

**Дерматология  
Фицпатрика в  
клинической практике**

# Fitzpatrick's Dermatology General Medicine

## Eighth Edition

### **LOWELL A. GOLDSMITH, MD, MPH**

Emeritus Professor of Dermatology  
University of North Carolina School of Medicine  
Chapel Hill, North Carolina  
Dean Emeritus  
University of Rochester School of Medicine and Dentistry  
Rochester, NY

### **AMY S. PALLER, MD**

Walter J. Hamlin Professor and Chair of Dermatology  
Professor of Pediatrics  
Feinberg School of Medicine  
Northwestern University  
Chicago, IL

### **STEPHEN I. KATZ, MD, PhD**

Fellow, American Academy of Dermatology  
Schaumburg, IL;  
Past President, Society of Investigative Dermatology  
Cleveland, OH;  
Director, National Institute of Arthritis  
and Musculoskeletal and Skin Diseases  
National Institutes of Health  
Bethesda, MD

### **DAVID J. LEFFELL, MD**

David Paige Smith Professor of Dermatology and Surgery  
Chief, Section of Dermatologic Surgery and Cutaneous  
Oncology  
Department of Dermatology  
Yale University School of Medicine  
New Haven, CT

### **BARBARA A. GILCHREST, MD**

Chair Emerita and Professor of Dermatology  
Department of Dermatology  
Boston University School of Medicine  
Boston, MA

### **KLAUS WOLFF, MD, FRCP**

Professor of Dermatology  
Chairman Emeritus  
Department of Dermatology  
Medical University of Vienna  
Vienna, Austria

## **MCGRAW-HILL MEDICAL**

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City  
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

# Дерматология Фицпатрика в клинической практике

**Издание второе,**

*исправленное, переработанное и дополненное*

РЕДАКТОРЫ

**ЛОУЭЛЛ А. ГОЛДСМИТ  
СТИВЕН И. КАЦ  
БАРБАРА А. ДЖИЛКРЕСТ  
ЭМИ С. ПАЛЛЕР  
ДЭВИД ДЖ. ЛЕФФЕЛЬ  
КЛАУС ВОЛЬФ**

ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ

**д-ра мед. наук, профессора Н.Н. Потекаева  
д-ра мед. наук, профессора А.Н. Львова**

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ ПЕРЕВОДА

**д-р мед. наук, профессор В.П. Адашкевич  
д-р мед. наук Д.В. Романов**



Москва, 2018

УДК 616.6-08  
ББК 56.8  
Д36

**Дерматология** Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. /  
Д36 Л. А. Голдсмит, С. И. Кац, Б. А. Джилкрест и др.; пер. с англ.; общ.  
ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – Изд. 2-е, исп., перер., доп. – М.:  
Издательство Панфилова, Т. 3. – 2018. – 1072 с.: ил.  
ISBN 978-5-91839-062-7 (Т. 3)  
ISBN 978-5-91839-059-7

В книгу ведущих мировых специалистов включены все аспекты клинической дерматологии. Это издание – мировой лидер энциклопедических сведений об эпидемиологии, медицинской биологии, генетике и иммунологии всех дерматологических заболеваний, с обновлением всего спектра современных представлений о патогенезе, симптоматике, дифференциальной диагностике и комплексному лечению как наиболее распространенных, так и редких кожных болезней. Отдельные разделы книги посвящены дерматологической хирургии и косметологии. Второе издание на русском языке соответствует полностью переработанному и в значительной степени обновленному и дополненному восьмому англоязычному изданию.

Книга предназначена для дерматологов.

**УДК 616.6-08**  
**ББК 56.8**

#### *Предупреждение*

Медицина — постоянно развивающаяся наука. Как только новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, требуются изменения в лечении и препаратах. Авторы и издатели этой книги проверили предоставляемую информацию на основании достоверных источников, прикладывая максимальные усилия, чтобы она была достоверной и полной, и в целом соответствовала предъявляемым стандартам на момент публикации. Тем не менее, учитывая возможность ошибки или изменений медицинских взглядов, ни авторы, ни издатель, а также никто из вовлеченных в процесс подготовки этого издания, не гарантируют, что информация, содержащаяся здесь, является точной и полной во всех отношениях, и они снимают с себя всякую ответственность за любые ошибки или упущения, либо результаты, полученные вследствие использования этой книги. Читателям рекомендуется уточнить информацию о лекарственных средствах по вложенной в упаковку каждого препарата инструкции, если они планируют назначать эти препараты, чтобы быть уверенным, что информация, содержащаяся в этой книге, верна, и что нет изменений в рекомендуемой дозе или противопоказаниях к назначению. Эти рекомендации особенно важны для новых или редко используемых лекарственных препаратов.

**ISBN 978-5-91839-059-7**  
**ISBN 978-5-91839-062-7 (Т. 3)**

Copyright © 2012 by The McGraw-Hill Companies, Inc.  
All right reserved.  
Original title: «Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine»  
Eighth Edition  
© Перевод на русский язык, оформление  
ООО «Издательство Панфилова», 2018

# СОДЕРЖАНИЕ

Соавторы	ix
Предисловие	xxii

## Том третий

### ЧАСТЬ 9 ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С МИКРОБНЫМИ АГЕНТАМИ, ИНФЕКЦИЯМИ, УКУСАМИ ЖИВОТНЫХ И НАСЕКОМЫХ

#### РАЗДЕЛ 29. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- 175** Общие сведения о бактериальных инфекциях ..... 2337  
*Noah Craft, MD, PhD, DTMH*
- 176** Поверхностные кожные инфекции и пиодермии ..... 2345  
*Noah Craft, MD, PhD, DTMH*
- 177** Грамположительные инфекции, связанные с образованием токсинов ..... 2366  
*Jeffrey B. Travers, MD, PhD u Nico Mousdicas, MBChB, MD*
- 178** Инфекции дермы и подкожно-жировой клетчатки, не приводящие к некротизации: целлюлит и рожистое воспаление ..... 2379  
*Adam D. Lipworth, MD, Arturo P. Saavedra, MD, PhD, MBA, Arnold N. Weinberg, MD u Richard Allen Johnson, MDCM*
- 179** Некротизирующие инфекции мягких тканей : некротизирующий фасциит, гангренозный целлюлит и мионекроз ..... 2389  
*Adam D. Lipworth, MD, Arturo P. Saavedra, MD, PhD, MBA, Arnold N. Weinberg, MD u Richard Allen Johnson, MDCM*
- 180** Грамотрицательные кокковые и бациллярные инфекции ..... 2399  
*Myron S. Cohen, MD, William A. Rutala, BS, MS, PhD, MPH u David J. Weber, MD, MPH*
- 181** Кожа при инфекционном эндокардите, сепсисе и диссеминированном внутрисосудистом свертывании ..... 2418  
*Laura Korb Ferris, MD, PhD u Joseph C. English, MD*
- 182** Bartonеллез ..... 2426  
*Timothy G. Berger, MD u Francisco G. Bravo, MD*
- 183** Различные бактериальные инфекции с поражением кожи ..... 2436  
*Scott A. Norton, MD, MPH, MS*
- 184** Туберкулез и инфекция, вызываемая атипичными микобактериями ..... 2454  
*Aisha Sethi, MD*
- 185** Актиномикоз, нокардиоз и актиномицетоза . 2472  
*Francisco G. Bravo, MD, Roberto Arenas, MD u Daniel Asz Sigall, MD*
- 186** Лепра ..... 2485  
*Delphine J. Lee, MD, PhD, FAAD, Thomas H. Rea u Robert L. Modlin, MD*
- 187** Боррелиоз Лайма ..... 2496  
*Meera Mahalingam, MD, PhD, FRCPath, Jag Bhawan, MD, Daniel B. Eisen, MD u Linden Hu, MD*

#### РАЗДЕЛ 30. МИКОЗЫ

- 188** Поверхностные грибковые инфекции ..... 2511  
*Stefan M. Schieke, MD u Amit Garg, MD*
- 189** Грибковые инфекции: кандидоз, опоясывающий (отрубевидный) лишай, malassezia и фолликулит ..... 2534  
*Roopal V. Kundu, MD u Amit Garg, MD*

- 190** Глубокие микозы ..... 2549  
*Roderick J. Hay, DM, FRCP, FRCPath, FMedSci*
- РАЗДЕЛ 31. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ РИККЕТСИЯМИ**
- 191** Вирусные заболевания: обзор ..... 2568  
*L. Katie Morrison, MD, Ammar Ahmed, MD, Vandana Madkan, MD, Natalia Mendoza, MD, MS u Stephen Tyring, MD, PhD*
- 192** Вирусные экзантемы ..... 2577  
*Leah T. Belazarian, MD, Mayra E. Lorenzo, MD, PhD, Andrea L. Pearson, MD, Susan M. Sweeney, MD u Karen Wiss, MD*
- 193** Простой герпес ..... 2608  
*Adriana R. Marques, MD u Jeffrey I. Cohen, MD*
- 194** Ветряная оспа и опоясывающий герпес ..... 2624  
*Kenneth E. Schmader, MD u Michael N. Oxman, MD*
- 195** Инфекции, вызванные поксвирусами ..... 2645  
*Caroline Piggott, MD, Sheila Fallon Friedlander, MD u Wynnis Tom, MD*
- 196** Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека ..... 2664  
*Elliot J. Androphy, MD u Reinhard Kirnbauer, MD*
- 197** Человеческие Т-лимфотропные вирусы ..... 2679  
*Erwin Tschachler, MD*
- 198** Кожные проявления синдрома приобретенного иммунодефицита ..... 2685  
*Lily Changchien Uihlein, MD, JD, Arturo P. Saavedra, MD, PhD, MBA u Richard Allen Johnson, MDCM*
- 199** Риккетсиозы, эрлихиозы и анаплазмозы ..... 2703  
*Sandra A. Kopp, MD, Analisa V. Halpern, MD, Justin J. Green, MD u Warren R. Heymann, MD*
- РАЗДЕЛ 32. ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**
- 200** Сифилис ..... 2720  
*Kenneth A. Katz, MD, MSc, MSCE*
- 201** Эндемические (невенерические) трепонематозы ..... 2743  
*Nadine Marrouche, MD u Samer H. Ghosn, MD*
- 202** Мягкий шанкр ..... 2752  
*Stephan Lautenschlager, MD*
- 203** Венерическая лимфогранулема ..... 2757  
*Rim S. Ishak, MD u Samer H. Ghosn, MD*
- 204** Паховая гранулема ..... 2762  
*Abdul-Ghani Kibbi, MD, FAAD, FACP, Ruba F. Bahhady, MD u Myrna El-Shareef, MD*
- 205** Гонорея, микоплазмоз и вагиноз ..... 2766  
*Ted Rosen, MD*
- РАЗДЕЛ 33. ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, УЖАЛЕНИЯ И УКУСЫ**
- 206** Лейшманиоз и другие протозойные инфекции ..... 2781  
*Joelle M. Malek, MD u Samer H. Ghosn, MD*
- 207** Гельминтозы ..... 2800  
*Kathryn N. Suh, MD u Jay S. Keystone, MD, MSc(CTM), FRCPC*
- 208** Чесотка, другие клещевые дерматозы и педикулез ..... 2827  
*Craig N. Burkhart, MD u Craig G. Burkhart, MD, MPH*
- 209** Укусы наземных животных и гидробионтов ..... 2838  
*Jennifer S. Daly, MD u Mark Jordan Scharf, MD*
- 210** Укусы членистоногих ..... 2861  
*Robert A. Schwartz, MD, MPH u Christopher J. Steen, MD*
- ЧАСТЬ 10 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ И ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ**
- РАЗДЕЛ 34. ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ**
- 211** Профессиональные заболевания кожи в результате воздействия раздражающих факторов (ирритантов) и аллергенов ..... 2873  
*Golara Honari, MD, James S. Taylor, MD, FAAD u Apra Sood, MD*
- 212** Профессиональные неэкзематозные заболевания кожи вследствие воздействия биологических, физических и химических факторов: введение ..... 2886  
*Paul X. Benedetto, MD, James S. Taylor, MD, FAAD u Apra Sood, MD*

