патогенезе

розацеа большую роль играет провоспалительный каскад, в котором принимают участие демодекс, микробы, TLR2, кателицидины, протеазы и их ингибиторы [5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для розацеа клиническая картина очень характерна, и в подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливается клинически. Заболевание локализуется только на лице, в центральной его части. Этому существует несколько объяснений. Во-первых, сосуды в области лица крупнее, короче, многочисленнее и ближе расположены к поверхности, чем на других участках, и под прямым углом сосуды поверхностной сети переходят в глубокую, создавая благоприятные условия для застойных явлений [31]. Во-вторых, экспрессия кателицидина LL-37 четко связана с активацией витамина D в кератиноцитах ультрафиолетовыми лучами [32]. Вместе с тем имеется несколько описаний экстрафациальной розацеа: диссеминированной [33], периоральной, эпигастральной [34], волосистой части головы [35].

Более двухсот лет формирование клинических проявлений при розацеа рассматривали как эволюционный стадийный процесс. Первая стадия характеризовалась преходящей, а затем стойкой эритемой, появлением телеангиэктазий, во второй стадии на этом фоне развивались папулы и пустулы, в третьей стадии развивалась гипертрофия подкожной клетчатки, преимущественно в области кончика и крыльев носа. В связи с этим выделяли эритематозную, папуло-пустулезную и гипертрофическую (ринофима) формы розацеа. Однако в 2002 году экспертный комитет National Rosacea Society выделил 4 подтипа розацеа, которые могут сочетаться, и один грануле-

матозный вариант. Отмечено, что, несмотря на мнение ряда авторов о стадийности течения розацеа, экспертный комитет считает, что это возможно лишь при трансформации папуло-пустулезной розацеа в фиматозный подтип дерматоза. Таким образом, традиционное представление о дерматозе как о заболевании, при котором происходит переход одной стадии в другую, было отвергнуто. К подтипам розацеа относятся следующие: эритемато-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный, глазной [1].

В 2017 году комитет экспертов National Rosacea Society США предложил новые подходы к классификации розацеа с учетом патофизиологических исследований за последние 15 лет. В частности, были разработаны новые диагностические критерии розацеа, согласно которым выделены только два диагностических фенотипа: стойкая эритема лица и фимы, а также определены большие фенотипы (папулы, пустулы, преходящая эритема, телеангиэктазии, поражения глаз) и вторичные фенотипы (жжение, отек, сухость, поражения глаз).

Диагноз розацеа устанавливается при наличии одного диагностического или двух больших фенотипов [36].

Что касается гранулематозной розацеа, то данный вариант заболевания можно заподозрить в связи с тем, что при диаскопии папулы, располагающиеся на фоне эритемы, желтят, однако для постановки окончательного диагноза необходимо провести гистологическое исследование.

Важно отметить, что в настоящее время так называемые редкие варианты не относятся к розацеа: болезнь Морбигана, розацеа конглобата, розацеа fulminans, грамнегативная розацеа, стероидная розацеа [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Общее лечение больных розацеа включает следующие средства: ангиостабилизирующие, антибиотики, изотретиноин, метронидазол. Для местной терапии используются метронидазол, антибиотики (克林-дамыцин, эритромицин), азелаиновая кислота (15% гель), топические ингибиторы кальциневрина (назначают of label), ивермектин (Солантра®), бримонидин (Мирвазо® Дерм).

В настоящее время наиболее эффективными препаратами, оказывающими патогенетическое действие, являются Солантра® и Мирвазо®Дерм.

Солантра® относится к группе макроциклических лактонов, продуцируемых бактерией *Streptomyces avermitilis*, это антигельминтное и противопаразитарное средство. В 2015 году исследователям за открытие авермектина (предшественника ивермектина) была присуждена Нобелевская премия. Ивермектин крем 10 мг/г зарегистрирован FDA в 2014 году для лечения воспалительных проявлений розацеа. Ивермектин имеет структуру, подобную макролидным антибиотикам, однако не обладает антибактериальным действием. Известно, что противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo* [37, 38, 39]. Ивермектин оказывает противовоспалительный эффект, снижая клеточный и гуморальный иммунные ответы, уменьшая фагоцитоз нейтрофилов, хемотаксис и продукцию оксидантов фагоцитами (подобно макролидным антибиотикам), значимо регулирует ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-10 при липополисахарид-индуцированном воспалении в исследованиях *in vitro*. Ивермектин с высокой аффинностью связывается с глутамат-зависимыми каналами в нервных и мышечных клетках. Это приводит к открытию канала,

обеспечивая повышение проницаемости клеточной мембраны для ионов хлорида и гиперполяризацию, которая приводит к параличу и смерти паразитов либо непосредственно, либо вызывая смерть от голода.

Таким образом, Солантра® оказывает действие, с одной стороны, на воспаление, являющееся ведущим звеном патогенеза при розацеа, с другой стороны, — на демодекс, который способствует развитию и поддержанию воспалительной реакции [40, 41, 42].

Сравнительные исследования 1% крема ивермектина с другими наружными препаратами (15% гель азелаиновой кислоты и 0,75% крем метронидазола) доказали преимущество ивермектина по эффективности и безопасности [43, 44, 45]. Крем Солантра® показан при папуло-пустулезном подтипе розацеа. Его наносят 1 раз в сутки вечером ежедневно на протяжении всего курса лечения — до 4 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить. Небольшое количество крема (размером с горошину) следует нанести на кожу каждой из 5 зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки и распределить препарат тонким слоем по всему лицу, избегая попадания в глаза, на губы и слизистые оболочки.

Эритема — основной симптомом розацеа. В настоящее время выделяют три формы эритемы: транзиторную, постоянную/стойкую и околоочаговую. Транзиторная эритема наблюдается с частотой в среднем 5 раз в неделю, средняя продолжительность составляет 1 час. По мнению пациентов с розацеа, эритема — наиболее беспокоящий симптом [46, 47, 48]. В связи с вышеизложенным для устранения эритемы был предложен высокоселективный агонист $\alpha 2$ -адренергических рецепторов бримонидина тартрат, который в 1 000 раз более селективен по от-

ношению к $\alpha 2$ -рецепторам, чем к $\alpha 1$ -рецепторам. Адренергические рецепторы играют ключевую роль в регуляции кровотока, осуществляя двойной контроль входящих импульсов с нейронов и циркулирующих факторов в гладкой мускулатуре сосуда. $\alpha 2$ -адренергические рецепторы связаны с гладкими мышцами мелких вен и артерий (<200 мкм), которые играют ведущую роль в патогенезе розацеа. Следует отметить, что препарат более 20 лет применялся для лечения глаукомы и имеет документально подтвержденные данные о безопасности. Гель Мирвазо® Дерм (бримонидина тартрат) рекомендован для местного лечения эритемы при розацеа (зарегистрирован FDA в 2013 г.). Он оказывает патогенетическое действие, вызывая сужение кровеносных сосудов лица, которые аномально расширены при розацеа. Этот эффект непостоянен, и высвобождение/расщепление бримонидина через несколько часов возвращает сосудистый кровоток к состоянию до нанесения препарата. Небольшое количество геля тонким слоем наносят на кожу каждой из 5 зон лица (лоб, подбородок, нос, щеки) 1 раз в сутки утром при наличии эритемы. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата, разделенная на 5 частей в соответствии с областями нанесения, составляет 1 г (что примерно соответствует размеру 5 спичечных головок). Гель Мирвазо® Дерм необходимо распределять равномерно тонким слоем по лицу, избегая попадания препарата в глаза, на веки, губы, рот и слизистую оболочку носа.

В последние годы сформировались новые подходы к терапии розацеа с учетом патофизиологии дерматоза: / Пациентам рекомендуется избегать известных провоцирующих факторов настолько, насколько это возможно с практической точки зрения.

/ Необходимо использование мягких очищающих и увлажняющих средств, которые способствуют уменьшению трансэпидермальной потери воды и коррекции повышенной чувствительности кожи, связанной с применением лекарственных препаратов и других продуктов.

/ Пациентам рекомендуется соблюдать правила фотопroteкции, включая предотвращение прямого воздействия солнечных лучей (особенно в часы максимальной активности), а также использовать солнцезащитный крем широкого спектра действия с SPF ≥ 30 [16, 49].

Согласно концепции CLEAR «чистая кожа» необходимо добиваться полного очищения кожи, что приводит к большей удовлетворенности пациентами лечением и позволяет лучше контролировать заболевание (в т. ч. значительно увеличить безрецидивный период). Современными патогенетическими подходами к терапии розацеа средней и среднетяжелой степени являются следующие:

/ Монаотерапия 1% кремом ивермектина папуло-пустулезного подтипа розацеа (ПППР).
/ Монаотерапия 0,5% гелем бримонидина тартрата эритемы.
/ Комбинация этих препаратов при сочетании ПППР и эритемы.
/ Постоянный и ежедневный уход с помощью специализированных дерматокосметических средств за кожей лица рекомендован всем пациентам с розацеа.

Исследование MOSAIC позволило сделать следующие ключевые выводы. Комбинированная наружная терапия 1% кремом ивермектина и 0,5% гелем бримонидина тартрата позволяет достичь большего успеха по шкале IGA и большего числа пациентов с полным (100%) избавлением от воспалительных элементов.

Комбинированная наружная терапия 1% кремом ивермектина и 0,5% гелем бримонидина тартрата позволяет достичь большего успеха по шкале IGA и большего числа пациентов с полным (100%) избавлением от воспалительных элементов. Терапия хорошо переносится пациентами

Комбинированная наружная терапия 1% кремом ивермектина и 0,5% гелем бримонидина тартрата хорошо переносится пациентами (с сопоставимыми данными по безопасности во всех группах, включая контрольную — плацебо). Уход за кожей лица специализированными дерматокосметическими средствами линейки Cetaphil® показал положительное влияние при ежедневном назначении [50]. Cetaphil® PRO — специализированная линейка для кожи, склонной к покраснению, для пациентов с розацеа и для людей с чувствительной кожей: Cetaphil® PRO успокаивающая пенка для умывания (утром и вечером) Cetaphil® PRO успокаивающий дневной крем (маскирующие ингредиенты — нейтральный тон и SPF 30) Cetaphil® PRO ночной увлажняющий восстанавливающий крем (с керамидами, гиалуроновой кислотой и растительными маслами).

Литература

1. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and staging of Rosacea / / J Am Acad Dermatol. 2002. No. 46. P. 584-7.
2. Tan J., Schofer H., Araviiskaia E., et al. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia — the RISE study / / JEADV. 2015. No. 6. P. 7-10.
3. Spoendlin J., Voegel J., Jick S., Meier C. A study on the epidemiology of rosacea in the UK / / Br J Dermatol. 2012. No. 167. P. 598-605.
4. Augustin M., Herberger K., Hintzen S., et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90880 workers / / Br J Dermatol. 2011. No. 165. P. 865-873.
5. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings / / J Am Acad Dermatol. 2013. No. 69. P. 15-26.
6. Layton A., Thiboutot D. Emerging therapies in rosacea / / J Am Acad Dermatol. 2013. No. 69. S. 57.
7. Hua T., Chung P., Chen Y., et al. Cardiovascular comorbidities in patient with rosacea: A nationwide case control study from Taiwan / / J Am Acad Dermatol. 2015. No. 73. P. 249-54.
8. Dosai J., Keri J. Rosacea and cardiovascular disease: Is there an association? / / J Am Acad Dermatol. 2015. No. 73. P. 308-9.
9. Dermatology Dayly. Marth 22. 2016.
10. Egeberg, et al. Annales of Neurology. 2016 apr. DOI:10.1002/ana.24645
11. Edeberg A., Hansen P., Gislason G., Thyssen

- J. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.004>.
12. Rainer B., et al. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity — dependent manner: Results of a case-control study // J Am Acad Dermatol. 2015. No. 73. P. 604-608.
 13. Odom R., et al. Management Options for Rosacea Cutis. 2009. No. 84. P. 43-7.
 14. J. Del Rosso. Вестник дерматологии. № 2. 2016. С. 23-33.
 15. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea // J Dermatol Sci. 2009. No. 55. P. 77-81.
 16. Elsaie M.L., Choudhary S. Updates on the pathophysiology and management of acne rosacea // Postgrad Med. 2009. No. 121. P. 178-186.
 17. Elewsky B., et al. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group // JEADV. 2011. No. 25. P. 188-200.
 18. Yamasaki, et al. Increased serine protease activity and cathelicidine promotes skin inflammation in rosacea // Nat Med. 2007. No. 13. P. 975.
 19. Schaubert J., Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // J Allergy Clin Immunol. 2009. No. 124. P. 13-18.
 20. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea // J Dermatol Sci. 2009. No. 55. P. 77-81.
 21. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // Nat Med. 2007. No. 1. P. 975-980.
 22. Yamasaki, et al. TLR 2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes // J Invest Dermatol. 2011. No. 131. P. 688-697.
 23. Schwab V., Sulk M., Seeliger S., et al. Neurovascular and neuro immune aspects in the pathophysiology of rosacea // J Invest Dermatol Symp Proc. 2011. No. 15. P. 53-62.
 24. Dermatology World. Unlocking the mysteries of rosacea. August 2013. P. 20-22.
 25. Goma A., Yaar M., Eyada M., et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatosis rosacea // J Cutan Pathol. 2007. No. 34. P. 748-753.
 26. Bonamigo R., Bakos L., Edelweiss M., et al. Could matrix metalloproteinase-9 be a link between Demodex folliculorum and rosacea? // J Eur Acad Dermatol Veneorol. 2005. No. 19. P. 646-64.
 27. Hsu C., Hsu M., Lee J. Demodicosis: a clinicopathological study // J Am Acad Dermatol. 2009. No. 60. P. 904-906.
 28. Lacey, et al. Mite related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea // Br J Dermatol. 2007. No. 157. P. 474-48.
 29. O'Reilly N., Menezes N., Kavanagh K. Positive correlation between serum immune reactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythema to teleangiectatic rosacea // Br J Dermatol. 2012. No. 167. P. 1032-1036.
 30. Whitfeld M., Gunasingam N., Leow L., et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea // J Am Acad Dermatol. 2011. No. 64. P. 49-59.
 31. Ryan T. The blood vessels of the skin // J Invest Derm. 1976. No. 67. P. 110-18.
 32. Schaubert J., Gallo R. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? // Exp Dermatol. 2008. No. 17. P. 633-639.
 33. Marks R., et al. Br J Dermatol. 1969. No. 81. P. 16-28.
 34. Wilkin J. Arch Dermatol. 1980. No. 116. P. 584.
 35. Crawford G., et al. Rosacea // J Am Acad Dermatol. 2004. No. 51. P. 327-341.
 36. Gallo R., Granstein R., Kaug S., et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee // J Am Acad Dermatol. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.037>
 37. Ianaro A., et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000. No. 292 (1). P. 156-63.
 38. Yanagihara K., et al. Int J Antimicrob Agents. 2001. No. 18 Suppl. 1. S. 83-7.
 39. Kocak M., Yagli S., Vahapoglu G., Eksioglu M. Permethrin 5 % cream versus metronidazole 0,75 % gel for the treatment of papulo pustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study // Dermatology. 2002. No. 205. P. 265-270.
 40. Stankiewicz M., et al. Vet Immunol Immunopathol. 1995. No. 44. P. 347-58.
 41. Labro M. J. Antimicrob Chemother. 1998. No. 41. P. 37-46.
 42. Ci X., et al. Fundam Clin Pharmacol. 2009. No. 23. P. 44.
 43. Del Rosso J.Q., et al. Cutis. 2014. No. 93. P. 134-38.
 44. Stein Gold L., et al. JDD. 2014. No. 13 (3). P. 316-323.
 45. Stein Gold L. JDD. 2014. No. 13 (11). P. 1380-1390.
 46. Rosso J. Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? // J Am Acad Dermatol. 2013. No. 69. P. 44-56.
 47. Del Rosso J.Q. J Clin Aesthet Dermatol. 2012. No. 5 (3). P. 16-25.
 48. Tan J., et al. Br J Dermatol. 2013. No. 169 (3). P. 555-62.
 49. Del Rosso J.Q., et al. Cutis. 2014. No. 93. P. 134-38.
 50. Stein Gold L., et al. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0,33% gel: a randomized, vehicle-controlled study // J Drugs Dermatol. 2017. No. 16 (9). P. 611-618.



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ
СОЛАНТРА®
1% ИВЕРМЕКТИНА КРЕМ



ВРЕМЯ ПЕРЕМЕН



КОНЦЕПЦИЯ «ЧИСТОЙ КОЖИ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЗАЦЕА («CLEAR» IGA=0)*

Значительное уменьшение числа воспалительных элементов заметно уже с 3-й недели терапии розацеа^{†,1}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КРЕМА СОЛАНТРА® (ИВЕРМЕКТИН 1%)

Перед применением лекарственного препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Лекарственная форма: крем для наружного применения (ивермектин 1%). **Показания к применению:** Лечение воспалительных поражений кожи при розацеа (папуло-пустулезная форма) у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы:** один раз в день на протяжении периода длительностью до 4 месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить. При отсутствии улучшения после 3 месяцев применения лечение следует прекратить. Небольшое количество крема (размером с горошину) нанести на кожу каждой из пяти зон лица: лоб, подбородок, нос и щеки. Только для наружного применения. Распределить по всему лицу, избегая попадания в глаза, на губы и слизистые оболочки. Данные о применении препарата у пациентов младше 18 лет отсутствуют. У пациентов с нарушением функции почек и пожилых пациентов коррективная доза не требуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата; Беременность;

Период грудного вскармливания; Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата для данной возрастной категории не изучалась). **Особые указания и меры предосторожности:** После высыхания лекарственного препарата можно наносить косметические средства. Сразу же после нанесения крема необходимо вымыть руки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат должен применяться с осторожностью. Солантра® содержит: цетиловый спирт и стеариловый спирт, которые могут вызывать местные реакции со стороны кожи (например, контактный дерматит), метилпарагидроксibenзоат (E218) и пропилпарагидроксibenзоат (E216), которые могут вызывать аллергические реакции (в т. ч. замедленного типа); пропиленгликоль, который может вызывать раздражение кожи. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** исследований по изучению взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось. Одновременное применение

крема Солантра® с другими препаратами для наружного и системного применения для лечения розацеа не изучено. Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что ивермектин преимущественно метаболизируется ферментами цитохрома CYP3A4. Таким образом, следует соблюдать осторожность при одновременном применении ивермектина с мощными ингибиторами CYP3A4, поскольку концентрация препарата в плазме крови может значительно повышаться. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не рекомендуется применять в период беременности. Риск для грудного ребенка не может быть исключен. В случае необходимости применения препарата следует проконсультироваться с лечащим врачом для принятия решения о прекращении грудного вскармливания. **Побочное действие:** в клинических исследованиях самые частые нежелательные реакции, как правило, характеризовались легкой или средней степени тяжести и обычно ослабевали при продолжении терапии.

Нежелательные реакции включают: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): чувство жжения кожи; нечасто (от $> 1/1000$ до $< 1/100$): раздражение кожи, зуд, сухость кожи; неизвестно: эритема, контактный дерматит, аллергический дерматит, обострение розацеа, отек лица. **Форма выпуска:** Ламинированная туба 30 г. **Условия отпуска:** по рецепту. **Примечание:** перед началом применения ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Солантра® (крем ивермектина 1%), регистрационный номер:** ЛП-003692.

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «ГАЛДЕРМА» 125284, Москва,
Ленинградский проспект, дом 31А, стр.1, эт. 21,
пом.ком. 1. Тел.: +7 495 540 50 17

 **GALDERMA**

[†]Основной конечной точкой исследования считалось относительное (%) уменьшение числа воспалительных элементов в период от исходной оценки до конца 16-й недели; эффективность крема СОЛАНТРА® статистически значимо превышала эффективность крема с метронидазолом, 0,75% (83 % по сравнению с 73,7 %; $p < 0,001$) к 16-й неделе¹

[†](34,9–21,7)/21,7 = 0,608; данный показатель свидетельствует о том, что число пациентов с результатом «чистая кожа» (IGA 0; $n = 167$) в конце периода лечения (16-я неделя) в группе, применявшей крем СОЛАНТРА®, было на 60 % больше, чем в группе, применявшей крем с метронидазолом 0,75% ($n = 105$)¹. Многоцентровое, слепое для исследователя, рандомизированное исследование III фазы в параллельных группах, по сравнению эффективности и безопасности препарата Солантра®, крем для наружного применения ивермектин 1%, один раз в сутки с 0,75% кремом метронидазола два раза в сутки у 962 пациентов в возрасте 18 лет и старше с умеренными или тяжелыми воспалительными элементами при розацеа (показатель IGA 3 или 4) в течение 16-недельного периода лечения¹

[§]Выраженность розацеа, оцениваемая исследователем по 5-балльной шкале общей оценки исследователя (IGA) для определения успешности лечения, соответствовала результатам «чистая кожа» (IGA 0) или «почти чистая кожа» (IGA 1). Конечная оценка IGA 0 означает результат «чистая кожа» — полное отсутствие воспалительных элементов

Список литературы:

1. Taieb A, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol 2015;172:1103–1110.

Almost is not clear – почти чисто не значит чисто (дословный перевод с английского языка)

[†]IGA (Investigator Global Assessment scale) — шкала общей оценки исследователя, от 0 до 4 баллов, где (IGA=0) — чистая кожа "clear", отсутствие воспалительных элементов, нет эритемы; а 4 балла (IGA=4) - тяжелая степень.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОЖНЫХ ФОРМАХ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Спектр клинических проявлений кожных форм красной волчанки (КВ) может варьировать от незначительной эритемы до папул, пузырей, узлов и грубых рубцовых изменений. При системной красной волчанке кожа — один из наиболее часто поражаемых органов, поэтому дерматовенеролог нередко выступает первым специалистом, выполняющим диагностику этого заболевания

Красная волчанка — мультифакториальное аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, поражающее различные органы и системы и имеющее широкий спектр клинических проявлений. Кожа — один из наиболее часто поражаемых органов при красной волчанке. Клинические проявления КВ на коже очень разнообразны. Они могут быть представлены эритемой, пурпурой, папулами, пузырями и узлами. При одних клинических формах КВ высыпания на коже бесследно разрешаются, при других — формируются стойкие изменения в виде грубых рубцов и рубцовой атрофии. Выделяют системную красную волчанку (СКВ), для которой характерна полиорганная симптоматика, и кожные формы КВ с преимущественным поражением кожи и отсутствием или незначительными системными проявлениями. В отечественной дерматовенерологической школе традиционно выделяют

всего три клинические формы КВ: дискоидную (ДКВ), подострую диссеминированную и глубокую, в то время как во всем мире общепризнана классификация J. Gilliam и R. Sontheimer (1982), которая более широко охватывает многообразные кожные проявления волчанки и включает пятнадцать клинических форм [1, 2]. Отсутствие единого подхода к классификации красной волчанки вносит определенные трудности в диагностику и лечение этого заболевания, препятствует интеграции и создает сложности при сопоставлении эпидемиологических показателей разных стран.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

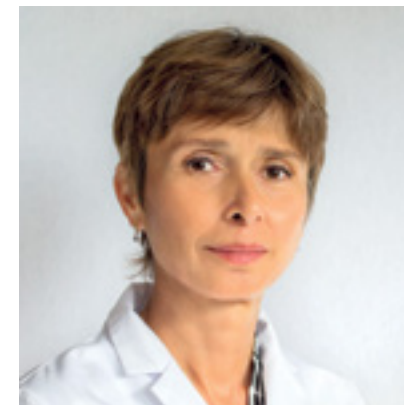
Заболеваемость кожными формами КВ составляет 3,0–4,2 случая на 100 тыс. населения в год, при этом больные с дискоидной КВ составляют 70–80%. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–69 лет — 9,1 случаев на 100 тыс. населения в год, соотношение женщины/мужчины составляет 3:1, чаще болеют представители европеоидной расы [1, 3, 4].



**Хайрутдинов
Владислав
Ринатович**

д. м. н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Отсутствие единого подхода к классификации красной волчанки вносит определенные трудности в диагностику и лечение этого заболевания, препятствует интеграции и создает сложности при сопоставлении эпидемиологических показателей разных стран



**Белусова
Ирина
Эдуардовна**

д. м. н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Факторы, провоцирующие развитие КВ: ультрафиолетовое излучение, некоторые лекарственные препараты (тиазидные диуретики, тербинафин, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, антиконвульсанты, ингибиторы протонного насоса, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-блокаторы, лефлуномид и др.), вирусные инфекции, травмы кожи. Около 1/3 всех случаев подострой кожной КВ индуцировано приемом медикаментов. Курение ассоциировано с риском развития кожных форм КВ и более тяжелым течением заболевания [2].

При кожных формах КВ основную роль в развитии заболевания играют сенсibilизированные к собственным клеткам цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры. При кожных формах КВ отмечается снижение супрессорного влияния Т-регуляторных клеток на CD4+ и CD8+-лимфоциты, при этом количество и активность

Т-регуляторных клеток снижены только в коже, в периферической крови отмечается их нормальное содержание. Ультрафиолетовое излучение, имеющее важное значение в развитии кожных форм КВ, индуцирует апоптоз кератиноцитов, приводит к экспрессии аутоантигенов (Ro/SSA), вызывает дисрегуляцию Т-лимфоцитов, дендритных клеток и нарушение продукции цитокинов. Предполагается, что у больных КВ имеется дефицит белков, подавляющих программируемую гибель клеток. При КВ отмечается избыточная продукция интерферонов I типа, которые через стимуляцию Th1-хелперов оказывают влияние на активность Т- и В-лимфоцитов [2–4].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Специфические поражения кожи [1]:

/ Острая кожная КВ:

- _ локализованная;
- _ распространенная;
- _ подобная токсическому эпидермальному некролизу.

/ Подострая кожная КВ:

- _ кольцевидная/эритематосквамозная;
- _ папуло-сквамозная/псориазiformная;
- _ буллезная;
- _ подобная токсическому эпидермальному некролизу.

/ Хроническая кожная КВ:

- _ дискоидная;
- _ локализованная;
- _ распространенная;
- _ гипертрофическая/веррукозная;
- _ глубокая/люпус-панникулит;
- _ опухолевидная/папуло-муцинозная КВ;
- _ КВ вследствие обморожения;
- _ КВ слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы);
- _ лихеноидная дискоидная КВ (КВ/красный плоский лишай перекрестный синдром).

Различают специфические и неспецифические поражения кожи при КВ. Среди специфических поражений кожи выделяют хроническую, подострую и острую формы заболевания

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Различают специфические и неспецифические поражения кожи при КВ. Среди специфических поражений кожи выделяют хроническую, подострую и острую формы заболевания.

Хронические кожные формы КВ

Дискоидная КВ характеризуется триадой симптомов: эритемой, гиперкератозом и атрофией. Очаги могут быть локализованными, поражая преимущественно области лица (скулы, щеки и крылья носа), ушных раковин, волосистой части головы, или распространенными (рис. 1). На коже появляются гиперемические пятна, которые медленно увеличиваются в размерах, инфильтрируются и превращаются в бляшки. На их поверхности в центральной части появляется сначала фолликулярный, а затем сплошной гиперкератоз. Чешуйки трудно отделяются, при их поскабливании ощущается болезненность (симптом Бенъе-Мещерского). На обратной стороне снятой чешуйки обнаруживаются роговые шипики, погруженные в расширенные устья волосных фолликулов. По периферии очагов сохраняется зона активного воспаления, имеется гиперпигментация. Бляшки мед-



Рис. 1
Дискоидная красная волчанка

ленно увеличиваются в размерах, в центральной части наблюдается разрешение элементов с формированием грубой западающей обезображивающей рубцовой атрофии кожи, на фоне которой могут появиться телеангиэктазии [3–7]. В области красной каймы губ высыпания представлены слегка инфильтрированными очагами вишнево-красного цвета, покрытыми небольшим количеством трудноудаляемых чешуек, в центре очагов возможна атрофия. Встречаются эрозии, трещины, язвы, покрытые корками.