## РАЗДЕЛ 35. ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ ПРИ БИОТЕРРОРИЗМЕ И В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

- 213** Кожные проявления при биологических, химических и радиологических террористических атаках ..... 2898  
*Scott A. Norton, MD, MPH, MSc u Jeffrey N. Lackey, MD*

### ЧАСТЬ 11 ЛЕЧЕНИЕ

## РАЗДЕЛ 36. МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ

- 214** Принципы местной терапии..... 2909  
*Aieska De Souza, MD, MS u Bruce E. Strober, MD, PhD*
- 215** Фармакокинетика и аппликации лекарственных средств ..... 2919  
*Hans Schaefer, PhD, Thomas E. Redelmeier, MD Gerhard J. Nohynek, PhD, DABT u Jürgen Lademann, Prof. Dr. rer. nat. Dr.-Ing. habil*
- 216** Местные кортикостероиды ..... 2926  
*Isabel C. Valencia, MD u Francisco A. Kerdel, MD*
- 217** Местные ретиноиды ..... 2934  
*Anna L. Chien, MD, John J. Voorhees, MD, FRCP u Sewon Kang, MD*
- 218** Местные антибиотики ..... 2942  
*Mark W. Bonner, MD u William D. James, MD*
- 219** Местные противогрибковые средства ..... 2946  
*Whitney A. High, MD, JD, MEng u James E. Fitzpatrick, MD*
- 220** Цитотоксические препараты для местного и внутриочагового применения ..... 2955  
*Aieska De Souza, MD, MS, Megan M. Moore, MD u Bruce E. Strober, MD, PhD*
- 221** Местные иммуномодуляторы..... 2961  
*Edward M. Esparza, MD, PhD u Robert Sidbury, MD, MPH*
- 222** Другие местные препараты ..... 2969  
*Craig N. Burkhart, MD u Kenneth A. Katz, MD, MSc, MSCE*
- 223** Фотозащита ..... 2980  
*Henry W. Lim, MD*

## РАЗДЕЛ 37. СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

- 224** Системные глюкокортикоиды ..... 2988  
*Victoria P. Werth, MD*
- 225** Дапсон..... 2996  
*Joni G. Sago, MD u Russell P. Hall III, MD*
- 226** Аминохинолиновые препараты ..... 3002  
*Susannah E. McClain, MD Jeffrey R. LaDuca, MD, PhD u Anthony A. Gaspari, MD*
- 227** Цитотоксические и антиметаболические препараты..... 3011  
*Whitney A. High, MD, JD, MEng u James E. Fitzpatrick, MD*
- 228** Ретиноиды ..... 3038  
*Anders Vahlquist, MD, PhD u Jean-Hilaire Saurat, MD*
- 229** Антигистаминные препараты..... 3047  
*Robert A. Wood, MD*
- 230** Антибиотики ..... 3057  
*Christopher C. Gasbarre, DO, FAAD, Steven K. Schmitt, MD u Kenneth J. Tomecki, MD*
- 231** Противовирусные препараты..... 3070  
*Dirk M. Elston, MD*
- 232** Системные противогрибковые препараты ... 3080  
*Reza Jacob, MD u Nellie Konnikov, MD*
- 233** Иммунодепрессанты и иммуномодуляторы.. 3092  
*Jeffrey P. Callen, MD*
- 234** Иммунобиологические препараты, цитокины и факторы роста в дерматологии.. 3100  
*Stephen K. Richardson, MD u Joel M. Gelfand, MD, MSCE*
- 235** Антиангиогенные препараты ..... 3114  
*Ricardo L. Berrios, MD, Michael Y. Bonner, BA, Jonathan Hofmekler, BSc u Jack L. Arbiser, MD, PhD*
- 236** Взаимодействие лекарственных средств..... 3122  
*Stephen E. Wolverson, MD*

## РАЗДЕЛ 38. МЕТОДЫ ФИЗИОТЕРАПИИ

- 237** Фототерапия ..... 3130  
*Jennifer A. Cafardi, MD, Brian P. Pollack, MD, PhD u Craig A. Elmets, MD*

- 238** Фотохимио- и фотодинамическая терапия ... 3141  
*Herbert Hönigsmann, MD,  
Rolf-Markus Szeimies, MD, PhD u  
Robert Knobler, MD*
- 239** Лазеры и лампы-вспышки в дерматологии .. 3160  
*Michael Landthaler, MD,  
Wolfgang Bäuml, PhD u  
Ulrich Hohenleutner, MD*
- 240** Лучевая терапия ..... 3183  
*Roy H. Decker, MD, PhD u  
Lynn D. Wilson, MD, MPH*
- РАЗДЕЛ 39. КОМПЛЕМЕНТАРНАЯ  
И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ**
- 241** Комплементарная и альтернативная  
медицина в дерматологии ..... 3194  
*Alan Dattner, MD*
- РАЗДЕЛ 40. ХИРУРГИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ**
- 242** Дерматохирургия: введение в анатомию  
и основные принципы ..... 3200  
*Sumaira Z. Asai, MD u  
Brent E. Pennington, MD*
- 243** Экцизионная хирургия и восстановление,  
в том числе кожными лоскутами  
и трансплантатами ..... 3217  
*Jessica M. Sheehan, MD, Melanie Kingsley, MD u  
Thomas E. Rohrer, MD*
- 244** Микрографическая хирургия по Мосу ..... 3248  
*Joseph Alcalay, MD u Ronen Alkalay, MD, MBA*
- 245** Хирургия ногтей ..... 3255  
*Robert Baran, MD*
- 246** Криохирургия и электрохирургия ..... 3267  
*Justin J. Vujevich, MD u  
Leonard H. Goldberg, MD, FRCP*
- 247** Хирургические осложнения ..... 3277  
*Richard G. Bennett, MD*
- 248** Механизмы репарации ран, заживление  
ран и раневые повязки ..... 3284  
*Vincent Falanga, MD, FACP u  
Satori Iwamoto, MD, PhD*
- 249** Лечение варикозных  
и телеангиэктатических вен голени ..... 3298  
*Robert A. Weiss, MD u Margaret A. Weiss, MD*
- РАЗДЕЛ 41. КОСМЕТИЧЕСКАЯ  
ДЕРМАТОЛОГИЯ**
- 250** Косметические средства и уход за кожей  
в дерматологии ..... 3311  
*Leslie Baumann, MD*
- 251** Лазерная абляция, химический пилинг  
и дермабразия ..... 3324  
*Elizabeth L. Tanzi, MD u  
Tina S. Alster, MD*
- 252** Применение неаблативных лазеров и других  
источников света в косметических целях. .... 3337  
*Elliot T. Weiss, MD, Anne M. Chapas, MD u  
Roy G. Geronemus, MD*
- 253** Липосакция ..... 3347  
*William G. Stebbins, MD,  
Aimee L. Leonard, MD u  
C. William Hanke, MD, MPH, FACP*
- 254** Контурное моделирование (аугментация)  
мягких тканей ..... 3351  
*Lisa M. Donofrio, MD*
- 255** Ботулотоксин ..... 3360  
*Richard G. Glogau, MD*
- 256** Трансплантация волос и редукция алопеции . 3369  
*Walter P. Unger, MD, Robin H. Unger, MD u  
Mark A. Unger, MD, CCFP*



# СОАВТОРЫ

**Sumaira Z. Aasi, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Yale University, New Haven, CT [242]

**Chris Adigun, MD**

Physician (PGY-3), Department of Dermatology, UNC-Chapel Hill, Chapel Hill, NC [174]

**Olga K. Afanasiev, BA**

Department of Dermatology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA [120]

**Nnenna Agim, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX [142]

**Ammar Ahmed, MD**

Resident Physician, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [191]

**Murad Alam, MD, MSci**

Associate Professor, Departments of Dermatology, Otolaryngology, and Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [127]

**Joseph Alcalay, MD**

Director, Mohs Surgery Unit, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel [244]

**Ronen Alkalay, MD, MBA**

Mohs Unit, Assuta Medical Hospital, Tel Aviv, Israel [244]

**Tina S. Alster, MD**

Director, Laser Surgery, Washington Institute of Dermatologic Laser Surgery, Washington, DC [251]

**Antoine Amado, MD**

Resident in Dermatology, Dermatology and Plastic Surgery Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [48]

**Elliot J. Androphy, MD**

Department chair Dermatology at Indiana University School of Medicine Indianapolis, IN [196]

**Grant J. Anhalt, MD**

Professor, Department of Dermatology and Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD [55]

**Jack L. Arbiser, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA [235]

**Roberto Arenas, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Mexico, Mexico, DF [185]

**Iris K. Aronson, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL [70]

**Daniel Asz-Sigall, MD**

Resident, Dermatology, Cutaneous Oncology and Dermatologic Surgery, Department of Dermatology, ABC Hospital, Mexico City, Mexico [185]

**Monique Aumailley**

Professor, Center for Biochemistry, Cologne, Germany [63]

**Wolfgang Bäuml, PhD**

Professor, Department of Dermatology, University of Regensburg, Germany [239]

**Ruba F. Bahhady, MD**

Resident (PGY-4), Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [204]

**Evans C. Bailey, MD, PhD**

Lecturer, Department of Dermatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI [124]

**Christine Bangert, MD**

Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [10]

**Robert Baran, MD**

Honorary Professor, Department of Dermatology, Nail Disease Center, Cannes, France [245]

**Leslie Baumann, MD**

Chief Executive Officer, Cosmetic Dermatology, Baumann Cosmetic and Research Institute, Miami Beach, FL [250]

**Lisa A. Beck, MD**

Associate Professor of Dermatology and Medicine, Department of Dermatology and Medicine, University of Rochester School of Medicine, Rochester, NY [31]

**Michael H. Beck, FRCP, MBChB**

Honorary Clinical Lecturer, Occupational and Environmental Health Group, University of Manchester, Manchester, UK [96, 97]

**Jürgen C. Becker, MD, PhD**

Professor, Division of General Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria [125]

**Leah T. Belazarian, MD**

Assistant Professor of Medicine and Pediatrics, Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [192]

**Donald V. Belsito, MD**

Clinical Professor, Medicine (Dermatology), University of Missouri, Kansas City, MO [17]

**Paul X. Benedetto, MD**

Resident Physician, Department of Dermatology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH [212]

**Richard G. Bennett, MD**

Clinical Professor, Dermatology,  
University of Southern California, Los  
Angeles, CA [247]

**Timothy G. Berger, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
University of California, San Francisco,  
San Francisco, CA [182]

**Paul R. Bergstresser, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
University of Texas Southwestern  
Medical Center, Dallas, TX [91]

**Jeffrey D. Bernhard, MD,  
FRCP (Edin)**

Professor Emeritus, University of  
Massachusetts Medical School,  
Worcester, MA [5]

**Ricardo L. Berrios, MD**

Post-Doctoral Fellow, Department  
of Dermatology, School of Medicine,  
Emory University, Atlanta, GA [235]

**Marc Beyer, MD**

Department of Dermatology and  
Allergy, Charité Universitätsmedizin  
Berlin, Berlin, Germany [145]

**Jag Bhawan, MD**

Professor, Department of Dermatology  
and Pathology, Boston University  
School of Medicine, Boston, MA [187]

**David R. Bickers, MD**

Carl Truman Nelson Professor,  
Department of Dermatology, Columbia  
University Medical Center, New York,  
NY [132]

**Michael Bigby, MD**

Associate Professor, Department of  
Dermatology, Harvard Medical School,  
Boston, MA [2]

**Stanca A. Birlea, MD, PhD**

Instructor, Dermatology and Human  
Medical Genetics Program, School  
of Medicine, University of Colorado  
Denver, Aurora, CO [74]

**Carol M. Black, MD, FRCP, FMedSci**

Professor, Centre for Rheumatology,  
University College London, London,  
UK [157]

**Andrew Blauvelt, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
Oregon Health & Science University,  
Portland, OR [29, 42]