При поражении волосистой части головы развиваются эритемы различной формы с шелушением на поверхности, по разрешении которых остаются рубцовая атрофия,



Рис. 2
Глубокая красная волчанка

телеангиэктазии и участки гипо- и гиперпигментации. Зона рубцовой алопеции формируется в центре очагов, характерно присутствие участков с сохранившимися волосами в очагах облысения [3, 6]. *Глубокая КВ (люпус-панникулит)* клинически проявляется одним или несколькими плотными узлами, подвижными, не спаянными с окружающими тканями (рис. 2). Кожа над узлами имеет застойную вишневою окраску, нередко встречаются очаги эритемы и гиперкератоза, характерные для дискоидной КВ (сочетание глубокой и дискоидной КВ). После разрешения узлов остаются участки атрофии подкожной клетчатки, проявляющиеся глубокими западениями. В отдельных случаях узлы могут изъязвляться, образуя при заживлении грубые втянутые рубцы. Возможно отложение солей кальция в коже с образованием кальцификатов. Высыпания обычно локализуются асимметрично в области лица, шеи, плеч, молочных желез (люпус-мастит), бедер и ягодиц [4–7].

При веррукозной (гипертрофической) КВ отмечается развитие одиночных резко выступающих над уровнем кожи бляшек с выраженным гиперкератозом и бородавчатой поверхностью. Наиболее частая

локализация этой формы КВ: лицо, тыльная поверхность кистей, разгибательные поверхности предплечий и плеч. Веррукозная КВ может сочетаться с дискоидной КВ, что облегчает диагностику заболевания. Отмечается торпидность высыпаний к терапии [7]. *КВ вследствие обморожения* представляет редкую форму заболевания, развитие которой индуцируется низкой температурой. Клиническая картина характеризуется папулами и небольшими бляшками синюшно-красного цвета, располагающимися на открытых участках кожи и дистальных отделах конечностей: в области пальцев кистей и стоп, ушных раковин, носа (рис. 3). Высыпания существуют длительно, их эволюция не зависит от времени года. Возможно изъязвление или формирование веррукозных разрастаний, появление телеангиэктазий. Период между обморожением и развитием КВ в среднем составляет около 3–4 лет [5, 7].

Опухолевидная КВ рассматривается рядом авторов как хроническая кожная форма КВ, другие относят ее к промежуточной форме заболевания. Клиническая картина представлена высыпаниями на коже в виде плотных уртикарноподобных папул и бляшек красного цвета (от розового до синюшного), округлой, неправильной или кольцевидной формы, имеющих четкие границы, с блестящей поверхностью, которые локализуются на участках, подвергающихся инсоляции — в области верхней части груди, спины, плеч, шеи, лица. Иногда элементы могут сливаться, образуя полициклические фигуры. Обострение заболевания чаще наблюдается в весенне-летний период. Высыпания могут спонтанно бесследно разрешаться спустя несколько недель или существовать длительно. Часто наблюдаются ежегодные обострения заболевания после пре-

бывания на солнце с повторным появлением элементов на одних и тех же местах [1, 3, 6, 7]. *КВ слизистых оболочек* может развиваться одновременно или предшествовать поражению кожи. Эта форма заболевания редко своевременно диагностируется (в 10–50% случаев). Высыпания чаще наблюдаются на слизистой оболочке полости рта, но могут появляться в полости носа, на гениталиях, конъюнктиве. На слизистой оболочке полости рта элементы представлены резко ограниченными, слегка инфильтрированными воспалительными очагами с гиперкерато-



Рис. 3
Красная волчанка вследствие обморожения



Рис. 4
Подострая псориазиформная красная волчанка

зом по периферии очагов в виде белых полосок или на всем участке поражения. При этом центр очагов западает вследствие атрофии. Также могут наблюдаться эрозии, язвы, покрытые фибринозным налетом и окруженные кератотическим бордюром, состоящим из отдельных точек и полосок в виде частокола [3, 7].

Подострая кожная КВ

Подострая кожная КВ имеет переходную клиническую картину между острой и хронической КВ. Эта форма проявляется развитием папулосквамозных или кольцевидных эритематосквамозных высыпаний. Высыпания при подострой кожной КВ разрешаются без рубцов, образуя длительно существующие очаги гипопигментации, иногда с телеангиэктазиями на поверхности.

При псориазиформной КВ элементы представлены гиперемическими папулами и небольшими бляшками в области плеч, верхней части груди и спины, редко — на коже лица, ушных раковин, волосистой части головы, которые могут сливаться между собой (рис. 4). На поверхности пятен и бляшек имеются плотно сидящие чешуйки и незначительный гиперкератоз, усиливающийся в области устьев волосных фолликулов [3–7].

Кольцевидная (эритематосквамозная) форма характеризуется формированием гиперемических пятен и эритем в виде колец и полициклических фигур с гиперкератозом и шелушением на поверхности, которые располагаются преимущественно на участках кожи, подвергающихся инсоляции. Возможно сочетание папуло-сквамозной и кольцевидной форм у одного больного. У данной категории больных часто имеются относительно не тяжелые системные проявления КВ: артралгии, артриты и другие симптомы поражения костно-мы-



Рис. 5
Синдром Роуэла

шечной системы, без вовлечения почек, ЦНС, серозных оболочек [4, 6, 7].

Синдром Роуэла характеризуется поражением кожи, напоминающим многоформную эритему (МЭ), который развивается у больных КВ, чаще — подострой КВ (рис. 5). При этом у больных с синдромом Роуэла, в отличие от МЭ, никогда не наблюдается поражение слизистых оболочек. Ранее считалось, что синдром Роуэла представляет перекрестное проявление двух заболеваний — МЭ и КВ, но последующие патоморфологические и серологические исследования позволили отнести эритематосквамозные высыпания к специфическим кожным проявлениям красной волчанки [3, 5].

Буллезная КВ — очень редкая форма заболевания, которая развивается в результате поражения аутоантителами волокон коллагена VII типа в области эпидермо-дермального сочленения. На внешне не измененной коже или на фоне эритем, преимущественно на участках, подвергаемых инсоляции (лицо, шея, разгибательные поверхности плеч, верхняя часть спины и груди), появляются многочисленные мелкие пузырьки или крупные пузыри с напряженной покрывкой и серозным содержимым. Возможно образование буллезных элементов на слизистых оболочках. При разрешении высыпаний формируются

вторичные гиперпигментные пятна или рубцы. Развитие буллезной формы КВ свидетельствует о высокой активности и системных проявлениях заболевания [3, 5, 7].

Острая кожная форма красной волчанки

Острая кожная форма КВ — это всегда проявление системной КВ, которая манифестирует с поражения кожи в 70–85% случаев. Острая форма КВ характеризуется развитием на коже лица в области скул, щек и носа («крылья бабочки») эритемы с цианотичным оттенком в центре и отеком. Реже встречаются распространенные пятнисто-папулезные высыпания. Элементы сыпи обычно появляются после пребывания на солнце, существуют несколько дней и разрешаются, оставляя не-

значительные гиперпигментные пятна. Своеобразный эквивалент «бабочки» — центробежная эритема Биетта, которая возникает в области щек в виде слегка отеčných ярких гиперемических пятен, медленно увеличивающихся в размерах за счет периферического роста и одновременно разрешающихся в центральной части. Возможно поражение красной каймы губ, развитие отека лица, появление распространенных пятнисто-папулезных высыпаний на симметричных участках кожи. Поражение слизистой оболочки полости рта, твердого неба, носа может протекать с образованием эрозий и язв. В редких случаях клиническая картина острой кожной формы КВ может иметь сходство с токсическим эпидермальным некролизом [1, 3, 5, 7].

У пациентов с кожными формами КВ нередко встречаются перекрестные проявления поражений кожи. Две и более клинические формы кожной КВ наблюдаются у 34,6% больных, острая кожная КВ встречается в сочетании с дискоидной КВ у 30,3%, с подострой кожной КВ — 13,8%, с дискоидной и подострой кожной КВ — 15,3% пациентов

Неонатальная КВ — редкая форма болезни, которая развивается при трансплацентарном прохождении антител анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B от матери плоду. Клинически неонатальная КВ проявляется высыпаниями, схожими с подострой формой КВ, и развитием блокад сердца, которые появляются в первые дни и недели жизни ребенка. Характерно поражение кожи центральной части лица, периорбитальных областей. У новорожденных детей могут также наблюдаться гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гепатомегалия [1, 3, 5, 7].

У пациентов с кожными формами КВ нередко встречаются перекрестные проявления поражений кожи. Две и более клинические формы кожной КВ наблюдаются у 34,6% больных, острая кожная КВ встречается в сочетании с дискоидной КВ у 30,3%, с подострой кожной КВ — 13,8%, с дискоидной и подострой кожной КВ — 15,3% пациентов [1, 4].

При КВ могут наблюдаться неспецифические поражения кожи и ее придатков: геморрагические пятна различной формы и величины (вследствие васкулита и аутоиммунной тромбоцитопатии), капилляриты — мелкие гиперемические пятна и телеангиэктазии на подушечках пальцев рук, ногтевых ложах и околоногтевых валиках, сетчатое ливедо, исчерченность и ломкость ногтей, развитие диффузной или очаговой алопеции, синдром Рейно [1, 3, 5].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика красной волчанки основывается на характерной клинической картине, гистологических изменениях и результатах иммунологических тестов.

Патоморфологические изменения при различных кожных формах КВ могут иметь существенные отличия. Для дискоидной красной

волчанки (ДКВ) характерны изменения эпидермиса в виде гиперкератоза, усиливающегося в области устьев волосяных фолликулов и потовых желез, атрофии, вакуольной дегенерации базального слоя, утолщения базальной мембраны; в дерме отмечается отек и расширение сосудов сосочкового слоя, образование преимущественно лимфоцитарных инфильтратов вокруг сосудов и придатков кожи, базофильная дегенерация коллагена, отложения муцина. При подострой кожной форме КВ изменения менее выражены: в эпидермисе гиперкератоз наблюдается только в области устьев волосяных фолликулов («фолликулярные пробки»), атрофия и вакуолизация базальных кератиноцитов проявляются в меньшей степени; в дерме встречаются лимфоцитарные инфильтраты незначительной плотности, преимущественно в сосочковой части дермы. При глубокой КВ эпидермис и дерма могут не вовлекаться в воспалительный процесс. Основные изменения наблюдаются в гиподерме, где процесс начинается с лобулярного панникулита с последующим вовлечением септальных перегородок. Гистологические изменения при опухолевидной КВ характеризуются формированием плотных дермальных периваскулярных и периаднексальных лимфоцитарных инфильтратов, а также значительными отложениями муцина между коллагеновыми волокнами дермы, при этом эпидермис остается интактным [1, 5, 6].

При прямом иммунофлюоресцентном исследовании биоптата кожи из очагов поражений в зоне эпидермо-дермального сочленения выявляются крупноглобулярные отложения иммуноглобулинов IgM/IgG и комплемента — положительный тест «волчаночной полоски». У больных системной КВ этот тест может быть положительным и

на участках непораженной кожи. Необходимо учитывать, что положительные результаты теста не являются специфичными для КВ и могут наблюдаться при других дерматозах, у здоровых людей на участках, подвергшихся длительному солнечному облучению [5–7]. При кожных формах КВ могут вырабатываться аутоантитела. У больных дискоидной КВ наблюдается образование антител анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B и анти-annexin-1. У большинства пациентов с подострой кожной формой КВ в сыворотке крови выявляются анти-Ro/SS-A (70%), ANA (60–80%) и анти-La/SS-B (30–50%) антитела. При проведении дифференциальной диагностики важно учитывать, что для системной КВ характерно наличие антител к экстрагируемому ядерному антигену Sm (Smith) — анти-Sm и положительные тесты на анти-dsDNA [4, 5].

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель фармакотерапии КВ — достижение ремиссии заболевания.

В случае ограниченного поражения кожи назначаются топические глюкокортикостероидные (ГКС) препараты: для очагов поражения на коже тела — в форме кремов и мазей, для очагов поражения на волосистой части головы — в форме лосьона. Топические ингибиторы кальциневрина применяются при отсутствии эффективности глюкокортикостероидных наружных средств, локализации высыпаний на коже лица [2, 5, 7].

У пациентов с распространенными формами дискоидной и подострой формой КВ отмечается более торпидное к местной терапии течение, поэтому в комбинации с топическими препаратами назначают системные лекарственные средства (ЛС). Для системного лечения кожных форм КВ препаратами выбора являются производные хинолина:

хлорохин, гидроксихлорохин. Хлорохин назначают по 250 мг внутрь 1–2 раза в сутки в течение 5 дней, с перерывами на 2 дня, курсы лечения повторяют в течение 2–3 месяцев; суточная доза гидроксихлорохина составляет 5–6 мг на кг массы тела (или 2 таблетки по 200 мг для взрослого пациента среднего веса) в течение 2–3 месяцев. Противомаларийные средства эффективны в лечении КВ как в виде комбинированной терапии, так и монотерапии. Гидроксихлорохин предпочтителен в связи с лучшей переносимостью. Из-за возможного развития ретинопатии (0,4% случаев) при приеме антималярийных препаратов регулярно проводится офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна (не реже 1 раза в 6 месяцев), контроль лабораторных показателей [2, 5, 8].

После достижения клинического ответа, дозировка гидроксихлорохина уменьшается до 200 мг в сутки с продолжением терапии в течение 2–3 месяцев. Прием гидроксихлорохина или хлорохина может продолжаться до 2–3 лет. Прекращение приема поддерживающих доз в 2,5 раза увеличивает риск рецидива ДКВ [7, 8].

Системные ГКС назначают при распространенных высыпаниях в активную стадию заболевания в комбинации с противомаларийными средствами [2, 5].

Терапию дапсоном начинают с минимальной дозы 25 мг в сутки, повышая ее каждую неделю на 25 мг, пока не будет достигнута минимальная эффективная доза, но не более 200 мг в сутки или 2 мг/кг/сут (у детей). Во время лечения дапсоном необходим контроль показателей общего (клинического) анализа крови и функции печени [2, 5, 7].

Системные ретиноиды при КВ показаны при наличии выраженного гиперкератоза (дискоидная, веррукозная КВ). Лечение системными

ретиноидами следует начинать с более низких доз (10–20 мг в сутки) и постепенно их увеличивать, ориентируясь на переносимость и отсутствие побочных эффектов. Следует учитывать, что ретиноиды повышают фоточувствительность [2, 5, 7].

Лечение буллезной КВ проводят препаратом дапсон, угнетающим миграцию нейтрофильных лейкоцитов, и системными глюкокортикостероидами. Продолжительность лечения определяется клиническим эффектом препарата [2, 7]. Всем больным КВ рекомендуются меры по защите кожи от солнечных лучей: ношение головных уборов, одежды с длинными рукавами, с закрытым декольте, брюк, регулярное использование фотозащитных кремов с высоким индексом SPF (>50) [2, 5].

ПРОГНОЗ

Изолированное поражение кожи при хронической и подострой КВ имеет благоприятный прогноз в отношении жизни и трудоспособности. Наиболее доброкачественное течение наблюдается при опухолевидной КВ. Вероятность развития системной красной волчанки составляет до 90–100% при острой КВ, 35–50% — при подострой КВ, около 20% — при распространенных формах хронической КВ и не более 5% — при локализованной дискоидной КВ. При хронической и подострой КВ системные проявления обычно протекают нетяжело и ограничиваются поражением костно-мышечной системы. Наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз наблюдается у больных с острой СКВ. Тяжесть заболевания при этой форме КВ обусловлена развитием люпус-нефрита, перикардита, миокардита, эндокардита, плеврита, изменениями со стороны крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) и нервной системы (нейролюпус) [4, 5, 7].

Литература

1. Kuhn A., Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus // J Autoimmun. 2014 Feb-Mar. No. 48-49. P. 14-9.
2. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies // Nat Rev Rheumatol. 2019 Sep. No. 15 (9). P. 519-532.
3. Ribero S., Sciascia S., Borradori L., Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus // Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Dec. No. 53 (3). P. 291-305.
4. Zhang Y.P., Wu J., Han Y.F., et al. Pathogenesis of cutaneous lupus erythema associated with and without systemic lupus erythema // Autoimmun Rev. 2017 Jul. No. 16 (7). P. 735-742.
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с поражениями кожи при красной волчанке. М. 2020. 30 с.
6. Elman S.A., Joyce C., Nyberg F., et al. Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise // J Am Acad Dermatol. 2017 Aug. No. 77 (2). P. 261-267.
7. Трофимов П.Н., Антонова О.В., Швырев Д.Н. и др. Кожные формы красной волчанки: патогенез, клиника, диагностика, терапия // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 5. С. 24-33.
8. Shipman W.D., Vernice N.A., Demetres M., Jorizzo J.L. An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review // J Am Acad Dermatol. 2020 Mar. No. 82 (3). P. 709-722.



Визуальные решения ваших идей

Издательский дом «Лидер Мнений»

производит печатную продукцию для компаний и мероприятий. Привилегии докторам и кафедрам при заказе научной литературы и материалов для научных конференций.

Дизайн, редакция, корректура, верстка, печать и доставка:

монографии / книги / журналы / отчеты / буклеты / брошюры / корпоративный стиль / сувенирная продукция / календари / баннеры / корпоративная пресса / POS-материалы

Звонить: +7 926 317 44 45

+7 903 966 92 72

Писать: opinionleaderjournal@gmail.com

ИЗОТРЕТИНОИН В ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ

В 1982 году известный дерматолог J. Strauss написал: «Появление в дерматологической практике изотретиноина для лечения акне по своей значимости сопоставимо с внедрением топических стероидов». Его слова оказались пророческими, поскольку до настоящего времени изотретиноин остается самым эффективным средством для лечения среднетяжелых форм акне. Это подтверждено многочисленными работами и исследованиями

О ральный изотретиноин (изомер ретиноевой кислоты) около 40 лет широко применяется в лечении больных среднетяжелыми формами акне. В начале 80-х годов прошлого века началось производство изотретиноина для приема внутрь, а в 1990 году препарат был зарегистрирован в нашей стране (капсулы 20 мг и 10 мг). В 2001 году запатентована технология LIDOSE®, в 2009 году в России зарегистрировали изотретиноин-LIDOSE (Акнекутан). В последнем руководстве Европейской академии дерматовенерологии (EADV) по лечению акне отмечено, что изотретиноин — наиболее эффективное средство терапии тяжелых форм этого заболевания [2]. Н. Gollnick считает, что это единственный препарат, который таргетно воздействует на все звенья патогенеза акне [3]. Изотретиноин — эффективный препарат для лечения акне за счет следующих факторов: первичное

действие заключается в угнетении функции сальных желез и в антикератинизирующем эффекте, вторичное действие включает антибактериальный и противовоспалительный эффект.

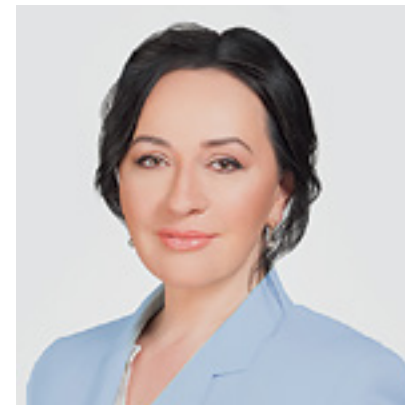
Это средство наиболее активно угнетает функцию сальных желез, нарушая дифференцировку себоцитов, а также влияет на способность фолликулярных кератиноцитов к сцеплению, препятствуя тем самым образованию микрокомедонов; препарат достаточно быстро нормализует фолликулярную кератинизацию, что приводит к уменьшению колонизации *C.acnes*/*P.acnes* и воспалительных явлений.

В последние годы выявлены новые механизмы действия, объясняющие клинический эффект препарата. В частности, было показано, что изотретиноин обладает локальным антиандрогенным действием за счет конкурентного ингибирования энзимов ретинолдегидрогеназ, ответственных за оксидацию андрогенов в себоцитах [4]. Кроме



**Самцов
Алексей
Викторович**

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный доктор ВМедА, Санкт-Петербург



**Аравийская
Елена
Роальдовна**

д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

того, выявлено продолжительное действие изотретиноина на факторы врожденного иммунитета и воспаления, в частности — на уменьшение экспрессии толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) на моноцитах у пациентов с тяжелыми акне [5]. Авторы исследования продемонстрировали также пролонгированное позитивное действие на этот фактор врожденного иммунитета в течение 6 мес после прекращения системной терапии, что объясняет или стойкое улучшение у таких больных. Доказано также, что изотретиноин снижает активность матриксных металлопротеиназ-1, 3, 13, ответственных за формирование рубцов, и повышает активность тканевых ингибиторов указанных протеиназ, что во многом объясняет позитивный эффект этого ретиноида в отношении рубцовых изменений [6]. В последующем было установлено, что изотретиноин воздействует на биопленку, снижая тем самым риск развития резистентности, приводит к нормализации реакций врожденного иммунитета.

Основные показания, по данным Американской академии дерматологии (AAD) [7], для назначения изотретиноина:

- / тяжелые формы акне;
- / акне, резистентные к традиционной терапии;
- / быстрый рецидив после отмены системных антибиотиков;
- / психосоциальные расстройства по поводу акне;
- / склонность к заживлению акне с образованием рубцов.

Препарат назначают в дозе 0,5 мг/кг в первый месяц, затем постепенно увеличивают до 1,0 мг/кг 2 раза в день. Длительность терапии составляет 15–20 нед. При средней тяжести акне показаны 0,25–0,4 мг/кг. В этих случаях оправданы более низкие кумулятивные дозы [7].

В Европейских рекомендациях при

тяжелой степени папуло-пустулезных акне/умеренно узловатых назначают 0,3–0,5 мг/кг, при конглобатных акне — 0,5 мг/кг и более. При этом длительность терапии составляет не менее 6 мес, а при недостаточной эффективности лечение продолжают [2].

Следует отметить, что последние тенденции в терапии изотретиноином сводятся к увеличению длительности лечения до полного очищения от сыпи с последующим продолжением в течение 1 мес.

Следует подчеркнуть, что препарат обладает побочными действиями и противопоказан при беременности. Наиболее часто отмечаются хейлит, сухость кожи, шелушение, реже — алопеция, конъюнктивит, головная боль, артралгии.

Приводим обобщенные данные о наиболее часто встречающихся побочных явлениях при лечении изотретиноином (в скобках указаны данные клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова): хейлит — 90–100% (100%), сухость кожи — 56–88% (60%), эритема лица — 24–95% (25%), дерматит — 23–45% (22%), зуд — 36–68% (33%), выпадение волос — 9–35% (15%), сухость слизистой оболочки носа — 51–81% (60%), сухость слизистой оболочки рта — 13–80% (15%), блефароконъюнктивит — 20–58% (18%).

В последние годы, в связи с накопившимся большим опытом по лечению изотретиноином, изменились подходы к профилактике различных осложнений.

В случае развития хейлита, сухости слизистых оболочек рта, носа и глаз рекомендуется проводить следующие мероприятия: применять увлажняющие средства на кожу; применять «искусственную слезу» с целью устранения сухости конъюнктивы; при использовании контактных линз следует перейти на ношение очков.

Терапию изотретиноином можно назначать и в летние месяцы, однако следует рекомендовать пациентам пользоваться защитными кремами.

В заключение необходимо отметить следующие основные положения:

- / стандартный 20-недельный курс лечения изотретиноином по поводу акне средней и тяжелой степени обычно хорошо переносится и безопасен;
- / побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают часто, являются обратимыми, хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата;
- / побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы проявляются редко;
- / иногда встречаются небольшие лабораторные отклонения, не требующие отмены препарата. Следует определять лишь исходные показатели функции печени и липидного обмена, а затем повторить их через 2–4 нед;
- / КППЛ (величина катаболического пула плазмы) составляет 1 мес.

Согласно руководству ААД, низкие дозы могут быть эффективны и уменьшают частоту и тяжесть нежелательных явлений; интермиттирующая терапия не рекомендуется. Показано исследование функции печени и липидного обмена до лечения и через 2 мес после, при нормальных показателях необходимости в повторных назначениях нет. Обязательно ежемесячно сдавать тест на беременность согласно программе iPLEDGE. Следует мониторировать воспалительные заболевания кишечника и депрессивные состояния [7].

Согласно рекомендациям Европейской академии дерматовенерологии, мониторингирование энзимов печени и липидов осуществляют до начала лечения, через 1 мес, а затем каждые 3 мес, также показана программа по предупреждению

беременности. Кроме того, не следует применять лазеротерапию, пилинги как минимум 6 мес после окончания лечения [2].

С целью компенсации хейлита, ретиноидного дерматита при сопутствующей терапии системным изотретиноином возможно применение крема Перфэктоин. Он представляет собой новый класс продуктов для длительного увлажнения кожи. В его основе — натуральный компонент эктоин, который обладает способностью к удержанию воды, формируя своеобразную водную мантию «эктоин-гидрокомплекс». Эктоин был выделен шведскими учеными и в креме присутствует в максимально возможной на текущий момент концентрации — 7%. Эктоин-гидрокомплекс обеспечивает длительное и выраженное увлажнение кожи и препятствует ее контакту с аллергенами и раздражающими веществами из окружающей среды. Также показан защитный эффект от ультрафиолетового облучения, что важно при терапии изотретиноином.

Вместе с тем следует отметить, что изотретиноин плохо всасывается в кишечнике, поэтому рекомендовали его применять вместе с пищей. В связи с этим проводились исследования по увеличению биодоступности изотретиноина и был создан новый препарат изотретиноина, изготовленный по современной технологии Lidose — Акнекутан (производитель «СМБ Технолджи С.А.», Бельгия). Увеличение биодоступности в данном случае стало возможным благодаря дополнительным жировым компонентам, включенным в состав препарата Акнекутан (Гелюцир, СПАН), которые увеличивают растворенную часть изотретиноина, что приводит к увеличению его всасывания и в итоге повышает биодоступность изотретиноина на 20%. Это позволяет достичь эквивалентного

плазменного уровня действующего вещества в более низкой дозе. В исследованиях было установлено, что после однократного приема 8 мг Акнекутана плазменный уровень действующего вещества аналогичен таковому для 10 мг роаккутана. Соответственно, после однократного или повторного приема внутрь 16 мг Акнекутана плазменный уровень препарата аналогичен приему 20 мг роаккутана.

Рекомендованный диапазон суточных доз для изотретиноина Lidose (Акнекутан) составляет 0,4–0,8 мг/кг, рекомендованный диапазон курсовых доз 100–120 мг/кг. Технология Lidose (Акнекутан) позволяет также снизить зависимость усвояемости изотретиноина от приема пищи. Это обеспечивает большую эффективность и надежность лечения за счет снижения вероятности изменения концентрации изотретиноина из-за низкой приверженности пациентов рекомендациям по приему препарата с пищей.

На кафедре кожных и венерических болезней ВМедА им. С. М. Кирова проводилось исследование, целью которого было изучение безопасности и клинической эффективности препарата Акнекутан в лечении больных акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Под наблюдением находились 56 пациентов в возрасте от 15 до 29 лет (средний возраст 17,5±2,6 года) с акне среднетяжелой и тяжелой степени. Из них юношей было 32 (57,1%), девушек — 24 (42,9%). У всех больных высыпания носили распространенный характер, локализуясь на коже лица, верхней части груди и спины. Тяжелая форма заболевания наблюдалась у 18 (32%) больных, среднетяжелая степень — у 38 (68%). Пациенты с тяжелой формой акне получали высокие суточные дозы Акнекутана (0,6–0,8 мг/кг/сут), со среднетяжелой степенью тяжести — средние

суточные дозы (0,4–0,6 мг/кг/сут). Все больные принимали Акнекутан до достижения курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг. Длительность терапии варьировала от 5 до 7 мес (в среднем 6,3±0,6 мес). Оценка эффективности лечения Акнекутаном осуществлялась через 30±2, 90±3 и 150±3 дня путем подсчета воспалительных и невоспалительных элементов на коже лица. Всем пациентам до лечения и через 1, 3 и 5 мес после начала терапии Акнекутаном проводились исследования биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, триглицеридов, холестерина, щелочной фосфатазы, глюкозы и креатинина), общеклинический анализ крови и мочи.