**Mark Boguniewicz, MD**

Professor, Department of Pediatrics,  
Division of Allergy-Immunology,  
National Jewish Health, Denver, CO  
[14]

**Mark W. Bonner, MD**

Georgia Dermatology  
Warner Robins, GA [218]

**Michael Y. Bonner, BA**

Research Associate, Department of  
Dermatology, School of Medicine,  
Emory University, Atlanta, GA [235]

**Laurence M. Boon, MD, PhD**

Center for Vascular Anomalies  
Division of Plastic Surgery St Luc  
University Hospital, Brussels, Belgium  
[172]

**Barbara Boone, MD, PhD**

Dermatologist, Ghent University  
Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Vladimir Botchkarev,  
MD, PhD**

Professor, Centre for Skin Sciences,  
University of Bradford and Bradford,  
UK [86]

**Gerald S. Braun, MD**

Department of Nephrology and  
Clinical Immunology, University  
Hospital, RWTH University of Aachen,  
Aachen, Germany [169]

**Francisco G. Bravo, MD**

Associate Professor, Department  
of Pathology, Universidad Peruana  
Cayetano Heredia, Lima, Peru  
[182, 185]

**Alanna F. Bree, MD**

Pediatric Dermatologist, Dermatology  
Specialists of Houston, Bellaire, TX  
[142]

**Thomas Brenn, MD, PhD, FRCPath**

Consultant Dermatopathologist,  
Department of Pathology, Western  
General Hospital, Edinburgh, UK  
[129]

**Lieve Brochez, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology,  
Ghent University Hospital, Ghent,  
Belgium [75]

**Robert T. Brodell, MD**

Professor of Internal Medicine  
and Clinical Professor of  
Dermatopathology in Pathology,  
Department of Internal Medicine  
and Pathology, Northeastern Ohio  
Universities College of Medicine and  
Pharmacy, Rootstown, OH [68]

**Katherine L. Brown, MD, MPH**

Dermatology Resident, Department  
of Dermatology, Boston University,  
Boston, MA [9]

**Daniela Bruch-Gerharz, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
University Hospital of Düsseldorf,  
Düsseldorf, Germany [24]

**Leena Bruckner-Tuderman, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
University Medical Center Freiburg,  
Freiburg, Germany [53]

**Lucinda S. Buescher, MD**

Associate Professor, Division of  
Dermatology, Southern Illinois  
University, Springfield, IL [153]

**Christopher B. Bunker, MD, FRCP**

Professor, Department of Dermatology,  
University College London Hospitals,  
London, UK [77]

**Walter H.C. Burgdorf, MD**

Lecturer, Department of Dermatology,  
Ludwig Maximilian University,  
Munich, Germany [43]

**Susan Burge, OBE DM FRCP**

Consultant Dermatologist, Oxford  
University Hospitals, Oxford, UK [51]

**Susan Burgin, MD**

Assistant Professor, Department of  
Dermatology, Harvard Medical School,  
Boston, MA [15]

**Craig G. Burkhart, MD, MPH**

Clinical Professor, Department of  
Medicine, College of Medicine,  
University of Toledo, Toledo, OH [208]

**Craig N. Burkhart, MD**

Assistant Professor, Department of  
Dermatology, The University of North  
Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill,  
NC [174, 208, 222]

**Claude S. Burton, MD**

Professor, Department of Dermatology,  
Duke University School of Medicine,  
Durham, NC [174]

**Jennifer A. Cafardi, MD**

Assistant Professor, Department of  
Dermatology, University of Alabama at  
Birmingham, Birmingham, AL [237]

**Jeffrey P. Callen, MD**

Professor of Medicine (Dermatology),  
Department of Medicine, University of  
Louisville, Louisville, KY [233]

**John D. Carter, MD**

Associate Professor, Department  
of Internal Medicine, Division of  
Rheumatology, University of South  
Florida College of Medicine, Tampa,  
FL [20]

**John A. Carucci, MD, PhD**

Associate Professor, Department of  
Dermatology, Weill Cornell Medical  
College, New York, NY [115]

**Mari Paz Castanedo-Tardan, MD**  
Postdoctoral Research Fellow, Section of Dermatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Dartmouth Medical School, Lebanon, NH [13]

**Lorenzo Cerroni, MD**  
Associate Professor, Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria [117]

**Veerendra Chadachan, MD**  
Vascular Medicine Program, Boston University Medical Center, Boston MA, USA Consultant, Department of General Medicine Vascular Medicine and Hypertension Section, Tan Tock Seng Hospital, Singapore [173]

**Vinod Chandran, MBBS, MD, DM**  
Clinical Research Fellow, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada [19]

**Mary Wu Chang, MD**  
Associate Clinical Professor, Department of Dermatology, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT [107]

**Anne M. Chapas, MD**  
Clinical Assistant Professor, Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY [252]

**Joel Charrow, MD**  
Professor, Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [141]

**Mei Chen, PhD**  
Professor and Director of Research, Department of Dermatology, University of Southern California, Los Angeles, CA [60]

**Carol E. Cheng, MD**  
Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA [16]

**Andy J. Chien, MD, PhD**  
Assistant Professor, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA [151]

**Anna L. Chien, MD**  
Assistant Professor, Department of Dermatology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD [217]

**Mary-Margaret Chren, MD**  
Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [1]

**David H. Chu, MD, PhD**  
Division of Dermatology and Cutaneous Surgery, Scripps Clinic Medical Group, La Jolla, CA [7]

**Mon-Li Chu, PhD**  
Professor, Department of Dermatology и Cutaneous Biology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA [63]

**Jeffrey I. Cohen, MD**  
Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD [193]

**Myron S. Cohen, MD**  
Associate Vice Chancellor and Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Departments of Medicine and Epidemiology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC [180]

**Philip R. Cohen, MD**  
Clinical Associate Professor, Department of Dermatology, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX [32]

**Chris D. Collins, MD, FAAD**  
Professor of Clinical Dermatology US Army и Air Force Dermatology Brooke Army Medical Center, Wilford Hall Medical Center San Antonio, TX [22]

**Nneka I. Comfere, MD**  
Assistant Professor, Department of Dermatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN [165]

**Rosamaria Corona, DSc, MD**  
Attending Physician, Division of Immunodermatology, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Rome, Italy [2]

**Melissa I. Costner, MD**  
Clinical Associate Professor, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [155, 156]

**George Cotsarelis, MD**  
Professor, Department of Dermatology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA [86]

**Pierre A. Coulombe, PhD**  
E.V. McCollum Professor and Chair, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD [46]

**Edward W. Cowen, MD, MHSc**  
Head, Dermatology Consultation Service, Dermatology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD [28]

**Joseph Craft, MD**  
Paul B. Beeson Professor of Medicine and Professor of Immunobiology, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [154]

**Noah Craft, MD, PhD, DTMH**  
Assistant Professor, Department of Medicine, Divisions of Dermatology and Adult Infectious Disease, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA [175, 176]

**Donna A. Culton, MD, PhD**  
Resident Physician, Department of Dermatology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC [56]

**Jennifer S. Daly, MD**  
Professor, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [209]

**F. William Danby, MD, FRCPC, FAAD**  
Adjunct Assistant Professor, Department of Surgery (Section of Dermatology), Dartmouth Medical School, Hanover, NH [78]

**Stamatina Danielides, MD**  
Sjögren's Syndrome Clinic Gene Therapy and Therapeutics Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research National Institutes of Health Bethesda, MD [161]

**Mazen S. Daoud, MD**  
Private Practice, Dermatology and Dermatopathology, Advanced Dermatology Specialties, Fort Myers, FL [26, 27]

**Thomas N. Darling, MD, PhD**  
Associate Professor, Department of Dermatology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD [140]

**Alan Dattner, MD**  
Chief Scientific Officer, Founder and CEO, [www.holisticdermatology.com](http://www.holisticdermatology.com), New York, NY [241]

**Sofie De Schepper, MD, PhD**  
Professor, Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Aieska De Souza, MD, MS**  
Dermatopharmacology Fellow, Department of Dermatology, New York University Langone Medical Center, New York, NY [214, 220]

**Steven M. Dean, DO, FACP, RPVI**

Associate Professor of Internal Medicine, Department of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH [173]

**Roy H. Decker, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Therapeutic Radiology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [240]

**Nicole M. DeLauro, DPM**

Associate Physician, Podiatric Medicine and Surgery, Foot and Ankle Center of New Jersey, Plainfield, NJ [98]

**Thomas M. DeLauro, DPM**

Professor, Departments of Medicine and Surgery, New York College of Podiatric Medicine, New York, NY [98]

**Christopher P. Denton, PhD, FRCP**

Professor of Experimental Rheumatology, Centre for Rheumatology, University College London, London, UK [157]

**Theresa Schroeder Devere, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Oregon Health & Science University, Portland, OR [168]

**Christine A. DeWitt, MD**

Assistant Professor, Division of Dermatology, Georgetown University Hospital, Washington, DC [153]

**Luis A. Diaz, MD**

Professor and Chairman, Department of Dermatology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC [56]

**John J. DiGiovanna, MD**

Staff Clinician, DNA Repair Section, Dermatology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD [49, 139]

**Andrzej A. Dlugosz, MD**

Poth Professor of Cutaneous Oncology, Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI [111]

**Lisa M. Donofrio, MD**

Associate Clinical Professor, Department of Dermatology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [254]

**Daven N. Doshi, MD**

Resident, Department of Dermatology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY [16]

**Karynne O. Duncan, MD**

Private Practice, Saint Helena, CA [113]

**Jonathan A. Dyer, MD**

Assistant Professor, Departments of Dermatology and Child Health, School of Medicine, University of Missouri, Columbia, MO [137]

**Robert T. Eberhardt, MD, FACC, FSVM, RPVI**

Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA [173]

**Benjamin D. Ehst, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Oregon Health & Science University, Portland, OR [29]

**Lawrence F. Eichenfield, MD**

Professor, Departments of Pediatrics and Medicine (Dermatology), University of California, San Diego, San Diego, CA [14]

**Daniel B. Eisen, MD**

Associate Clinical Professor, Dermatology, University of California, Davis, Sacramento, CA [187]

**Myrna El Shareef, MD**

Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [204]

**James T. Elder, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI [18]

**Craig A. Elmetz, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL [237]

**Dirk M. Elston, MD**

Director, Department of Dermatology, Geisinger Medical Center, Danville, PA [99, 231]

**Joseph C. English, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA [181]

**Edward M. Esparza, MD, PhD**

Resident, Division of Dermatology, University of Washington, Seattle, WA [221]

**Janet A. Fairley, MD**

Professor and Head, Department of Dermatology, University of Iowa, Iowa City, IA [138]

**Vincent Falanga, MD, FACP**

Professor, Departments of Dermatology and Biochemistry, Boston University School of Medicine, Boston, MA [248]

**Robert D. Fealey, MD**

Consultant, Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN [84]

**Flavia Fedeles, MD, MS**

Intern, Internal Medicine, Hospital of St Raphael, New Haven, CT [23]

**Laura Korb Ferris, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA [181]

**Patricia M. Fishman, MD**

Assistant Professor, Department of Pathology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL [70]

**James E. Fitzpatrick, MD**

Professor and Vice Chair, Department of Dermatology, University of Colorado, Denver, CO [219, 227]

**Philip Fleckman, MD**

Professor, Medicine (Dermatology), University of Washington, Seattle, WA [49]

**Carsten Flohr, BM, BCh (Hons), MA, Mphil, MRCPCH, MSc, PhD**

Senior Lecturer (Associate Professor) and Honorary Consultant Dermatologist, St John's Institute of Dermatology, St Thomas's Hospital and King's College London, London, UK [4]

**Camille Francès, MD**

Professor, Department of Dermatology-Allergology, Hôpital Tenon, Paris, France [159]

**Jorge Frank, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center (MUMC), Maastricht, The Netherlands [132]

**Ilona J. Frieden, MD**

Professor, Department of Dermatology and Pediatrics, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [126]