Уменьшение количества открытых и закрытых комедонов составило за первый месяц — 38,6 и 18,4%, за 3 месяца — 51,3 и 29,5%, за 5 месяцев — 79,7 и 65%, соответственно. Разрешение воспалительных элементов сыпи (папулы, пустулы, узлы) за первый месяц отмечалось — в 29,3, 28,2 и 53,0%, за 3 месяца — в 77,0, 74,2 и 87,5%, за 5 месяцев — в 95,0, 100 и 100% случаев, соответственно.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Из побочных эффектов, развившихся на фоне приема Акнекутана, наиболее часто встречались симптомы хейлита — у 72% пациентов, сухость кожи лица (т. н. ретиноидный дерматит) — у 34%, сухость слизистой оболочки носа — у 21%, сухость конъюнктивы глаз — у 9% больных. Все побочные эффекты Акнекутана были дозозависимы, корректировались снижением суточной дозы препарата и успешно нивелировались симптоматической терапией. При анализе биохимических показателей крови у 6 (11%) пациентов было выявлено повышение уровней холестерина и триглицеридов на 12 и 16%, соответственно, у 4 (7%) пациентов отмечалось транзиторное увеличение уровня транс-

аминаз. Специальная коррекция данных изменений не проводилась. В общеклиническом анализе крови и мочи отклонений выявлено не было.

Полученные клинические результаты применения препарата показали высокий уровень его безопасности и переносимости.

По данным А. Бакулева и соавт., различные (высокие и малые) терапевтические дозы системного изотретиноина были одинаково эффективными в лечении пациентов с тяжелыми формами акне. Ключевое значение с точки зрения эффективности имела продолжительность курса терапии у больных с учетом курсовой кумулятивной дозы данного лекарственного препарата. Использование стандартных высоких доз системного изотретиноина на основе Lidose позволило добиться стойкого положительного результата в сроки лечения до 26 нед. У пациентов, применявших более низкие дозы данного лекарственного средства, сходный стойкий терапевтический эффект наблюдался в более поздние сроки (36–52-я неделя терапии). Длительное применение малых доз си-

стемного изотретиноина на основе системы Lidose у наблюдавшихся пациентов сопровождалось сходными, однако менее выраженными нежелательными эффектами проводимой терапии, зарегистрированными в инструкции по применению препарата, в сравнении с больными, лечившимися по схеме с использованием стандартно высоких доз данного лекарственного препарата [8].

Исследования в 2013 году показали, что форма изотретиноина LIDOSE биоэквивалентна оригинальной форме при приеме пищи в отношении фармакологического профиля, но обеспечивает в 2 раза больше усвоение изотретиноина при фиксировании после ночного голодания [9].

Исследования последних нескольких лет констатируют неослабевающий интерес к препарату, о чем свидетельствуют новые рекомендации по повышению его эффективности. В частности, Н. Gollnik и соавт. считают, что необходимо раннее назначение изотретиноина при наличии как минимум двух пунктов: указание на акне при сборе семейного анамнеза,

Исследования последних нескольких лет констатируют неослабевающий интерес к препарату, о чем свидетельствуют новые рекомендации по повышению его эффективности

начало заболевания в раннем возрасте, гиперсеборея, локализация на туловище, развитие рубцов, психоэмоциональная лабильность, поздние акне [3].

Для уменьшения потенциальных побочных эффектов при общей терапии изотретиноином Н. Gollnik и соавт. рекомендуют мыть лицо 1 р/д мягкими очищающими средствами без мыла. При сухости кожи назначать увлажняющие средства 2–3 р/д. Показаны фотозащитные препараты с SPF 25–50 для минимизации риска развития гиперпигментных пятен и морщин, а также антигистаминные средства. Появились сведения о сочетании использования изотретиноина с дезлоратадином, при этом показан более быстрый противовоспалительный эффект и оптимальная переносимость по сравнению с монотерапией изотретиноином. Основанием для такого сочетания был тот факт, что тучные клетки активно участвуют в воспалительной реакции при акне [10].

Кроме того, при плохой реакции на лечение следует учитывать следующие факторы: стрессы и диету, *Malassezia furfur*, G-бактерии, комедогенные средства по уходу за кожей, эндокринные расстройства [3]. По последним данным D.Thiboutot и соавт., терапия изотретиноином должна проводиться до полного или почти полного очищения кожи [11].

Из последних работ по оценке нежелательных явлений при лечении изотретиноином заслуживают внимания данные Brzezinski и соавт., в течение 5 лет наблюдавших 3 525 больных среднетяжелыми формами акне в возрасте от 13 до 35 лет. Хейлит наблюдали у 100% больных, ксероз — у 95%, эритему лица — у 66%, психоэмоциональные нарушения — у 25%, поражения глаз — у 9%, повышение уровня триглицеридов — у 3%, печеночных ферментов — у 2%. Отмена была у 5 больных (0,14%) по

причинам, не связанным с изотретиноином: попытка суицида, страхи, обострение псориаза, алопеция, Herpes zoster [12].

Данные о рецидивах заболевания весьма противоречивы. Так, Н. Gollnik и соавт. сообщают о 25–30% случаев рецидивов после 1-го курса терапии [3], в то время как по данным Р. Brzezinski и соавт. — всего лишь 1,67% [12]. J. Tan считает, что вероятность рецидива заболевания при применении низких доз значительно возрастает, и это требует более продолжительного курса лечения, чем при использовании стандартных схем [13]. Согласно руководству ААД, рецидивы реже встречаются при кумулятивной дозе свыше 120 мг/кг, чем при дозе менее 120 мг/кг, оптимальными дозами при тяжелых формах являются 120–150 мг/кг, а при дозе 220 мг/кг рецидивов еще меньше [7]. Последние исследования показали, что дозы изотретиноина свыше 200 мг более эффективны в отношении рецидивов [14].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время изотретиноин остается самым эффективным средством в терапии среднетяжелых форм акне.

Литература

1. Strauss J. Introduction // J Am Acad Dermatol. 1982. No. 6. P. 573–575.
2. Nast A., Dreno B., Bettoli V., et al. European Evidence-based (S3). Guideline for the Treatment of Acne. Update 2016 // JEADV. 2016. No. 30. P. 1261–1268.
3. Gollnick H., Abanmi A., Al-Enezi M., et al. Managing acne in the middle east: consensus recommendation // JEADV. 2017. No. 31 (Suppl 7). P. 4–35.
4. Karlsson T., Vahlquist A., Kedishvili N., Törmä H. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? // Biochem Biophys Res Comm. 2003. No. 303 (1). P. 273–278.
5. Papaconstantinou E., Aletras A.J., Glass E., et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin // J Invest Dermatol. 2005. No. 125 (4). P. 673–84.
6. Lee J.W., Yoo K.H., Park K.Y., et al.

Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study // Br J Dermatol. 2011. No. 164. P. 1369–75.

7. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J Am Acad Dermatol. 2016. No. 74 (5). P. 945–73.
8. Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Платонова А.Н., Игонина И.А. Длительная терапия тяжелых акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина // Вестн. дерматол. 2014. № 1. С. 81–88.
9. Webster G., Leyden J., Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation: a randomised, 4-treatment, crossover study // J. 2013.05.036.
10. Lee H.E., Chang I.K., Lee Y., et al. Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. No. 28 (12). P. 1654–60.
11. Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A., et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the global Alliance to Improve Outcomes in Acne // Am J Acad Dermatol. 2018. No. 78 (2). S. 1–23.
12. Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J., et al. Adverse effects of isotretinoin. Dermatologic therapy. 2017. DOI10.1111/dth.12483.
13. Tan J. Br. J Dermatol. 2014. No. 171. P. 1508–1516.
14. Zeitany A. High-dose isotretinoin has lower impact on wallets // J Am Acad Dermatol. 2016. No. 74. P. 175–176.



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, jadrان@jgl.ru.

www.jgl.ru

*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1: 1–29.
**Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.
*** Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

МЕТОТРЕКСАТ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Метотрексат применяется в лечении псориаза с 1972 года. При этом часть дерматовенерологов необоснованно редко назначает препарат больным псориазом, которые нуждаются в системной терапии. Недостаточно освещенной остается информация о кардиопротективном эффекте метотрексата и его положительном влиянии на продолжительность жизни больных. В ряде систематических обзоров и ретроспективных исследований убедительно доказана эффективность длительной терапии метотрексатом

Псориаз — иммуновоспалительное заболевание, характерными особенностями которого являются гиперпролиферация кератиноцитов, нарушение их дифференцировки, воспалительная инфильтрация и неоангиогенез в коже. Данный дерматоз имеет хроническое течение и в настоящее время рассматривается в одном ряду с такими патологиями, как ревматоидный артрит и неспецифические воспалительные заболевания кишечника, как с точки зрения неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов, так и в связи с необходимостью длительного контроля над его течением, препятствования развитию и прогрессированию псориатического артрита, а также сопутствующих коморбидных состояний, патогенетически взаимосвязанных с псориазом [1, 2, 3]. В терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в настоящее время применяются как широко известные терапевтические методы и средства, в том числе фототерапия (фотохимиотерапия, узкополосная средневолновая УФ-терапия, эксимерный свет), метотрексат, циклоспорин А, ароматические ретиноиды (ацитретин), так и инновационные современные лекарства, к



*Самцов
Алексей
Викторович*

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, главный дерматовенеролог Министерства обороны РФ, вице-президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, почетный доктор ВМедА, Санкт-Петербург



*Хайрутдинов
Владислав
Ринатович*

д. м. н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

которым относятся таргетные синтетические базисные препараты, именуемые также селективными ингибиторами сигнальных путей (апемиласт, тофацитиниб) и генно-инженерные биологические препараты (ремикейд, адалимумаб, этанерцепт, иксекизумаб, устекинумаб) [1, 4, 5].

В современных условиях возрастающего применения дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов исследователям удалось уточнить ряд новых иммунопатогенетических особенностей псориаза и посмотреть на использование традиционных медикаментозных препаратов, в частности метотрексата, совершенно с другой стороны.

Метотрексат применяется для лечения больных псориазом с 1972 года. За это время специалисты накопили огромный опыт его применения в условиях реальной клинической практики, что позволило метотрексату стать терапевтическим средством первой линии в лечении пациентов с псориазом и своего рода эталоном, с которым принято сравнивать эффективность и безопасность новых терапевтических средств/методов. Препарат демонстрирует высокую терапевтическую эффективность не только при вульгарной форме псориаза, но и при таких сложных, с точки зрения терапии больных, формах дерматоза, как псориазная эритродермия и в некоторых случаях генерализованный пустулезный псориаз. Также несомненное достоинство метотрексата — в его способности оказывать терапевтическое действие в отношении клинических проявлений псориазного артрита, которым страдает примерно 1/3 больных псориазом [6, 7, 8].

Метотрексат (Метортрит Ромфарм), применяемый в лечении псориаза в дозе 15–25 мг/неделю, оказывает в большей степени противовоспа-

лительный, чем цитостатический эффект.

Препарат Метортрит Ромфарм имеет большое количество дозировок, в том числе дробных:

- / 7,5 мг (0,75 мл)
- / 10 мг (1 мл)
- / 12,5 мг (1,25 мл)
- / 15 мг (1,5 мл)
- / 17,5 мг (1,75 мл)
- / 20 мг (2 мл)
- / 22,5 мг (2,25 мл)
- / 25 мг (2,5 мл)
- / 27,5 мг (2,75 мл)
- / 30 мг (3 мл).

Преимущество дробных дозировок в том, что это позволяет гибко подходить к подбору терапии: индивидуальное дозирование для конкретного пациента, плавный переход на более высокие дозы или плавное снижение.

Терапевтическая эффективность метотрексата при следующих клинических формах:

- / бляшечный псориаз — PASI 50/75/90 — 65%/55%/20%;
- / псориазный артрит — ACR20/50/75 — 60%/35%/15%;
- / псориазная эритродермия — умеренный эффект;
- / пустулезный псориаз — малоэффективен.

Инъекционная форма метотрексата (Метортрит Ромфарм) предпочтительнее — выше биодоступность препарата и терапевтическая эффективность, лучше переносимость.

Метотрексат является аналогом фолатов и относится к цитостатикам (группа антиметаболитов). Цитостатический эффект метотрексата реализуется за счет подавления обмена фолиевой кислоты. Инактивация фермента дигидрофолатредуктазы приводит к подавлению синтеза пуриновых нуклеотидов, остановке репликации ДНК и гибели клетки. Подобное антипролиферативное действие метотрексата развивается только при его высоких дозировках

(более 25 мг/нед), применяемых в терапии онкологических заболеваний. Для лечения псориаза и ряда ревматологических болезней используются небольшие дозы препарата (от 7,5 до 25 мг/нед). При этом достигается не цитостатический, а противовоспалительный эффект метотрексата, связанный с ингибированием фермента AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide — 5-аминоимидазол-4-карбоксиамида рибонуклеотид трансформилаза) и накоплением внутриклеточного аденозина, подавляющего воспаление [9].

Метотрексат способен восстанавливать супрессорную функцию Т-регуляторных лимфоцитов путем снижения метилирования ДНК и усиления экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 [10]. Кроме того, противовоспалительный эффект метотрексата связан с ингибированием Janus-ассоциированных киназ (JAK), осуществляющих передачу сигналов в ядро при связывании цитокинов с рецепторами на поверхности клетки. Внутриклеточный JAK-зависимый сигнальный путь играет ключевую роль в регуляции иммунного воспаления. Подавление активности JAK приводит к уменьшению продукции ряда провоспалительных медиаторов — IL1, IL2, IL6, IL8, IL17A, IL21, IL22, IFN γ TNF γ [11, 12].