**Sheila Fallon Friedlander, MD**

Professor, Departments of Pediatrics and Medicine (Dermatology), School of Medicine, University of California, San Diego, San Diego, CA [195]

**Ramsay L. Fuleihan, MD**

Associate Professor, Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [143]

**Abhimanyu Garg, MD**

Professor, Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [71]

**Amit Garg, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [5, 188, 189]

**Christopher C. Gasbarre, DO, FAAD**

Associate Staff Physician, Department of Dermatology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [230]

**Anthony A. Gaspari, MD**

Shapiro Professor, Department of Dermatology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD [226]

**John K. Geisse, MD**

Clinical Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [113]

**Joel M. Gelfand, MD, MSCE**

Assistant Professor of Dermatology and Epidemiology, Departments of Dermatology, Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA [234]

**Carlo Gelmetti, MD**

Full Professor, Department of Anesthesia, Intensive Care and Dermatologic Sciences, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy [147, 148]

**Roy G. Geronemus, MD**

Director, Dermatology, Laser и Skin Surgery Center of New York, New York, NY [252]

**Samer H. Ghosn, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [201, 203, 206]

**Lawrence E. Gibson, MD**

Professor, Department of Dermatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN [165]

**Barbara A. Gilchrist, MD**

Chair Emerita and Professor of Dermatology, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [9, 109]

**Dafna D. Gladman, MD, FRCP**

Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada [19]

**Gerald J. Gleich, MD**

Professor of Dermatology and Medicine, Department of Dermatology, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, UT [31]

**Adam B. Glick, PhD**

Associate Professor, Center for Molecular Toxicology and Carcinogenesis, Department of Veterinary and Biomedical Sciences, Department of Dermatology, Hershey Medical Center, The Pennsylvania State University, University Park, PA [111]

**Richard G. Glogau, MD**

Clinical Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [255]

**Raphaella Goldbach-Mansky, MD, MHS**

Acting Chief, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Intramural Research Program, Translational Autoinflammatory Disease Section, The National Institutes of Health, Bethesda, MD [134]

**Leonard H. Goldberg, MD, FRCP**

Medical Director, DermSurgery Associates, PA, Houston, TX [246]

**Emmy M. Graber, MD**

Assistant Professor of Dermatology, Department of Dermatology, Boston University Medical Center, Boston, MA [80]

**Robin A.C. Graham-Brown, BSc, MB, FRCP, FRCPCH**

Consultant Dermatologist, Department of Dermatology, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK [150]

**Jane Margaret Grant-Kels, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT [23]

**Justin J. Green, MD**

Department of Dermatology, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Wood Johnson Medical School, Camden, NJ [199]

**Roy C. Grekin, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA [121]

**James M. Grichnik, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Miller School of Medicine, Miami, FL [122, 123]

**Douglas Grossman, MD, PhD**

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT [114]

**Johann E. Gudjonsson, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI [18]

**Bridget C. Hackett, MB BCH, BAO, MRCPI**

Department of Dermatology, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland [33]

**Russell P. Hall III, MD**

J Lamar Callaway Professor and Chair, Department of Dermatology, Duke University Medical Center, Durham, NC [58, 61, 225]

**Analisa V. Halpern, MD**

Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Dermatology, Cooper University Hospital, Rowan University, Camden, NJ [199]

**C. William Hanke, MD, MPH, FACP**

Visiting Professor of Dermatology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA [253]

**Christopher B. Hansen, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT [156]

**Philip N. Hawkins, PhD, FRCP, FRCPath, FMedSci**

Professor of Medicine, Centre for Amyloidosis and Acute Phase Proteins, University College London Medical School, London, UK [133]

**Roderick J. Hay, DM, FRCP, FRCPath, FMedSci**

Chairman, International Foundation for Dermatology, London, UK [3, 190]

**Adelaide A. Hebert, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX [84]

**Stephen E. Helms, MD**

Associate Professor, Department of Medicine, Northeastern Ohio Universities College of Medicine, Rootstown, OH [68]

**Ulrich R. Hengge, MD, MBA**

Professor, Hautzentrum Prof. Hengge, Düesseldorf, NRW, Germany [65]

**Warren R. Heymann, MD**

Professor of Medicine and Pediatrics, Head, Division of Dermatology, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Camden, NJ [199]

**Whitney A. High, MD, JD, MEng**

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Colorado Denver Health Sciences Center, Denver, CO [219, 227]

**Chad Hivnor, MD**

Associate Program Director, San Antonio Uniformed Services Health Education Consortium, San Antonio, TX [22]

**Jonathan Hofmekler, BSc**

Associate Researcher, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA [235]

**Ulrich Hohenleutner, MD**

Professor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany [239]

**Steven M. Holland, MD**

Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD [30]

**Golara Honari, MD**

Attending Physician, Dermatology and Plastic Surgery Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, [211]

**Herbert Hönigsmann, MD**

Professor of Dermatology, Emeritus Chairman, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [32, 35, 238]

**Thomas J. Hornyak, MD, PhD**

Investigator, Dermatology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD [73]

**Alain Hovnanian, MD, PhD**

Departments of Genetics and Dermatology, University René Descartes, Paris, France [51]

**Chung-Hong Hu, MD**

Department of Dermatology, University of Wisconsin, Madison, WI [25]

**Linden Hu, MD**

Associate Professor, Department of Medicine, School of Medicine, Tufts University, Boston, MA [187]

**Sam T. Hwang, MD, PhD**

Chair and Professor, Department of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI [12]

**Sherrif F. Ibrahim, MD, PhD**

Procedural Dermatology Fellow, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [121]

**Gabor Illei, MD, PhD, MHS**

Head, Sjögren's Syndrome Clinic, Molecular Physiology and Therapeutics Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD [161]

**Alan D. Irvine, MD, FRCP, FRCPI**

Consultant Dermatologist, Paediatric Dermatology, Our Lady's Children's Hospital, Dublin, Ireland [52]

**Rim S. Ishak, MD**

Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [203]

**Peter H. Itin, MD**

Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, University of Basel, Basel, Switzerland [131]

**Satori Iwamoto, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology and Skin Surgery, Boston University School of Medicine, Boston, MA [248]

**Reza Jacob, MD**

Resident, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [232]

**Heidi T. Jacobe, MD, MScS**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [64]

**William D. James, MD**

Paul R. Gross Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA [218]

**Melinda Jen, MD**

Pediatric Dermatology Fellow, Division of Pediatric and Adolescent Dermatology, Rady Children's Hospital, University of California, San Diego, San Diego, CA [130]

**Jens-Michael Jensen, MD**

Department of Dermatology, Venereology and Allergy, University of Kiel, Kiel, Germany [47]

**Richard Allen Johnson, MDCM**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [105, 178, 179, 198]

**Timothy M. Johnson, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI [124]

**Graham A. Johnston, MBChB, FRCP**

Consultant, Department of Dermatology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Leicestershire, UK [150]

**Marc A. Judson, MD**

Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC [152]

**Andrea A. Kalus, MD**

Assistant Professor, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA [151]

**Insoo Kang, MD**

Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [154]

**Sewon Kang, MD**

Noxell Professor and Chairman, Department of Dermatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD [217]

**Allen P. Kaplan, MD**

Clinical Professor, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC [38]

**Julie K. Karen, MD**

Clinical Assistant Professor, Department of Dermatology, New York University Langone School of Medicine, New York, NY [108]

**Kenneth A. Katz, MD, MSc, MSCE**

STD Control Officer and Senior Physician, Health and Human Services Agency, County of San Diego, San Diego, CA [200, 222]

**Stephen I. Katz, MD, PhD**

Fellow, American Academy of Dermatology, Schaumburg, IL; Past President, Society of Investigative Dermatology, Cleveland, OH; Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD [61]

**Masaaki Kawasumi, MD, PhD**

Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Washington, Seattle, WA [112]

**Dean L. Kellogg, Jr., MD, PhD**

Professor, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX [93]

**Francisco A. Kerdel, MD**

Director, Dermatology Inpatient Unit, Department of Dermatology, University of Miami Hospital, Miami, FL [216]

**Helmut Kerl, MD**

Professor of Dermatology, Chairman Emeritus, Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria [117]

**Jay S. Keystone, MD, MSc(CTM), FRCPC**

Professor, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada [207]

**Abdul-Ghani Kibbi, MD, FAAD, FACP**

Professor and Chair, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon [6, 204]

**Alexa B. Kimball, MD, MPH**

Associate Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [16]

**Reinhard Kirnbauer, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases (DIAID), Medical University of Vienna, Vienna, Austria [196]

**John H. Klippel, MD**

President and Chief Executive Officer, Arthritis Foundation, Atlanta, GA [170]

**Robert Knobler, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [238]

**Sandra R. Knowles, BScPhm**

Lecturer, Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, ON, Canada [41]

**Christine J. Ko, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [66]

**Manuel Koch, PhD**

Associate Professor, Institute for Oral and Musculoskeletal Biology, Medical Faculty, Center for Dental Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany [63]

**Irene E. Kochevar, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [90]

**Nellie Konnikov, MD**

Professor, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [232]

**Sandra A. Kopp, MD**

Resident Physician, Department of Dermatology, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Camden, NJ [199]

**Kenneth H. Kraemer, MD**

Chief, DNA Repair Section, Dermatology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD [110, 139]

**T. Krieg, MD**

Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany [63, 157]

**Jean Krutmann, MD**

Univ.- Professor Dr. med., Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf, NRW, Germany [90]

**Roopal V. Kundu, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [189]

**Thomas S. Kupper, MD, FAAD**

Thomas B. Fitzpatrick Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [11]

**Razelle Kurzrock, MD, FACP**

Chair and Professor, Investigational Cancer Therapeutics, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX [32]

**Helen J. Lachmann, MD, FRCP**

Senior Lecturer/Honorary Consultant, National Amyloidosis Centre, University College London Medical School, London, UK [133]

**Jeffrey N. Lackey, MD**

Staff Dermatologist, Kimbrough Ambulatory Care Center, Fort George G. Meade, MD [213]

**Jürgen Lademann,****Prof. Dr. rer. nat. Dr.-Ing. habil.**

Department of Dermatology, Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology (CCP), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany [215]

**Jeffrey R. LaDuca, MD, PhD**

Reflections Dermatology, Skaneateles, NY [226]

**Jo Lambert, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Michael Landthaler, MD**

Department of Dermatology, University of Regensburg, Regensburg, Germany [239]

**Sinéad M. Langan, MRCP, MSc, PhD**

Visiting Scholar, Department of Dermatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA [4]

**Hilde Lapeere, MD, PhD**

Department of Dermatology, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium [75]

**Anne Laumann, MBChB, MRCP(UK), FAAD**

Associate Professor of Dermatology, Department of Dermatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [101]

**Stephan Lautenschlager, MD**

Associate Professor, Outpatient Clinic of Dermatology and Venereology, City Hospital Triemli, Zürich, Switzerland [202]

**Leslie P. Lawley, MD**

Assistant Professor of Dermatology and Pediatrics, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA [82]

**Chyi-Chia Richard Lee, MD, PhD**

Staff Clinician, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD [134]

**Delphine J. Lee, MD, PhD, FAAD**

Dirks/Dougherty Laboratory for Cancer Research, Director, Department of Translational Immunology, John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, CA [186]

**Ken K. Lee, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Director of Dermatologic Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, OR [118]

**Lela A. Lee, MD**

Professor, Departments of Dermatology and Medicine, School of Medicine, University of Colorado Denver, Denver, CO [37]

**David J. Leffell, MD**

David Paige Smith Professor of Dermatology and Surgery, Chief, Section of Dermatologic Surgery and Cutaneous Oncology Department of Dermatology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [113, 114, 115]

**Kristin M. Leiferman, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Utah, Salt Lake City, UT [31, 36]

**Yolanda M. Lenzy, MD, MPH**

Clinical Dermatologist, Family Dermatology of Massachusetts, Brookline, MA [9]

**Aimee L. Leonard, MD**

Private Practice, New England Dermatology и Laser Center, Springfield, MA [253]

**Donald Y.M. Leung, MD, PhD**

Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado Denver, Denver, CO [14]

**Nikki A. Levin, MD, PhD**

Associate Professor, Department of Medicine, Division of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [5]

**Ross M. Levy, MD**

Attending Physician, Division of Dermatology, North Shore University Health System, Skokie, IL [127]

**Bernadette Liegl-Atzwanger, MD**

Institute of Pathology, Medical University Graz, Graz, Austria [125]

**Henry W. Lim, MD**

Chairman and C.S. Livingood Chair, Department of Dermatology, Henry Ford Hospital, Detroit, MI [92, 223]

**Dan Lipsker, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France [171]

**Adam D. Lipworth, MD**

Instructor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA [178, 179]

**Robert Listernick, MD**

Professor, Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [141]

**Rosemarie Liu, MD**

Private Practice Skin, Cancer Surgery Center Fairfax, VA [25]

**Zhi Liu, PhD**

Professor, Department of Dermatology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC [56]

**Robert Loewe, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [162]

**Anke S. Lonsdorf, MD**

Department of Dermatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany [12]

**Mayra E. Lorenzo, MD, PhD**

Instructor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [192]

**Thomas A. Luger, MD**

Professor and Chairman, Department of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany [102]

**Calum C. Lyon, MA, FRCP**

Department of Dermatology, York Hospital, York, North Yorkshire, UK [96, 97]

**Catherine Maari, MD**

Assistant Professor, Department of dermatology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada [67]

**Vandana Madkan, MD**

Dermatologist, Center for Clinical Studies, Dermatological Association of Texas, Houston, TX [191]

**Meera Mahalingam, MD, PhD, FRCPPath**

Professor of Dermatology and Pathology and Laboratory Medicine, Dermatopathology Section, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [187]

**Joelle M. Malek, MD**

Chief Resident, Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [206]

**Richard M. Marchell, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC [152]

**Lynette J. Margesson, MD, FRCPC**

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology and Medicine (Dermatology), Section of Dermatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Dartmouth Medical School, Hanover, NH [78]

**M. Peter Marinkovich, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA [62]

**Adriana R. Marques, MD**

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD [193]

**Nadine Marrouche, MD**

Department of Dermatology, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon [201]

**Erin F. Mathes, MD**

Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [126]

**Theodora M. Mauro, MD**

Service Chief, Dermatology, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, CA [83]

**Susannah E. McClain, MD**

Resident, Department of Dermatology, University of Maryland Medical System, Baltimore, MD [226]

**John A. McGrath, MD, FRCP**

Professor, St John's Institute of Dermatology, Guy's Campus, King's College London, London, UK [8]

**W. H. Irwin McLean, FRSE, FMedSci**

Dermatology and Genetic Medicine University of Dundee, Dundee, UK [8]

**Darius R. Mehregan, MD**

Associate Professor and Hermann Pinkus Chair, Department of Dermatology, Wayne State University, Detroit, MI [34]

**David A. Mehregan, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI [34]

**Atul B. Mehta, MD, FRCP, FRCPPath**

Professor, Department of Haematology, Royal Free Hospital, University College London School of Medicine, London, UK [136]

**Natalia Mendoza, MD, MS**

Assistant Professor, Department of Research and Dermatology, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia [191]

**Peter A. Merkel, MD, MPH**

Professor of Medicine, Section of Rheumatology, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, MA [164]



**Martin C. Mihm, MD, FACP**  
 Director, Melanoma Program  
 in Dermatology, Department of  
 Dermatology, Brigham and Women's  
 Hospital, Boston, MA  
 [6, 124]

**Lloyd S. Miller, MD, PhD**  
 Assistant Professor, Division of  
 Dermatology, David Geffen School of  
 Medicine, University of California, Los  
 Angeles, Los Angeles, CA [10]

**Stanley J. Miller, MD**  
 Associate Professor, Departments of  
 Dermatology and Otolaryngology-  
 Head and Neck Surgery, Johns Hopkins  
 Hospital, Baltimore, MD [46]

**Daniel Mimouni, MD**  
 Senior Lecturer, Department of  
 Dermatology, Beilinson Campus,  
 Rabin Medical Center, Petah-Tikva,  
 Israel [55]

**Julia S. Minocha, MD**  
 Clinical Research Fellow, Department  
 of Dermatology, Feinberg School of  
 Medicine, Northwestern University,  
 Chicago, IL [69]

**Paradi Mirmirani, MD**  
 Department of Dermatology, The  
 Permanente Medical Group, Vallejo,  
 CA [87]

**Robert L. Modlin, MD**  
 Klein Professor of Dermatology,  
 and Professor of Microbiology,  
 Immunology and Molecular Genetics,  
 Department of Medicine, David Geffen  
 School of Medicine, University of  
 California, Los Angeles, Los Angeles,  
 CA [10, 186]

**P. Moinzadeh, MD**  
 Department of Dermatology,  
 University of Cologne, Cologne,  
 Germany [157]

**Paul A. Monach, MD, PhD**  
 Assistant Professor, Department of  
 Medicine, Section of Rheumatology,  
 Vasculitis Center, Boston University  
 School of Medicine, Boston, MA [164]

**Megan M. Moore, MD**  
 Department of Dermatology, The  
 Permanente Medical Group, Walnut  
 Creek, CA [220]

**Rebecca J. Morris, PhD**  
 Professor, Laboratory of Stem Cells  
 and Cancer, The Hormel Institute,  
 University of Minnesota, Austin, MN  
 [45]

**L. Katie Morrison, MD**  
 Department of Dermatology,  
 University of Texas Health Sciences  
 Center, Houston, TX [191]

**Nico Mousdicas, MBChB, MD**  
 Associate Professor, Department of  
 Dermatology, Indiana University,  
 Indianapolis, IN [177]

**Ulrich Mrowietz, MD**  
 Associate Professor, Psoriasis Center,  
 Department of Dermatology, Campus  
 Kiel, University Medical Center  
 Schleswig-Holstein, Kiel, Germany  
 [21]

**Colin S. Munro, MD, FRCP (Glasg)**  
 Professor, Alan Lyell Centre for  
 Dermatology, Southern General  
 Hospital, Glasgow, UK [50]

**George F. Murphy, MD**  
 Professor of Pathology, Harvard  
 Medical School Director, Program in  
 Dermatopathology, Brigham  
 and Women's Hospital, Boston  
 MA [6]

**Haley Naik, MD**  
 Department of Dermatology,  
 Massachusetts General Hospital,  
 Boston, MA [105]

**Amanda M. Nelson, PhD**  
 Department of Dermatology, College  
 of Medicine, The Pennsylvania State  
 University, Hershey, PA [79]

**Isaac M. Neuhaus, MD**  
 Assistant Professor, Department of  
 Dermatology, University of California,  
 San Francisco, San Francisco, CA [121]

**Paul Nghiem, MD, PhD**  
 Associate Professor, Departments of  
 Medicine and Dermatology, University  
 of Washington, Seattle, WA [112, 120]

**Gerhard J. Nohynek, MD, PhD, DABT**  
 Scientific Director, Worldwide Safety  
 Department, L'Oréal RnD, Asnières,  
 France [215]

**David A. Norris, MD**  
 Professor and Chairman, Department  
 of Dermatology, School of Medicine,  
 University of Colorado Denver,  
 Denver, CO [74]

**Scott A. Norton, MD, MPH, MSc**  
 Professor of Dermatology, Division  
 of Dermatology, Department of  
 Medicine, Georgetown University  
 Hospital, Washington, DC [183, 213]

**Lillian Odo, MD**  
 Associate Professor, Department  
 of Dermatology, University of  
 Santo Amaro, São Paulo, SP, Brazil  
 [100]

**John E. Olerud, MD**  
 Professor, Medicine, Division  
 of Dermatology, University of  
 Washington, Seattle, WA [151]

**Katia Ongena, MD, PhD**  
 Professor, Department of Dermatology,  
 University Hospital Ghent, Ghent,  
 Belgium [75]

**Grainne M. O'Regan, MRCPI**  
 Department of Paediatric  
 Dermatology, Our Lady's Children's  
 Hospital, Dublin, Ireland [52]

**Anthony E. Oro, MD, PhD**  
 Associate Professor, Program in  
 Epithelial Biology, School of Medicine,  
 Stanford University, Stanford, CA [116]

**Catherine H. Orteu, MBBS, BSc, MD, FRCP**  
 Consultant Dermatologist, Department  
 of Dermatology, Royal Free Hospital,  
 London, UK [136]

**Nina Otberg, MD**  
 Hair Clinic, Skin and Laser Center  
 Berlin, Potsdam, Germany [88]

**Michael N. Oxman, MD**  
 Professor of Medicine and Pathology,  
 University of California, San Diego,  
 San Diego, CA [194]

**Amy S. Paller, MD**  
 Walter J. Hamlin Professor and  
 Chair of Dermatology, Professor  
 of Pediatrics, Feinberg School of  
 Medicine, Northwestern University,  
 Chicago, IL [143]

**Hee-Young Park, PhD**  
 Associate Professor, Department of  
 Dermatology, Boston University School  
 of Medicine, Boston, MA [72]

**Sareeta R.S. Parker, MD**  
 Associate Clinical Professor,  
 Department of Dermatology, School of  
 Medicine, Emory University, Atlanta,  
 GA [82]

**Anisha B. Patel, MD**  
 Resident, Department of Dermatology,  
 Oregon Health & Science University,  
 Portland, OR [168]

**Tejesh S. Patel, MBBS (Lon), BSc (Hons)**  
 Dermatology Resident, Department  
 of Medicine, Division of Dermatology,  
 University of Tennessee Health Science  
 Center, Memphis, TN [103]

**Aimee S. Payne, MD, PhD**  
 Assistant Professor, Department  
 of Dermatology, University of  
 Pennsylvania, Philadelphia, PA  
 [53, 54]

**Andrea L. Pearson, MD**

Resident Physician, Department of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [192]

**Michelle T. Pelle, MD**

Attending Physician, Department of Medicine, Scripps Mercy Hospital, San Diego, CA [81]

**Brent E. Pennington, MD**

Nashville Skin и Cancer, Nashville, TN [242]

**Margot S. Peters, MD**

Department of Dermatology, Mayo Clinic, Rochester, MN [36]

**Julia S. Pettersen, MD**

Department of Dermatology, Yale School of Medicine, New Haven, CT [115]

**Peter Petzelbauer, MD**

Professor of Microvascular Research, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [162]

**Tania J. Phillips, MD, FRCP, FRCPC**

Professor of Dermatology, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [100]

**Gérald E. Piérard, MD, PhD**

Chief, Dermatopathology Service, Department of Dermatology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium [94]

**Claudine Piérard-Franchimont, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatopathology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium [94]

**Warren W. Piette, MD**

Chair, Division of Dermatology, John H. Stroger Jr. Hospital of Cook County, Chicago, IL [144, 160]

**Caroline Piggott, MD**

Resident, Department of Dermatology, University of California, San Diego, San Diego, CA [195]

**Bianca Maria Piraccini, MD, PhD**

Researcher, Department of Dermatology, University of Bologna, Bologna, Italy [89]

**Mark R. Pittelkow, MD**

Professor, Departments of Dermatology and Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Medical School, Rochester, MN [26, 27, 158]

**Jordan S. Pober, MD, PhD**

Professor and Vice Chair, Department of Immunobiology, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT [162]

**Brian P. Pollack, MD, PhD**

Assistant Professor of Dermatology and Pathology/Laboratory Medicine, Emory University, Winship Cancer Institute and the Atlanta VA Medical Center, Atlanta, GA [237]

**Miriam Keltz Pomeranz, MD**

Clinical Assistant Professor, Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY [108]

**Frank C. Powell, FRCPI, FAAD**

Associate Professor, Department of Dermatology, University College Dublin, Dublin, Ireland [33]

**Julie Powell, MD, FRCPC**

Associate Clinical Professor, and Director of Pediatric Dermatology, Department of Pediatrics, Division of Dermatology, CHU Sainte-Justine University of Montreal, Montreal, QC, Canada [67]