Среди системных небиологических препаратов метотрексат назначается чаще других (циклоспорина и ацитретина). В повседневной клинической практике существует большое разнообразие режимов его дозирования. Систематизируя данные рандомизированных клинических исследований, можно определить общие рекомендации по назначению метотрексата [13]:

- / тестовая доза — 5,0–7,5 мг/нед, однократно применяют при назначении препарата впервые пожилым пациентам при нарушении функции почек. Проводится

для выявления предрасположенности к токсическим эффектам (например, миелосупрессии), которые обычно развиваются в течение 7–10 дней;

- / стартовая доза — 10–15 мг/нед. При использовании стартовой дозы метотрексата 10 мг/нед отмена терапии в связи с развитием нежелательных явлений в первый месяц лечения отмечалась всего у 4% больных [14];
- / режим дозирования — препарат применяют 1 раз в неделю. Нет убедительных доказательств о более высокой эффективности или меньшей частоте развития нежелательных явлений при других режимах введения (36-часовая схема, ежедневный прием малых доз);
- / коррекцию дозы необходимо производить индивидуально с учетом клинического ответа. При недостаточном эффекте через 4–8 недель разовую дозу метотрексата увеличивают на 5 мг/нед. В случае достижения целевого результата допускается снижение разовой дозы препарата на 5 мг/нед. При отсутствии терапевтического ответа на 12–24 неделе дальнейшее увеличение дозы препарата нецелесообразно [15];
- / максимальная доза составляет 22,5–30 мг/нед. Отмечено, что увеличение дозы метотрексата с 20 до 25 мг/нед не приводило к заметному терапевтическому ответу. Учитывая, что в клинические исследования производится отбор пациентов с менее тяжелой сопутствующей патологией, чем у больных в повседневной практике, рекомендуется ограничиться максимальной разовой дозой 25 мг/нед;
- / применение фолиевой кислоты через 24–48 часов после введения метотрексата снижает риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного

тракта, повышения ферментов печени или отмены препарата по любой причине. Данные о негативном влиянии фолиевой кислоты на эффективность метотрексата остаются противоречивыми [16].

Терапевтическая эффективность метотрексата при лечении бляшечного псориаза в дозе 15 мг в неделю весьма убедительна [17–19]:

- / через 16 недель PASI75 достигли 27,2–60,0%, PASI90 — 19,1–40,0% пациентов;
- / на 24 неделе улучшение PASI75 наблюдалось у 33,3–44,7% больных;
- / на 36 неделе PASI75 достигли 40,0–50,0% пациентов;
- / через 1 год терапии доля пациентов, достигших PASI75, составила 53–59%.

Метотрексат эффективен в терапии псориазного артрита [20, 21]:

- / через 12 недель ACR20/50/70 достигли 27,1–46,3%/18,4–19,0%/4,1–10,4% больных, соответственно; минимальная активность заболевания отмечалась у 22,4% пациентов;
- / к 16 неделе ответ ACR20/50/70 наблюдался у 66,7%/39,6%/18,8%

больных, соответственно; минимальной активности заболевания достигли 24,1% пациентов.

«Выживаемость» терапии (постоянство приема определенного препарата), по данным Davila-Seijo, et al. (2016), проанализировавшим британский регистр больных псориазом BIOBADADERM, среди системных небиологических препаратов наиболее высокая у метотрексата — 50,3% (95% CI 46,3%–54,2%), ацитретина — 42,3% (95% CI 36,9%–47,6%), циклоспорина — 23,3% (95% CI 19,0%–27,8%). Анализ 5-летнего периода наблюдения показал, что прекращение приема метотрексата, ацитретина и циклоспорина вследствие неэффективности терапии отмечалось у 30%, 34% и 26% пациентов, соответственно; в связи с развитием нежелательных явлений — у 17%, 14% и 18%, соответственно [22]. По данным других исследователей, отмена метотрексата по причине нежелательных явлений зарегистрирована у 22% больных, неэффективности лечения — у 33% пациентов [19, 23, 24].

Применяемая в настоящее время тактика ведения больных, получа-

Среди системных небиологических препаратов метотрексат назначается чаще других (циклоспорина и ацитретина). В повседневной клинической практике существует большое разнообразие режимов его дозирования

Долгосрочное подкожное введение препарата Метортрит позволяет добиться большего терапевтического ответа со стороны пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, чем пероральное применение аналогов, что сопровождается уменьшением неблагоприятного влияния дерматоза на качество жизни больных

ющих метотрексат, — ограничение максимальной дозы, комбинация с фолиевой кислотой, предварительный скрининг и лабораторный мониторинг — позволила снизить частоту случаев стойкого повышения уровня печеночных ферментов в 2 и более раз выше верхней границы нормы до 1% всех пациентов [12, 25]. С целью снижения вероятности накопления метотрексата и частоты развития нежелательных явлений рекомендуется избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, диклофенак, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота и др.) за 12–36 часов до и спустя сутки после его введения [22]. Абсорбция метотрексата снижается при приеме пероральных форм, поэтому для повышения биодоступности препарата рекомендуется использовать инъекционную форму (подкожное введение). Значительная часть метотрексата в неизменном виде экскретирует-

ся почками. У пациентов с почечной недостаточностью выведение препарата замедляется, что может сопровождаться угнетением кроветворной функции костного мозга и развитием панцитопении. Метотрексат противопоказан при беременности (относится к категории D) [26]. Фибротические изменения печени у больных псориазом встречаются чаще, чем в общей популяции. Распространенность фиброза печени у больных псориазом тяжелой степени (14,1%) в 7 раз выше данного показателя среди населения (2%). Формированию фиброза печени у больных псориазом способствуют коморбидные заболевания — абдоминальное ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность. Влияние метотрексата на развитие фиброза печени остается неясным [27]. По результатам систематического обзора, выполненного Montaudié H. и соавт. (2014), распространенность

тяжелого фиброза печени (степень III A по шкале Roenigk) среди больных псориазом, получающих метотрексат, составляет около 5% [28]. Риск формирования фиброза печени повышается [27, 28]:
/ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — в 7,7 раза;
/ при абдоминальном ожирении — в 2,4 раза;
/ при наличии хронического вирусного гепатита В или С — в 5,6 раза, алкогольной дистрофии печени — в 1,7 раза.

Значительная часть дерматонерологов имеет необоснованные представления о чрезмерно высокой гепатотоксичности метотрексата, в связи с чем препарат редко назначается больным псориазом, нуждающимся в системной терапии. Недостаточно освещенной остается информация о кардиопротективном эффекте метотрексата и его положительном влиянии на продолжительность жизни больных. В ряде систематических обзоров и ретроспективных исследований убедительно доказано, что длительная терапия метотрексатом приводит к снижению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярной летальности. Препарат обладает не только противовоспалительным эффектом и замедляет изменения сосудов в процессе атерогенеза, но и снижает повреждение эндотелиальных клеток, оказывая цитопротективное действие посредством активации аденозинмонофосфат киназы (АМФК). В эндотелиоцитах АМФК предотвращает апоптоз и уменьшает разрушительное действие окисленных липопротеинов на клетки. Метотрексат тормозит развитие атеросклеротического процесса в сосудах также за счет уменьшения поглощения холестерина пенистыми клетками [12, 29]. Таким образом, долгосрочное подкожное введение препарата Метор-

тит Ромфарм позволяет добиться большего терапевтического ответа со стороны пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, чем пероральное применение аналогов, что сопровождается уменьшением неблагоприятного влияния дерматоза на качество жизни больных.

Литература

- Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics / / J Am Acad Dermatol. 2008. No. 58. P. 851-64.
- Augustin M., Reich K., Glaeske G., et al. M. Comorbidity and agerelated prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany / / Acta Derm Venereol. 2010. No. 90. P. 147-51.
- Gladman D.D., Antoni C., Mease P., et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / / Ann Rheum Dis. 2005. No. 64 Suppl 2: ii14–7.
- Baker C., Mack A., Cooper A., et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: an Australian consensus / / Australas J Dermatol. 2013 May. No. 54 (2). P. 148-54.
- Thaçi D. Long-term data in the treatment of psoriasis / / Br J Dermatol. 2008 Aug. No. 159 (Suppl 2). P. 18-24.
- Montaudié H., Sbidian E., Paul C., et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity / / J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May. No. 25 (Suppl 2). P. 12-8.
- Dogra S., Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future / / Clin Exp Dermatol. 2013 Aug. No. 38 (6). P. 573-88. Yélamos O., Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis / / Expert Rev Clin Immunol. 2015 May. No. 11 (5). P. 553-63.
- Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus / / Arch Dermatol Res. 2011 Jan. No. 303 (1). P. 1-10.
- Hasko G., Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine / / Frontiers Immunol. 2013. No. 4. P. 85.
- Cribbs A.P., Kennedy A., Penn H., et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis / / Arthritis Rheum. 2015. No. 67. P. 1182-92.
- Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors / / Clin Cancer Res. 2014. No. 20. P. 2051-9.
- Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи / / Научно-практическая

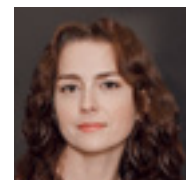
- ревматология. 2015. № 53 (4). С. 76-88.
- Menting S.P., Dekker P.M., Limpens J., et al. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation / / Acta Derm Venereol. 2016 Jan. No. 96 (1). P. 23-8.
- Barker J., Hoffmann M., Wozel G., Ortonne J.P., Zheng H., van Hoogstraten H., et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1) / / Br J Dermatol. 2011. No. 165. P. 1109-1117.
- Kalb R.E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference / / J Am Acad Dermatol. 2009. 60824-60837.
- Shea B., Swinden M.V., Tanjong G.E., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / / Cochrane Database Syst Rev. 2013. No. 5: CD000951.
- Barker J., Hoffmann M., Wozel G., et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1) / / British Journal of Dermatology. 2011. No. 165 (5). P. 1109-1117.
- Prussick R., Unnebrink K., Valdecantos W.C. Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis / / J Drugs Dermatol. 2015 Aug. No. 14 (8). P. 864-8.
- Cabello Zurita C., Grau Perez M., Hernandez Fernandez C.P., et al. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients / / Journal of Dermatological Treatment. 2017. No. 28 (5). P. 401-405.
- Baranauskaite A., Raffayová H., Kungurov N.V., et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study / / Ann Rheum Dis. 2012 Apr. No. 71 (4). P. 541-8.
- Coates L.C., Helliwell P.S. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study / / J Rheumatol. 2016 Feb. No. 43 (2). P. 356-61.
- Davila-Seijo P., Dauden E., Carretero G., et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis / / Journal of the European academy of dermatology and venereology: JEADV. 2016. No. 30 (11). P. 1942-1950.
- Arnold T., Schaarschmidt M.–L., Herr R., Fischer J.E., Goerdts S., Peitsch W.K. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis / / JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016. No. 14 (11). P. 1089-1099.

- Reich K., Thaci D., Mrowietz U., Kamps A., Neureither M., Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis — a retrospective study (FUTURE) / / J. 2009. No 7 (7). P. 603-611.
- Curtis J.R., Beukelman T., Onofrei A., et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide / / Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 43-7.
- Rademaker M., Gupta M., Andrews M., et al. The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australasian setting / / Australas J Dermatol. 2017 Aug. No. 58 (3). P. 166-170.
- Maybury C.M., Porter H.F., Kloczko E., et al. Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients With Severe Psoriasis / / JAMA Dermatology. JAMA Dermatol. 2019 Jun 5. No. 155 (9). P. 1028-1032.
- Montaudié H., Sbidian E., Paul C., et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity / / J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 May. No. 25 Suppl 2. P. 12-8.
- Roubille C., Richer V., Startino T., et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis / / Ann Rheum Dis. 2015. No. 74. P. 480-9.



ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ КОЖИ ЛИЦА И ШЕИ В ПРОЦЕССЕ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ Er:YAG/ND:YAG-ЛАЗЕРА

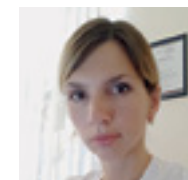
ВЫБОР МЕТОДА



Н. А. Шанина



А. В. Патрушев



И. Г. Курганская

ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: возрастные изменения кожи, лазерная терапия, Er:YAG/Nd:YAG-лазер, Fotona 4D, омоложение, высокочастотное ультразвуковое исследование, физиологические параметры кожи, влажность кожи, пигментация, рельеф кожи, гистологическое исследование

В настоящее время существенно расширяется спектр методов для оценки возрастных изменений кожи. Так, помимо гистологического исследования, которое не всегда возможно по этическим соображениям, применяются высокочастотное ультразвуковое сканирование, оптическая когерентная томография, лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, магнитно-резонансная томография, а также оценка физиологических параметров кожи.

Цель исследования — оценить возрастные изменения кожи лица и шеи до и после применения комбинированного эрбиевого и неодимового лазерного воздействия с использованием Er:YAG/Nd:YAG-лазера.

Причины старения кожи весьма многообразны и включают такие внешние и внутренние факторы, как солнечная радиация, курение, стресс и питание [1, 3, 5–7]. Старению кожи свойственны появление морщин, телеангиэктазий, снижение эластичности и нарушение пигментации, в основе которых лежат изменения в эпидермисе и дерме. Эпидермальные изменения включают истончение эпидермиса, гиперкератоз, тогда как изменения в дерме связаны с уменьшением количества эластических волокон и объема соединительной ткани за счет снижения синтеза гликозаминогликанов (ГАК) [8, 9].