**Jennifer G. Powers, MD**

Resident, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [100]

**Julie S. Prendiville, MB, FRCPC**

Clinical Professor, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada [44]

**Howard B. Pride, MD**

Associate, Departments of Dermatology and Pediatrics, Geisinger Medical Center, Danville, PA [106]

**Ehrhardt Proksch, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany [47]

**Pascale Quatresooz, MD, PhD**

Lecturer Senior Registrar, Department of Dermatopathology, University Hospital of Liège, Liège, Belgium [94]

**Caroline L. Rao, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Duke University, Durham, NC [58]

**Thomas H. Rea, MD**

Emeritus Professor, Department of Dermatology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA [186]

**Kavitha K. Reddy, MD**

Resident, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [9]

**Thomas E. Redelmeier, MD**

Dermatology Department, Charite Hospital/Humboldt University, Berlin, Berlin, Germany [215]

**Arthur R. Rhodes, MD, MPH**

Professor, Department of Dermatology, Rush Medical College, Rush University, Chicago, IL [122]

**Stephen K. Richardson, MD**

Clinical Assistant Professor, Department of Dermatology, Florida State College of Medicine, Tallahassee, FL [234]

**Evan Rieder, MD**

Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, New York, NY [104]

**Maureen Rogers, MBBS, FACD**

Emeritus Consultant, Department of Dermatology, Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney, Australia [87]

**Thomas E. Rohrer, MD**

Clinical Associate Professor of Dermatology, Brown University, Alpert School of Medicine, Providence, RI [243]

**Arash Ronaghy, MD, PhD**

Research Associate, Department of Dermatology, Duke University, Durham, NC [61]

**Ted Rosen, MD**

Professor, Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston, TX [205]

**Marti J. Rothe, MD**

Associate Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT [23]

**Jean-Claude Roujeau, MD**

Department of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII Créteil, Paris, France [39, 40]

**Anne H. Rowley, MD**

Professor, Departments of Pediatrics, and Microbiology—Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [167]

**Thomas M. Runger, MD, PhD**

Professor of Dermatology and Pathology, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [110, 139]

**William A. Rutala, BS, MS, PhD, MPH**

Professor, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC [180]

**Thomas Ruzicka, Prof. Dr. med. Dr. h.c.**

Head and Professor, Department of Dermatology and Allergy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany [24]

**Arturo P. Saavedra, MD, PhD, MBA**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [178, 179, 198]

**Joni G. Sago, MD**

Dermatology Associates of Kingsport, Kingsport, TN [225]

**Raul D. Santos, MD, PhD**

Director, Lipid Clinic, Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Hospital, Sao Paulo, Brazil [135]

**Jean-Hilaire Saurat, MD**

Professor, Swiss Center for Human Applied Toxicology, University Medical Center, Geneva, Switzerland [228]

**Stephanie Saxton-Daniels, MD**

Department of Dermatology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [64]

**Ernst J. Schaefer, MD**

Senior Scientist and Director Lipid Metabolism Laboratory Jean Mayer USDA HNRCA at Tufts University, Boston, MA [135]

**Hans Schaefer, PhD**

Professor, Retired [215]

**Mark Jordan Scharf, MD**

Clinical Professor of Medicine, Division of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [209]

**Stefan M. Schieke, MD**

Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [188]

**Bethanee J. Schlosser, MD, PhD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL [69]

**Kenneth E. Schmader, MD**

Professor and Chief, Department of Medicine-Geriatrics, Division of Geriatrics, Duke University Medical School, Durham, NC [194]

**Holger Schmid, MD, MSc PD**

Department of Internal Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany [169]

**Steven K. Schmitt, MD**

Head, Section of Bone and Joint Infections, Department of Infectious Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [230]

**Robert A. Schwartz, MD, MPH**

Professor and Head, Department of Dermatology, New Jersey Medical School, Newark, NJ [210]

**Aisha Sethi, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Chicago, Chicago, IL [184]

**Jerry Shapiro, MD, FRCPC, FAAD**

Clinical Professor, Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, Canada [88]

**Neil H. Shear, MD, FRCPC**

Professor, Department of Dermatology и Pharmacology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada [41]

**Jessica M. Sheehan, MD**

Mohs Surgeon and Dermatologist, Northshore Center for Medical Aesthetics, Northbrook, IL [243]

**Robert L. Sheridan, MD**

Associate Professor, Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA [95]

**Jeff K. Shornick, MD, MHA**

Private Practice [59]

**Robert Sidbury, MD, MPH**

Associate Professor, Department of Pediatrics, Division of Dermatology, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA [221]

**Nicholas R. Snively, MD**

Department of Dermatology Oregon Health и Science University Portland, OR [118]

**Arthur J. Sober, MD**

Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [122, 124]

**Richard D. Sontheimer, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT [155, 156]

**Apra Sood, MD**

Associate Staff, Department of Dermatology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [48, 211, 212]

**Nicholas A. Soter, MD**

Professor of Dermatology, Ronald O. Perelman Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY [163]

**Richard A. Spritz, MD**

Director, Human Medical Genetics Program, School of Medicine, University of Colorado Denver, Aurora, CO [74]

**Divya Srivastava, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [119]

**John R. Stanley, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA [54]

**William G. Stebbins, MD**

Department of Dermatology, Laser and Skin Surgery Center of Indiana, Carmel, IN [253]

**Christopher J. Steen, MD**

Private Practice, Portland, ME [210]

**Martin Steinhoff, MD, PhD**

Full Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA [102]

**Wolfram Sterry, Prof. Dr.**

Professor and Chairman, Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Charite Universitatsmedizin Berlin, Berlin, Germany [145]

**Georg Stingl, MD**

Professor, Department of Dermatology, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [10]

**Stephen P. Stone, MD**

Professor, Division of Dermatology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, IL [153]

**Bruce E. Strober, MD, PhD**

Assistant Professor, Ronald O. Perelman Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York, NY [214, 220]

**Kathryn N. Suh, MD**

Assistant Professor, Medicine and Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada [207]

**Tung-Tien Sun, PhD**

Professor, Departments of Cell Biology, Pharmacology and Urology, School of Medicine, New York University, New York, NY [46]

**Neil A. Swanson, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, Oregon Health and Science University Portland, OR [118]

**Susan M. Sweeney, MD**

Assistant Professor, Division of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [192]

**Virginia P. Sybert, MD**

Clinical Professor, Department of Medicine, Division of Medical Genetics, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA [142]

**Rolf-Markus Szeimies, MD, PhD**

Professor and Chairman, Department of Dermatology and Allergology, Klinikum Vest Academic Teaching Hospital, Recklinghausen, Germany [238]

**Moses Szklo, MD, MPH, DrPH**

Professor, Departments of Epidemiology and Medicine, Johns Hopkins Schools of Public Health and Medicine, Baltimore, MD [2]

**Jean Y. Tang, MD, PhD**

Assistant Professor, Dermatology, Stanford University, Redwood City, CA [116]

**Elizabeth L. Tanzi, MD**

Co-Director, Washington Institute of Dermatologic Laser Surgery, Washington, DC [251]

**Francisco A. Tausk, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Rochester, Rochester, NY [104]

**Charles R. Taylor, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [90]

**James S. Taylor, MD, FAAD**

Consultant Dermatologist, Department of Dermatology, Dermatology and Plastic Surgery Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [48, 211, 212]

**R. Stan Taylor, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern, Dallas, TX [119]

**Andrew R. Tegeder, MS**

Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA [120]

**Michael D. Tharp, MD**

The Clark W. Finnerud, MD Professor and Chair, Department of Dermatology, Rush University Medical Center, Chicago, IL [149]

**Diane M. Thiboutot, MD**

Professor, Department of Dermatology, College of Medicine, The Pennsylvania State University, Hershey, PA [79, 80]

**Bruce H. Thiers, MD**

Professor and Chairman, Department of Dermatology and Dermatologic Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, SC [152]

**Valencia D. Thomas, MD**

Assistant Professor, Department of Dermatology, Section of Dermatologic Surgery и Cutaneous Oncology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT [118]

**Wynnis Tom, MD**

Assistant Professor, Departments of Pediatrics and Medicine (Dermatology), University of California, San Diego, San Diego, CA [195]

**Kenneth J. Tomecki, MD**

Vice Chairman, Department of Dermatology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH [230]

**Antonella Tosti, MD**

Professor, Department of Dermatology и Cutaneous Surgery, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL [89]

**Franz Trautinger, MD**

Professor and Head, Department of Dermatology and Venereology, Landesklinikum St. Poelten St. Poelten, Austria [35]

**Jeffrey B. Travers, MD, PhD**

Professor of Dermatology, Pharmacology and Toxicology, Departments of Dermatology, Pharmacology and Toxicology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN [177]

**Hensin Tsao, MD, PhD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [124]

**Fragkiski Tsatsou, MD, MSc, BSc**

Dermatology Resident, Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Dessau Medical Center, Dessau, Germany [85]

**Erwin Tschachler, MD**

Professor of Dermatology and Venereology, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [128, 197]

**Margaret A. Tucker, MD**

Director, Human Genetics Program, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, MD [123]

**Stephen Tyring, MD, PhD**

Clinical Professor, Department of Dermatology, University of Texas Health Science Center, Houston, TX [191]

**Selma Ugurel, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Würzburg, Würzburg, Germany [125]

**Lily Changchien Uihlein, MD, JD**

Resident, Department of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, MA [198]

**Jouni Uitto, MD, PhD**

Professor and Chair, Department of Dermatology and Cutaneous Biology, Jefferson Medical College, Philadelphia, PA [63]

**Mark A. Unger, MD, CCFP**

Private Practice, Toronto, ON, Canada [256]

**Robin H. Unger, MD**

Clinical Professor, Department of Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY [256]

**Walter P. Unger, MD**

Clinical Professor, Department of Dermatology, Mt. Sinai School of Medicine, New York, NY [256]

**Anders Vahlquist, MD, PhD**

Professor, Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden [228]

**Isabel C. Valencia, MD**

Dermatopathology, Dermopath Diagnostics Bay Area, Tampa, FL [216]

**L. Valeyrie-Allanore, MD**

Department of Dermatology, Université Paris XII, Cedex, France [40]

**Nanja van Geel, MD, PhD**

Professor, Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Mireille Van Gele, PhD**

Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Maurice A.M. van Steensel, MD, PhD**

Professor, Dermatology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands [50]

**Travis W. Vandergriff, MD**

Chief Resident, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [91]

**Evelien Verhaeghe, MD**

Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium [75]

**Miikka Vikkula, MD, PhD**

Maitre de Recherches du F.N.R.S. Human Molecular Genetics (GEHU) Christian de Duve Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium [172]

**John J. Voorhees, MD, FRCP**

Professor, Department of Dermatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI [217]

**Justin J. Vujevich, MD**

Director, Mohs Surgery, Vujevich Dermatology Associates, PC, Pittsburgh, PA [246]

**Daniel Wallach, MD**

Senior Lecturer, Department of Dermatology, Hôpital Tarnier-Cochin, Paris, France [33]

**David J. Weber, MD, MPH**

Professor of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC [180]

**Roger H. Weenig, MD, MPH**

Adjunct Assistant Professor, Department of Dermatology, University of Minnesota, Minneapolis, MN [158]

**Arnold N. Weinberg, MD**

Professor, Infectious Disease Unit, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA [178, 179]

**Martin A. Weinstock, MD, PhD**

Professor, Departments of Dermatology and Community Health, Brown University, Providence, RI [1]

**Elliot T. Weiss, MD**

Laser и Skin Surgery Center of New York, New York and Southampton, NY [252]

**Margaret A. Weiss, MD**

Department of Dermatology Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD [249]

**Robert A. Weiss, MD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD [249]

**Victoria P. Werth, MD**

Professor, Department of Dermatology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA [224]

**Lucile E. White, MD**

Pearland Dermatology and DermSurgery Associates, The Methodist Hospital, Houston, TX [127]

**Hywel C. Williams, MSc, PhD, FRCP**

Professor of Dermato-Epidemiology, Centre of Evidence-Based Dermatology, University of Nottingham, Nottingham, UK [4]

**Ifor R. Williams, MD, PhD**

Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, GA [11]

**Lynn D. Wilson, MD, MPH**

Professor, Vice Chairman and Clinical Director, Therapeutic Radiology, Yale School of medicine, Yale University, New Haven, CT [240]

**Karen Wiss, MD**

Professor, Department of Medicine (Dermatology) and Pediatrics, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA [192]

**Klaus Wolff, MD, FRCP**

Professor of Dermatology, Chairman Emeritus, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria [6]

**Stephen E. Wolverton, MD**

Theodore Arlook Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN [236]

**Sook-Bin Woo, DMD**

Associate Professor, Department of Oral Medicine, Infection and Immunology, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA [76]

**Gary S. Wood, MD**

Johnson Professor and Chairman, Department of Dermatology, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI [25, 146]

**Robert A. Wood, MD**

Professor, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD [229]

**David T. Woodley, MD**

Professor, Department of Dermatology, The Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA [60]

**Sophie M. Worobec, MD, FAAD**

Associate Professor, Department of Dermatology, Chicago School of Medicine, University of Illinois, Chicago, IL [70]

**Mina Yaar, MD**

Professor, Department of Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston, MA [72, 109]

**Albert C. Yan, MD**

Associate Professor, Departments of Pediatrics and Dermatology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA [130]

**Kim B. Yancey, MD**

Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX [57]

**Gil Yosipovitch, MD**

Professor, Department of Dermatology, Wake Forest University School of Medicine, Winston Salem, NC [103]

**Andrea L. Zaenglein, MD**

Associate Professor, Departments of Dermatology and Pediatrics, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA [80]

**Mozheh Zamiri, BSc (Hons), MBChB, MRCP, MD**

Specialist Registrar, Alan Lyell Centre for Dermatology, Southern General Hospital, Glasgow, Scotland [50]

**Christos C. Zouboulis, MD, PhD**

Professor and Director, Departments of Dermatology, Venereology, Allergology and Immunology, Dessau Medical Center, Dessau, Germany [85, 166]

**Kathryn A. Zug, MD**

Professor, Section of Dermatology, Dartmouth Medical School, Hanover, NH [13]

**Melanie Kingsley, MD**

Assistant Professor of Dermatology, Director of Cosmetic Dermatology and Laser Surgery, Department of Dermatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN [243]

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Новые сведения способствуют прогрессу медицины, повышая качество оказания медицинской помощи пациентам. Бурный рост научных знаний о заболеваниях и биологии кожи обуславливает своевременность публикации восьмого издания *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (DIGM)*. Сорок лет назад первое издание «Фиц» явилось насыщенным учебным пособием, предназначенным обеспечить всеобъемлющие знания по дерматологии. Актуальность дерматологии для клинической практики и фундаментальные научные принципы специальности послужили определяющими моментами нового текста. Данное издание, задуманное как доступное и «читабельное» для всех увлеченных клинической и научной дерматологией, более чем когда-либо закрепляет те, ранее поставленные цели. Это руководство также подчеркивает значимость дерматологии для внутренних болезней и других терапевтических и хирургических дисциплин. Оно написано как для опытных клиницистов и биологов-дерматологов, так и для тех, кто только находится в процессе обучения.

Стремительное накопление новых сведений, актуальных для дерматологии и биологии кожи, заставило значительно пересмотреть написанные ранее и добавить новые главы, касающиеся глобального (всеобщего) дерматологического здоровья, этнических и расовых со-

ображений относительно здоровой и пораженной кожи, а также изучения стволовых клеток. Также значительно расширены разделы, посвященные медикаментозному и хирургическому лечению, что отражает возрастающую важность дерматологических процедур и манипуляций.

Примерно двадцать процентов глав написано с привлечением экспертных знаний новых авторов. Эти авторы привнесли современные точки зрения и гарантии, что содержание книги останется свежим и полным жизненной силы. Пересмотр схематических представлений клинических и фундаментальных научных механизмов, также как алгоритмов клинической помощи обеспечит быструю интуитивную «навигацию» при сохранении точности и важных деталей. В это издание включены дополнительные клинические изображения и новые таблицы, позволяющие бегло просмотреть ключевые моменты каждой главы. Наконец, части книги обозначены различными цветами, что позволит Читателю легко найти интересующие его разделы. Проверенная, хорошо обобщенная и критически интерпретированная информация необходима для лечения пациентов, предотвращения заболеваний кожи и прогресса биологии кожи. Редакторы этого восьмого издания *DIGM*, работая над оригинальным текстом, стремились достичь именно этой цели.

Лоуэлл А. Голдсмит  
Стивен И. Кац  
Барбара А. Джилкрест  
Эми С. Паллер  
Дэвид Дж. Леффель  
Клаус Вольф

## Глава 188 :: Поверхностные грибковые инфекции

### :: Stefan M. Schieke, Amit Garg

#### ПОВЕРХНОСТНЫЕ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Дерматофиты подразделяют на три рода: *Epidermophyton*, *Microsporum* и *Trichophyton*. Далее они классифицируются в зависимости от трех зон естественного обитания (люди, животные и почва).
- Дерматофиты инфицируют кератинизированные ткани, в том числе кожу, волосы и ногти.
- Микроскопия, культуральный анализ, обследование под лампой Вуда и гистология — все эти методы могут быть полезными для подтверждения диагноза дерматофитии.
- *Trichophyton* является самым распространенным в США родом дерматофитов.
- Несколько местных препаратов (имидазолы и аллиламин) и системных лекарств (гризеофульвин, итраконазол, флуконазол и тербинафин) являются эффективными терапевтическими средствами против дерматофитов.
- *Tinea nigra* является поверхностной дерматофитной инфекцией, которая может имитировать акральную лентигозную меланому.
- Пьедра, имеющая черную и белую формы, является бессимптомной поверхностной грибковой инфекцией волосяного стержня.

#### МИКОЗЫ

Микозы подразделяются на три формы: (1) поверхностную, поражающую роговой слой, волосы, ногти (2) подкожную, поражающую дерму и/или подкожно-жировую клетчатку и (3) глубокую/системную, представляющую собой гематогенное распространение организмов, в том числе оппортунистических патогенов, в иммунодефицитных организмах. В данной главе рассматриваются поверхностные микозы и локализация их проявлений на кожных покровах и придатках кожи (табл. 188-1).

Словарь терминов, используемых в этой главе, приведен в таблице 188-2.

ТАБЛИЦА 188-1

#### Локализация инфекции на коже и кожных покровах при поверхностных микозах

Род	Кожа	Волосы	Ногти
<i>Trichophyton</i>	X	X	X
<i>Microsporum</i>	X	X	
<i>Epidermophyton</i>	X		X
<i>Tinea nigra</i>	X		
Черная пьедра		X	
Белая пьедра		X	

ТАБЛИЦА 188-2

#### Словарь терминов

Антропофильный — предпочитающий человека в качестве места естественного обитания

Артроконидии — бесполое споры, образующиеся путем сегментации гиф

«Dematiaceous» — «темноокрашенный», меланин в клеточных стенках конидий, гиф или обоих элементов приводит к темной окраске гриба

Экзотрикс — тип роста дерматофитов в форме спор, образующих футляр вокруг стержня волоса

Эндотрикс — тип роста дерматофитов с образованием спор внутри стержня волоса

Фавус — тип роста волос с образованием гиф и воздушных пространств в волосяном стержне

Геофильный — предпочитающий почву, а не людей или животных в качестве места естественного обитания

Гифы — длинные, нитевидные клетки гриба, образующие разветвленную сеть, называемую мицелием

Макроконидии — бесполое крупные многоядерные споры, образующиеся при вегетативном размножении

Микроконидии — бесполое мелкие споры, образующиеся при вегетативном размножении

Зоофильный — предпочитающий животных, а не людей, в качестве места естественного обитания

## ДЕРМАТОФИТЫ

Царство грибов насчитывает в мире более 1,5 миллиона видов. Дерматофиты (термин образован от греческого слова, означающего «кожное растение») входят в семейство Arthrodermataceae и представлены примерно 40 видами, которые разделяются на три рода: *Epidermophyton*, *Microsporum* и *Trichophyton*.

В Соединенных Штатах наиболее часто выделяются виды *Trichophyton species*, а именно *T. rubrum* и *T. interdigitale*. Далее дерматофиты подразделяются в зависимости от мест естественного обитания, которыми могут быть люди, животные или почва. Их способность прикрепляться к кератинизированным тканям, внедряться в них и использовать продукты распада в качестве источников питания формирует молекулярную базу поверхностных грибковых инфекций кожи, волос и ногтей, которые называются *дерматофитиями*.<sup>1</sup>

### ТАКСОНОМИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Следует упомянуть недавние модификации в таксономической (классификационной) системе дерматофитов, которые влияют на клиническую практику. Если ранее таксономия опиралась, в основном, на фенотипические характеристики дерматофитов, то недавнее привлечение генотипических анализов потребовало перегруппировки некоторых таксонов, поскольку многие из генотипических различий не были отражены фенотипически и наоборот.<sup>2</sup> Современная таксономия пред-

ставляет собой синтез новых данных, полученных на основании секвенирования различных геномных регионов, таких как ITS (внутренние транскрибируемые участки или спейсеры) рибосомальной ДНК гриба, и классических фенотипических характеристик. Трудность в создании такой таксономической системы для дерматофитов связана с пониженным генетическим разнообразием вследствие недавнего видообразования и заселения одинаковых экологических ниш. Фенотипически это отражается в похожих клинических проявлениях, вызванных многочисленными, таксономически различными видами дерматофитов. Следует, однако, отметить, что структура существующей системы еще продолжает разрабатываться, и что таксономия, вероятно, подвергнется в будущем дальнейшим уточнениям. В таблице 188-3 перечислены наиболее распространенные патогенные дерматофиты, в том числе их новая таксономия согласно естественным местам обитания и резервуарам. Однако текущая медицинская литература по дерматофитам и инфекциям не придерживается строго новой таксономии. Чтобы избежать путаницы ввиду динамического статуса таксономии, а также учесть текущую номенклатуру в литературе, в этой главе будут применяться обе номенклатуры, что может вызвать некоторые очевидные противоречия. Авторы надеются, что в будущих изданиях этой главы будет опубликована более унифицированная номенклатура.

Дополнительная классификация поверхностных грибов по месту естественного обитания клинически релевантна, поскольку разделение на антропофильные, зоофильные и геофильные дерматофиты дает важную

ТАБЛИЦА 188-3

#### Места обитания и хозяева распространенных дерматофитов

Место обитания	Дерматофит	Хозяин
Антропофильные	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton tonsurans</i> <i>Trichophyton interdigitale</i> (syn: <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i> ) <i>Trichophyton schoenleinii</i> <i>T. rubrum</i> (syn: <i>Trichophyton megninii</i> , <i>Trichophyton gourvilii</i> ) <i>Trichophyton soudanense</i> <i>Trichophyton violaceum</i> (syn: <i>Trichophyton yaoundei</i> ) <i>Trichophyton concentricum</i> <i>Microsporum audouinii</i> <i>Microsporum ferrugineum</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>	Люди
Зоофильные	<i>T. mentagrophytes</i> (syn: <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i> ) <i>T. interdigitale</i> (syn: <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i> , <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>granulosum</i> ) <i>Trichophyton erinacei</i> <i>Trichophyton simii</i> <i>Trichophyton verrucosum</i> <i>Microsporum canis</i> (syn: <i>Microsporum distortum</i> , <i>Microsporum equinum</i> ) <i>Microsporum amazonicum</i> <i>Microsporum gallinae</i> <i>Microsporum nanum</i> <i>Microsporum persicolor</i>	Грызуны Грызуны Ежи Приматы Рогатый скот Кошки, собаки Лошади Грызуны Домашняя птица Свиньи Грызуны
Геофильные	<i>Microsporum gypseum</i> <i>Microsporum cookie</i> <i>Microsporum persicolor</i> <i>Trichophyton vanbreuseghemii</i> <i>Trichophyton eboreum</i> <i>Trichophyton terrestre</i>	Почва



информацию об источниках инфекции и отражается в различии клинических признаков.