Старение кожи препятствует стремлению людей к молодости [10]. Растущий спрос на процедуры по омоложению кожи популяризирует неинвазивные эстетические процедуры, которые все чаще становятся предметом внимания. При этом наряду с различными инъекционными процедурами и пилингами все большее значение приобретают лазерные технологии [11–15]. В настоящее время разработаны современные лазерные системы, которые могут обеспечить удовлетворительные косметические результаты при минимальном количестве побочных эффектов [16]. Перспективным направлением в этой области считается применение комбинированного эрбиевого и неодимового лазера (Er:YAG и Nd:YAG). Комплексное воздействие лазерного излучения используется для выполнения многоуровневых процедур, влияющих на все слои дермы. Такой комплекс мер направлен на изменение

структуры эпидермиса, реструктуризацию дермы и восстановление нейрогуморальной регуляции кожи лица и шеи [17]. Изменения кожи в процессе лазерного воздействия можно оценить с помощью как инвазивных, так и неинвазивных методов исследования. Применение инвазивных методов исследования дает возможность проведения анализа морфологической картины биоптата, измерения толщины эпидермиса, определения объемной плотности материала, оценки изменения кожи при помощи гистохимических методов. В то же время неинвазивные методы дают оценку таких показателей, как изменение количества морщин, диаметра пор, дисхромии, текстуры кожи, микрорельефа, поверхностного pH, влажности, жирности, толщины и структуры кожи. Активный интерес исследователей к неинвазивным методам обусловлен их доступностью, многократностью проведения на одном и том же участке кожи, информативностью и возможностью статистической обработки результатов [17, 18]. Самым простым и показательным при выполнении различных лечебных процедур, исследовательских работ и оценки динамики изменений до сих пор остается метод фотодокументирования. При фотофиксации необходимо применять правильное стандартное освещение кожи, использовать однородный фон, делать фасные и боковые снимки пациента. В настоящее время доступны и стандартизованные комплексы с программным обеспечением, которые позволяют делать цветные, ультрафиолетовые и кросс-поляризованные фотографии для автоматической оценки таких показателей, как количество морщин, диаметр пор, дисхромия, текстура кожи и др. Физиологические параметры кожи лица и шеи можно оценить с помощью многофункциональ-

ных аппаратов, например VISIA (США) и ARAMO SG (Южная Корея). Основными измеряемыми показателями являются: увлажненность (уровень гидратации рогового слоя); биомеханические свойства кожи (вязкоэластические свойства, упругость, прочность на разрыв); микрорельеф, цветовые характеристики (пигментация, эритема); поверхностный pH; трансэпидермальная потеря воды; жирность [19]. Из неинвазивных инструментальных методов на сегодняшний день наиболее современными и информативными в плане диагностики заболеваний кожи являются следующие: магнитно-резонансная томография (МРТ), высокочастотный ультразвук (ВУЗИ), оптическая когерентная томография (ОКТ) и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ). Они позволяют проводить оценку необходимых параметров непосредственно в режиме реального времени. В последнее десятилетие ВУЗИ стало широко использоваться в клинической дерматологии. Классическое исследование с частотой 7,5–10 МГц не применяется из-за

низкого качества получаемого изображения, но ультразвуковые системы с зондами от 15 МГц до 100 МГц могут дать необходимое разрешение. ВУЗИ является точным и объективным методом определения толщины и структуры кожи в любых анатомических зонах [20–24]. На кафедре кожных и венерических болезней была проведена работа по оценке возрастных изменений кожи лица и шеи в процессе лазерного воздействия с использованием современных инвазивных и неинвазивных методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 практически здоровых людей с признаками старения кожи лица и шеи. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено независимым локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии (№ 189 от 23.05.2017 г.). В исследовании приняли участие 9 мужчин и 71 женщина в возрасте от 32 до 66 лет. Всем пациентам проведено две процедуры комбинированного ла-

Неинвазивные методы дают оценку таких показателей, как изменение количества морщин, диаметра пор, дисхромии, текстуры кожи, микрорельефа, поверхностного pH, влажности, жирности, толщины и структуры кожи

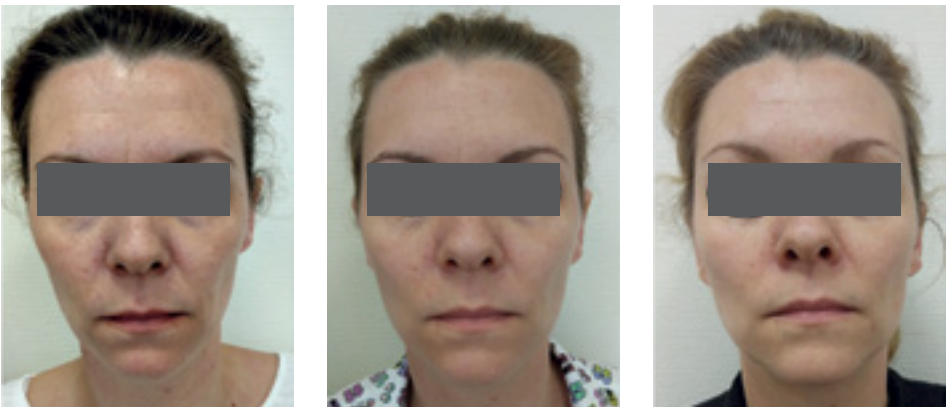


Рис. 1
Состояние кожи лица и шеи при контрольных осмотрах в процессе коррекции:
А — 0 неделя
В — 4 неделя
С — 8 неделя

зерного воздействия на системе Fotona SP Dynamis по методике Fotona 4D с интервалом 1 месяц. Выполнение контрольных обследований проводилось до и после (через 1 месяц) выполнения процедур коррекции. Контрольные обследования: фотографирование лица и подбородочной области, индекс оценки возрастных изменений кожи лица, измерение физиологических параметров, ВУЗИ кожи, гистологические методы исследования. Фотографирование. Фотографии всех пациентов сделаны фотоаппаратом Canon EOS 1200D на штативе в стандартных условиях при одинаковом освещении в 5 проекциях. Для оценки физиологического состояния кожи использовался неинвазивный метод исследования с помощью аппарата ARAMO SG с программным обеспечением SkinXPPRO. Определяли рельеф кожи, размер устьев сально-волосяного аппарата, ширину и глубину морщин. Высокочастотное ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате GE Voluson® E8 expert датчиком 11L-D/SM P с частотой 50 МГц, глубина сканирования до 4 см. ВУЗИ кожи лица и шеи выполнялось в нескольких зонах: надбровной области, скуловых дуг, носогубных складок, подбородочной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение метода фотофиксации до и после курса процедур позволило оценить видимые изменения кожи лица: уменьшение количества пигментных пятен, улучшение состояния мелких и глубоких морщин, снижение выраженности пор. Данные изменения отражены на рисунке 1. В результате коррекции у пациентов отмечалось повышение влажности кожи с 28,5% в начале исследования до 32% через 2 месяца. Медиана значений рельефа кожи уменьшилась с 37,5 до 29,5 условных единиц. Размер пор уменьшился с 48,5 до 38,5 условных единиц.

Медиана показателя пигментации уменьшилась с 54,5 до 30,5 условных единиц (рис. 2). Все изменения до и через 2 месяца после лазерного воздействия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Результаты ВУЗИ кожи пациентов до и после проведения курса процедур показали положительную динамику во всех исследованных зонах кожи лица и шеи. По результатам ВУЗИ зафиксировано увеличение общей толщины кожи и дермы в области скуловых дуг, носогубных складок, надбровной и подбородочной областях (см. рис. 3). Общая толщина кожи в области скуловых дуг возросла в

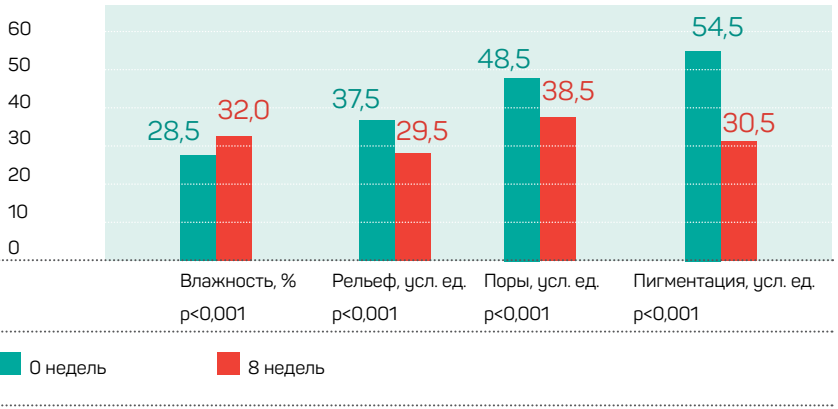
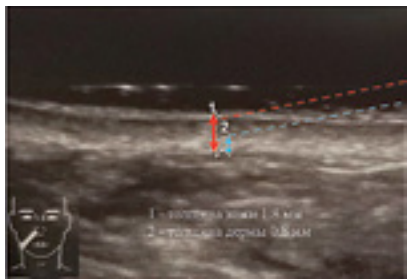
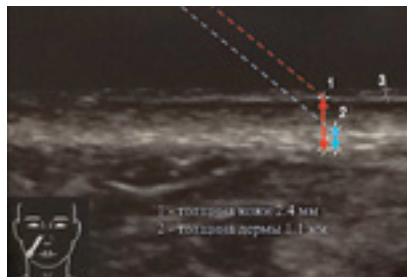


Рис. 2
Динамика физиологических показателей кожи лица в процессе коррекции

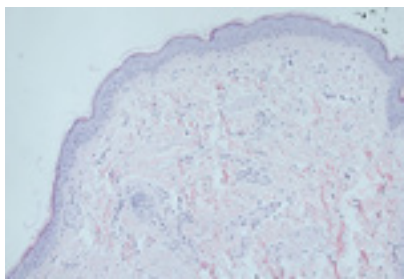


А

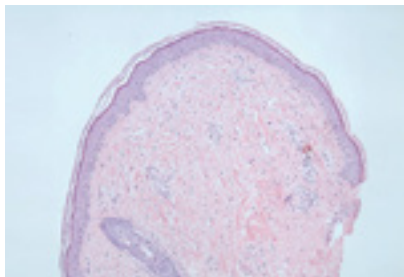


В

Рис. 3
Динамика показателей
высокочастотного ультразвукового
исследования (ВУЗИ) кожи лица:
А — до курса лазерной коррекции
В — после курса лазерной
коррекции

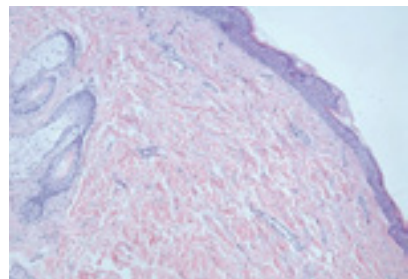


А

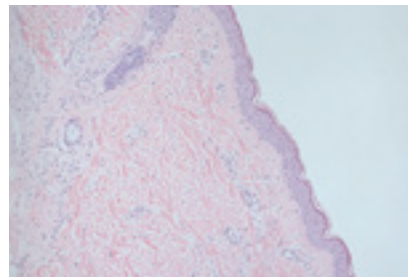


В

Рис. 4
Пациентка Д. до (А) и после
(В) процедуры: повышение
плотности соединительной ткани,
повышенная эозинофильность
соединительной ткани
(гематоксилин/эозин, увеличение
x100)

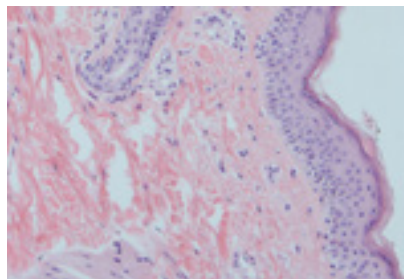


А

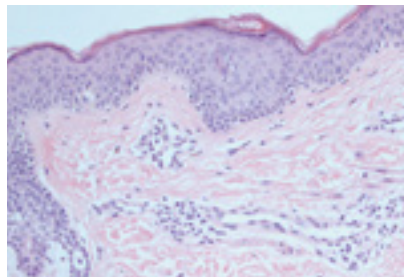


В

Рис. 5
Пациентка Л. до (А) и после
(В) процедуры: увеличение
количества фибробластов,
появление новых сосудов
(гематоксилин/эозин, увеличение
x100)



А



В

Рис. 6
Пациентка А. до (А) и после
(В) процедуры: повышение
клеточности эпителия
(гематоксилин/эозин, увеличение
x100)

На фоне коррекции происходила нормализация влажности кожи, а также улучшение по таким физиологическим параметрам, как рельеф, диаметр пор и пигментация. Оценка структуры кожи показала значимое увеличение толщины кожи преимущественно за счет дермы

среднем (среднее арифметическое процентного прироста справа и слева) на 7,7%, дермы — на 25,0%; в зоне носогубных складок увеличение толщины кожи составило 8,9%, дермы — 22,9%; в скуловых областях показатели оказались равны, соответственно, 13,2% и 27,3%, а в подбородочной области — 12,5% и 22,5%.

При использовании непараметрического критерия Вилкоксона при сравнении значений в группах до и после курса коррекции данные изменения оказались статистически значимыми. Значимых различий в толщине эпидермиса во всех исследованных зонах получено не было. Необходимо отметить, что не было зафиксировано значимого изменения толщины эпидермиса, что может свидетельствовать о недостаточной разрешающей способности выбранного частотного режима сканирования. Для оценки

изменений эпидермиса необходимо использовать гистологический метод исследования.

Анализ гистологических параметров состояния кожи лица до и после коррекции показал следующие результаты. Во всех случаях до проведения процедуры отмечались явления атрофии разной степени выраженности, низкая клеточность. После применения метода отмечается увеличение количества и активности фибробластов, повышение плотности соединительной ткани. Выявлена высокая эозинофильность основного вещества соединительной ткани как проявление активизации работы фибробластов (рис. 4).

В препаратах после проведенных процедур отмечается появление новых сосудов как один из этапов неоангиогенеза, активированный в процессе альтерации тканей в ответ на воздействия лазером (рис. 5).

Реактивные изменения эпителия в ответ на неабляционное воздействие лазера проявляются в повышении клеточности эпителиального пласта (рис. 6).

Осложнений (гиперпигментации, эритемы, рубцеваний, герпеса) у обоих пациентов не выявлено.

Результаты использования комбинированного Er:YAG/Nd:YAG-лазера показали высокую эффективность лазерной коррекции возрастных изменений кожи лица. Внедрение современных методов в практику работы дерматологических клиник позволяет совершенствовать навыки медицинского персонала по использованию лазерных технологий.

ВЫВОДЫ

На фоне коррекции происходила нормализация влажности кожи, а также улучшение по таким физиологическим параметрам, как рельеф, диаметр пор и пигментация. Оценка структуры кожи в процессе лазерной коррекции с помощью высокочастотного ультразвукового исследования показала значимое увеличение толщины кожи преимущественно за счет дермы.

Гистологические изменения характеризовались увеличением толщины эпидермиса, количества и активности фибробластов, повышением плотности соединительной ткани.

Литература

1. Agache P.G., Monneur C., Leveque J.L., De Riga J. Mechanical properties and Young's modulus of human skin in vivo // Arch Dermatol Res. 1980. No. 269 (3). P. 221-232.
2. Пономаренко Г.Н., Спокойный Л.Б., Ключарева С.В. Высокоинтенсивные лазерные технологии в дерматокосметологии. 2012. С. 94.
3. Becker W.D. Measurement of Human Surface Sebum Levels /W.D. Becker [et al.] // Journal of Dermatological Science. 1998. Vol. 16. № 1. P. 214.
4. Шанина Н.А. Возможности коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи с помощью лазерных технологий (Н.А. Шанина, А.В. Патрушев, А.В. Самцов, В.Н. Плахов) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017. № 4. С. 59-62.

5. Krutmann J., Bouloc A., Sore G., Bernard B.A., Passeron T. The skin aging exposome // J Dermatol Sci. 2017. No. 85 (3). P. 152-161.
6. Rock K., Fischer J.W. Role of the extracellular matrix in extrinsic skin aging // Hautarzt. 2011. No. 62 (8). P. 591-597.
7. Rhie J.W., Shim J.S., Choi W.S. A pilot study of skin resurfacing using the 2,790-nm erbium: YSGG laser system // Arch Plast Surg. 2015. No. 42 (1). P. 52-58.
8. Been M.J., Mangat D.S. Laser and face peel procedures in non- Caucasians // Facial Plast Surg Clin North Am. 2014. No. 22 (3). P. 447-452.
9. Zachary C.B. Facial rejuvenation: 40th anniversary review // Semin Cutan Med Surg. 2016. No. 35 (6 Suppl). S. 122-124.
10. Becker W.D. Measurement of Human Surface Sebum Levels /W.D. Becker [et al.] // Journal of Dermatological Science. 1998. Vol. 16. № 1. P. 214.
11. Согомонян А.В. Фибробласты — основные клетки дермы // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008. № 5. С. 59-62.
12. Аравийская Е.Р. Руководство по дерматокосметологии (под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского). СПб: Фолиант. 2008. С. 110-291.
13. Schmid-Wendtner M.H., Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology // Arch Dermatol. 2005. No. 141. P. 217-24.
14. Serup J., Keiding J., Fullerton A., Gniadecka M., Gniadecki R. High-frequency ultrasound examination of skin: Introduction and guide. In: Serup J, Jemec GB, editors. In vivo examination of the skin: Handbook of non-invasive methods. Boca Raton, FL // CRC Press. 1995. P. 239-56.
15. Stojanović S., Poljacki M., Ros T. Diagnostic importance of ultrasound in dermatology // Med Pregl. 2002. No. 55. P. 392-6.

Псориаз Современный подход к терапии

Этиология псориаза полностью не установлена, но четко прослеживается влияние генетических факторов, выявлены ключевые механизмы, которые запускают заболевание и поддерживают его в активном прогрессирующем состоянии. Важный результат терапии больных псориазом — улучшение качества их жизни, при этом одной из целей лечения считается достижение состояния, при котором отсутствует влияние заболевания на качество жизни пациента

Псориаз — хронический дерматоз, характеризующийся усиленным ростом и нарушением развития эпидермоцитов, иммунными реакциями в коже с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Современное представление о патогенезе псориаза позволяет предположить связь заболевания с патологической активацией иммунной системы, что приводит к воспалительным процессам как непосредственно в коже, так и в организме пациента в целом. Важную роль в развитии псориаза играют провоспалительные цитокины — молекулы, передающие сигнал между клетками: интерлейкины (ИЛ) ИЛ-12, 23, интерферон-гамма (ИФН-γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22. В настоящее время ИЛ-17 рассматривается как ключевой высокоспецифичный цитокин, который непосредственно участвует в раз-

витии и хронизации псориаза. В отличие от мощного провоспалительного, но неспецифичного для кожи агента — ФНО-α или ИЛ-12 и 23, которые больше регулируют процессы иммунного ответа в коже, ИЛ-17 непосредственно оказывает стимулирующее влияние на кератиноциты, вызывая все основные проявления псориаза. Современные представления о псориазе позволяют говорить, что это не только заболевание кожи. У трети пациентов с данной патологией развивается псориазический артрит, с различной частотой выявляются такие коморбидные состояния, как болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и ожирение, которые генетически связаны с псориазом и являются результатом системного иммунного воспалительного процесса в организме пациента. При тяжелом псориазе в сравнении с общей популяцией на 50% возрастает риск летального исхода от различных коморбидных состояний (сердеч-

но-сосудистые, неопластические и др.), на 5 лет снижается общая продолжительность жизни. Сегодня наиболее часто как цель терапии псориаза определяют достижение 75% улучшения состояния пациента по индексу PASI (PASI75), если улучшение оказалось менее чем 50% (не достигнут ответ PASI50) — фиксируется неудача проводимой терапии. С появлением новых препаратов для терапии псориаза все чаще звучат предложения рассматривать в качестве цели терапии псориаза достижение 90% и даже 100% улучшения состояния пациентов (PASI90 и PASI100, соответственно), что трактуется как почти чистая и чистая кожа. Достижение полного очищения кожи (PASI100) позволяет большинству пациентов (80%) говорить о том, что псориаз не оказывает влияния на качество их жизни. Консервативный подход в терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом предлагает начинать терапию с применения фототерапии или системных имму-

носупрессоров, которые включают такие давно применяемые в медицине препараты, как метотрексат и циклоспорин, а также ацитретин. Лишь при неэффективности перечисленных методов возможен переход к биологическим препаратам. Согласно такому подходу, пациент получает доступ к наиболее эффективной и зачастую обладающей лучшим профилем переносимости биологической терапии лишь по прошествии длительного времени. Опубликованный в 2018 году субанализ российской выборки международного исследования по лечению пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом ATLAS показал, что в РФ биологическую терапию получает лишь 2% пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, при этом только топическими препаратами, которые не должны использоваться в качестве основной терапии при таком тяжелом псориазе, лечится 60% больных. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы для применения у пациентов с псориазом биологические препараты следующих групп: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО), ингибиторы интерлейкина-12/23 (и-ИЛ-12/23), ингибиторы интерлейкина-17 (и-ИЛ-17), а также и-ИЛ-23. Первая, наиболее многочисленная и давно применяемая, группа и-ФНО представлена инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом и цертолизумабом пэгол. Группа и-ИЛ-12/23 включает всего один препарат — устекинумаб. Появившуюся относительно недавно группу и-ИЛ-17 несколько лет в РФ представлял только препарат секукинумаб, но за последние полгода в арсенале российских дерматологов появилось еще 2 генно-инженерных биологических препарата, блокирующих ИЛ-17: иксекизумаб и нетакимаб. Примечательно, что нетакимаб — оригинальный российский препарат.

Нетакимаб — оригинальное моноклональное антитело к ИЛ-17, обладающее высокой прочностью связи с мишенью ИЛ-17, модификациями в структуре молекулы, которые улучшают профиль безопасности препарата, увеличивают время его активного действия и снижают иммуногенность. Последние данные по эффективности нетакимаба в терапии пациентов с псориазом получены в клиническом исследовании III фазы BCD-085-7/PLANETA. Нетакимаб уже к 12-й неделе терапии продемонстрировал следующие результаты: достижение ответа по индексам PASI75 (улучшение на 75% по сравнению с исходным состоянием) и PASI100 (полное очищение кожи), sPGA0/1 (чистая или почти чистая кожа) у 83%, 34% и 80% пациентов, при этом ответ в группе плацебо составил 0%, 0% и 2%, соответственно (достоверные различия, $p < 0,0001$ по всем показателям). Важный результат терапии больных псориазом — улучшение качества жизни пациентов, определяемое по индексу DLQI, при этом одной из целей лечения считается достижение состояния, при котором отсутствует влияние заболевания на качество жизни пациента (DLQI=0-1). К 12-й неделе терапии 60% пациентов, получавших нетакимаб в зарегистрированном режиме дозирования, достигли показателя DLQI=0-1. Среди пациентов, у которых наблюдалось полное очищение кожи на фоне приема нетакимаба, 77% отметили, что псориаз не влияет на их качество жизни. Применение нетакимаба характеризовалось хорошей переносимостью и продемонстрировало благоприятный профиль безопасности по спектру нежелательных явлений (НЯ), достоверно не отличающийся от применения плацебо. На протяжении исследуемого периода хотя бы одно нежелательное явление

было зарегистрировано у 17% пациентов, получавших нетакимаб в любом режиме дозирования, и у 18% пациентов, получавших плацебо ($p=0,97$). Случаев отмены лечения по причине НЯ в исследовании не было. Псориаз — не только широко распространенный дерматоз, но и хроническое системное иммуновоспалительное заболевание, при среднетяжелом и тяжелом течении способное за счет системного воспаления, системных проявлений и коморбидных состояний существенно влиять не только на качество жизни пациентов, но и повышать риск соматических заболеваний, деструктивных изменений в суставах. Нетакимаб позволяет проводить высокоспецифичную длительную и относительно безопасную терапию пациентов с вульгарным псориазом. Производство субстанций и готовых лекарственных форм препарата нетакимаб осуществляется на площадках BIOCAD в Санкт-Петербурге и Московской области. Биотехнологическая компания BIOCAD имеет заключение о соответствии требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), а также требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP). Заключение GMP подтверждает качество производства химических и биологических субстанций, в том числе моноклональных антител, и соответствие международным стандартам. Стандарт GLP подчеркивает, что компания обладает современным оборудованием, оснащена новейшими аналитическими системами и технологиями.

Материал предоставлен компанией BIOCAD.





Конференция «Нерешенные вопросы неврологии» 26 декабря 2020 года

inmeda.info

КЛИНИКА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. А. Я. КОЖЕВНИКОВА
Москва, ул. Россолимо, д. 11, с. 1. Учебный центр АНО «Академия Интервенционной Медицины», 1-й Тружеников пер., д. 14, к. 1



2020/ НОЯБРЬ — ДЕКАБРЬ

АКАДЕМИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Ноябрь	
01	Практикум «Кратковременные психологические интервенции: Гипноз, КПТ, Майндфулнесс»
05	9 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в спине и тазовой боли»
07	Нейроанатомическая ассамблея «Тазовая боль — междисциплинарная проблема»
12	10 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения кокцигодинии»
19	11 дискуссионный клуб «Типичные ошибки лечения неврологических осложнений сахарного диабета»
21	Практический мастер-курс «Клиническое тейпирование: базовый уровень»
22	Практический мастер-курс «Интервенционные методы лечения боли»
23	Практический мастер-курс «Клиническое тейпирование: продвинутый уровень»
24	Вебинар «Скелетно-мышечные и неврогенные болевые синдромы у пациентов с сахарным диабетом»
26	12 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в бедре»
Декабрь	
01	Вебинар «Лечение головной боли: интеграция восточного и западного подходов»
03	13 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в колене»
05	Нейроанатомическая ассамблея «Неврологические расстройства и болевые синдромы ноги»
10	14 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в стопе»
17	15 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в плече»
19	Практический мастер-курс «Клиническое тейпирование: базовый уровень»
20	Практический мастер-курс «Интервенционные методы лечения боли»
21	Практический мастер-курс «Клиническое тейпирование: продвинутый уровень»
24	16 дискуссионный клуб «Типичные ошибки диагностики и лечения боли в руке»
26	Праздничная конференция «Нерешенные вопросы неврологии»

Наталья Михеева, координатор административного департамента АНО Академия Интервенционной Медицины
inmeda@list.ru / моб. +7 916 073 32 23



Opinion Leader «Золотой стандарт» — специальный проект Издательского дома «Лидер Мнений»

Новый формат подачи профессиональной информации для врачей — узких специалистов. В каждом выпуске только одна статья об инновационной авторской разработке, опыте внедрения новой технологии, методике, об оригинальном исследовании, о новом подходе к диагностике, лечению или реабилитации. Для публикации в «Золотом стандарте» нет ограничений по объему текста и количеству иллюстраций. Главное, чтобы материал соответствовал высокой планке: оптимальное сочетание методов и мероприятий, нацеленных на достижение наилучших результатов.

Герой обложки первого выпуска Opinion Leader «Золотой стандарт» — д. м. н., профессор, руководитель Центра патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, вице-президент Ассоциации хирургов-вертебрологов (RASS) Сергей Васильевич Колесов. В статье представлен опыт применения технологии динамической хирургической коррекции сколиоза в отделении патологии позвоночника НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, где она впервые в России использована в клинической практике. Электронная версия первого выпуска доступна на нашем сайте: www.opinionleaderjournal.com



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17 ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказанная эффективность**
в отношении кожных и суставных
проявлений псориаза¹
- **Снижение риска развития**
псориатического артрита¹⁻²
- **Более 800 пациентов в России**
уже получили терапию
препаратом Эфлейра®³

¹ Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапия нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проявления ониходистрофии по индексу NAPSI снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрудинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Черняева Е. В., Иванов Р. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95(2):15–28, <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>
OP1159, B.Khalilov, Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, Data presented at 28th EADV Congress, 9 – 13 October 2019 - Madrid, Spain

² У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA>3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27; 95% CI 1,73-3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита.
Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. RMD Open 2019;5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-000867

³ Уже более 800 пациентов в России нашли возможным лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра. Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу, нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения таргетным препаратом в терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®.

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

· Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
· Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
· Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

· Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

· Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

· При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

· Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

· Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.