**АНТРОПОФИЛЬНЫЕ** виды обычно встречаются только в организме человека и передаются при прямом контакте. Инфицированные частички кожи или волосы, которые, например, остаются на одежде, расческах, головных уборах, носках и полотенцах, также служат источниками или резервуарами инфекции. В отличие от спорадических геофильных и зоофильных инфекций, антропофильные инфекции нередко эпидемические по природе. Данные дерматофиты адаптировались к своему хозяину, организму человека, и вызывают невоспалительную или слабо воспалительную реакцию организма-хозяина.

**ЗООФИЛЬНЫЕ** виды передаются людям от животных. Распространенными источниками инфекции являются кошки, собаки, кролики, морские свинки, свиньи, птицы, лошади, крупный рогатый скот и другие животные. Передача может происходить путем прямого контакта с самим животным или косвенно, через инфицированный волосяной покров животного. Излюбленными участками инфекции являются открытые участки, такие как волосистая часть головы, область бороды, лицо и руки. *Microsporum canis* часто передается людям от кошек и собак, в то время как морские свинки и кролики являются частым источником инфицирования человека зоофильными штаммами *T. interdigitale*. В то время как адаптация зоофильных дерматитов к своему хозяину приводит у животных к сравнительно «молчаливым» инфекциям, у человека эти дерматофиты обычно вызывают острые и интенсивные воспалительные реакции.<sup>1</sup>

**ГЕОФИЛЬНЫЕ** грибы вызывают спорадическую инфекцию у человека при прямом контакте с почвой. Наиболее частым геофильным дерматофитом, который выделяют у человека, является *Microsporum gypseum*. Существует потенциал эпидемического распространения инфекции вследствие высокой вирулентности геофильных штаммов, а также их способности образовывать долгоживущие споры, которые могут сохраняться в подстилках, пополах или инструментах для стрижки животных. Как и в случае зоофильных инфекций, геофильные дерматофиты обычно вызывают интенсивные воспалительные реакции.<sup>3</sup>

Клинические проявления дерматофитий зависят не только от источника, но и от состояния организма-хозяина. Лица с ослабленным иммунитетом более подвержены стойким дерматофитным инфекциям или глубоким микозам.<sup>4,5</sup> Интересно отметить, что в случае ВИЧ-инфекции возрастает только тяжесть дерматофитий, но не их распространенность.<sup>6</sup> Другие факторы организма-хозяина, такие как возраст, пол и раса являются дополнительными эпидемиологическими факторами для инфекции, хотя их связь с восприимчивостью к дерматофитам остается неясной. Дерматофитные инфекции, например, встречаются у мужчин в пять раз чаще, чем у женщин.

Поверхностные грибковые инфекции являются проблемой во всем мире и поражают более чем 20–25% населения.<sup>7</sup> Некоторые виды распространены повсе-

местно, география распространения других видов ограничена. Преобладание определенных видов имеет, соответственно, значительные географические различия, как например, в случае дерматофитии волосистой части кожи головы. Во второй половине XX века *Trichophyton tonsurans* заменил вид *Microsporum audouinii* на месте самой распространенной причины дерматофитии волосистой части головы в Соединенных Штатах, а вид *M. canis* теперь стал второй по частоте причиной дерматофитной инфекции.<sup>8</sup> В Европе *M. canis* остается самой распространенной причиной дерматофитии волосистой части кожи головы, несмотря на значительно возросшую частоту *T. tonsurans*.<sup>9</sup> Этиологический профиль в Африке совершенно другой — там преобладающими патогенами являются *M. audouinii*, *Trichophyton soudanense* и *Trichophyton violaceum*.<sup>10</sup> Однако в связи с путешествиями и миграцией виды инфекций также динамически изменяются. Например, *T. soudanense* и *T. violaceum*, типично ограниченные регионом Африки, были в 2007 году выделены в США в качестве возбудителей дерматофитии волосистой части кожи головы.<sup>11</sup> И наконец, местные традиции могут также влиять на заболеваемость и тип дерматофитий. Ношение мацерующей герметической обуви, например, в промышленно-развитых странах, приводит к большей распространенности дерматофитии стоп и онихомикоза в этих регионах.<sup>6</sup>

## ПАТОГЕНЕЗ

Дерматофиты располагают широким набором ферментов (кератинолитических протеаз, липаз, и т.д.), которые, действуя как факторы вирулентности, обеспечивают адгезию патогена к коже, волосам и ногтям и инвазию, а также использование кератина как источника питательных веществ для выживания. Начальным этапом дерматофитной инфекции является сцепление с кератином, за которым следуют этапы инвазии и роста элементов мицелия. Вследствие разложения кератина и последующего высвобождения воспалительных медиаторов в организме-хозяине развивается воспалительная реакция разной степени интенсивности.

Классическая кольцевидная морфология дерматофитии гладкой кожи возникает в результате воспалительной реакции хозяина на распространение дерматофита, после чего следует ослабление или удаление элементов гриба из бляшки, а во многих случаях — спонтанное разрешение инфекции.

**АДГЕЗИЯ.** Дерматофиты преодолевают несколько линий защиты хозяина, прежде чем гифы начнут выживать в кератинизированных тканях. Первым этапом является успешная адгезия артроконидий, бесполовых спор, образованных фрагментацией гиф, к поверхности кератинизированных тканей.<sup>12</sup> К ранним неспецифическим линиям защиты хозяина относятся фунгистатические жирные кислоты кожного сала, а также конкурентная бактериальная колонизация.<sup>13,14</sup> В нескольких недавних исследованиях изучались молекулярные механизмы, участвующие в адгезии артроконидий к кератинизированным поверхностям. Было показано, что дерматофиты селективно используют свой протеолитический

инструментарий в процессе адгезии и инвазии.<sup>15,16</sup> Объяснением и основой этих согласованных атакующих действий частично является стимуляция экспрессии многочисленных генов, индуцируемая контактом с кератином, что было показано в ходе анализа генов с дифференциальной экспрессией при *T. rubrum*.<sup>17</sup> Через несколько часов успешной адгезии, споры начинают прорастать, готовясь к следующему шагу в цепи инфекционных событий, а именно к инвазии.

**ИНВАЗИЯ.** Травматизация и мацерация облегчают проникновение дерматофитов через кожу. Инвазия прорастающих элементов гриба завершается в дальнейшем секрецией специфических протеаз, липаз и керамидаз, дигестивные продукты которых также служат питательными веществами для гриба.<sup>18</sup> Интересно отметить, что маннаны, являющиеся компонентом клеточной стенки гриба, оказывают ингибирующее действие на пролиферацию кератиноцитов и клеточно-опосредованный иммунитет.<sup>19,20</sup>

**РЕАКЦИЯ ХОЗЯИНА.** Дерматофиты сталкиваются с рядом реакций организма-хозяина, начиная от нескольких линий неспецифических механизмов, в том числе фунгистатических жирных кислот, повышенной эпидермальной пролиферации и секреции воспалительных медиаторов до клеточно-опосредованного иммунитета. В линии защитных механизмов кератиноциты представляют собой первый пограничный заслон из живых клеток, с которым сталкиваются внедряющиеся грибковые элементы. Ключевая позиция кератиноцитов отражается в их комплексном ответе на инвазию, который включает пролиферацию для усиления слущивания роговых чешуек, а также секрецию антимикробных пептидов, в том числе  $\beta$ -дефензина-221 и провоспалительных цитокинов (ИНФ- $\alpha$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 8, 16 и 17), которые далее активируют иммунную систему. Как только поражаются более глубокие слои эпидермиса, появляются новые неспецифические механизмы защиты, такие как конкуренция за железо со стороны ненасыщенного трансферрина.

Выраженность воспалительной реакции хозяина зависит от его иммунного статуса, а также от ареала естественного обитания участвующих в инвазии дерматофитов. Интересно отметить, что антропофильные дерматофиты индуцируют секрецию ограниченного профиля цитокинов у кератиноцитов *in vitro* по сравнению с зоофильными видами.<sup>22,23</sup> Этой разницей может объясняться усиленная воспалительная реакция, обычно наблюдаемая при инвазии зоофильных видов.

Следующим уровнем защиты является клеточно-опосредованный иммунитет, который вызывает специфическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа против внедряющихся грибов. Воспалительная реакция, связанная с этой гиперчувствительностью, ассоциируется с клиническим разрешением, в то время как дефект в клеточно-опосредованном иммунитете может привести к хронической или рецидивирующей дерматофитии. Th2-ответ не является защитным, так как у пациентов с повышенными титрами антител к грибковым антигенам наблюдаются распространенные дерматофитные инфекции.<sup>24</sup> Предполагается возможная роль ответа

на дерматофитные инфекции со стороны Th17, так как недавно было обнаружено связывание элементов гиф с дектином-2, паттерн-распознающим рецептором лектинов типа С на дендритных клетках, ключевым для индуцирования ответов Th17.<sup>25,26</sup> Однако относительное значение иммунного ответа на дерматофиты со стороны Th17 еще предстоит выяснить.

## ГЕНЕТИКА

Несмотря на эпидемиологические наблюдения, указывающие на генетическую предрасположенность к грибковой инфекции, молекулярная база, которая объясняла бы эту гипотезу, отсутствует. Однако недавно были описаны две семьи с повышенной восприимчивостью к грибковым инфекциям и мутацией в грибковом паттерн-распознающем механизме лектинов типа С. Кроме того, мутации в CARD9, адапторной молекуле, ниже по ходу транскрипции дектина-1 и дектина-2, которые приводят к активации Th17, ассоциировались с восприимчивостью к хроническому слизисто-кожному кандидозу наряду с хроническими дерматофитными инфекциями.<sup>27</sup>

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

(табл. 188-4)

Клинический диагноз дерматофитной инфекции подтверждается обнаружением элементов гриба при микроскопии, идентификацией патогена в культуральном анализе или появлением гиф в роговом слое при гистологическом исследовании. Кроме того, характер свечения при обследовании под лампой Вуда может подтвердить клиническое подозрение.

## МИКРОСКОПИЯ

Хотя исследование под микроскопом обработанных КОН образцов чешуек не позволяет определить видовую принадлежность гриба или охарактеризовать профиль восприимчивости, это метод применяется (или недостаточно применяется) как быстрый, недорогой и доступный инструмент для подтверждения диагноза дерматофитии.

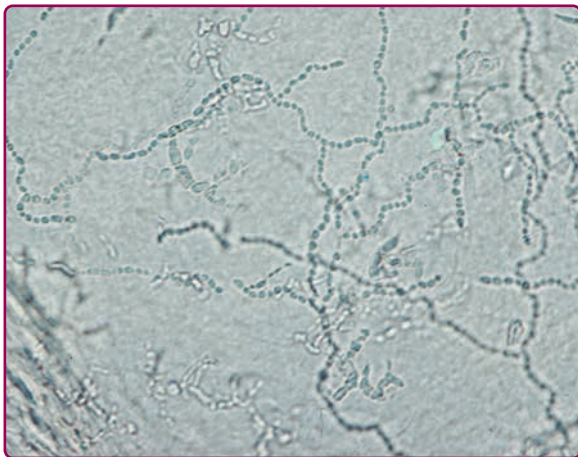
При дерматофитии, поражающей кожу, волосы или ногти, микроскопия препарата с 10–20% КОН без исключений показывает (рис. 188-1) септированные и ветвящиеся гифы. Все поверхностные дерматофиты при визуализации данным методом кажутся идентичными. Поскольку исследование с КОН может дать ложноотрицательный результат в 15% случаев,<sup>28</sup> при подозрении на дерматофитию пациентам следует проводить терапию исходя из клинической картины. Подтверждение инфекции в культуральном анализе рекомендуется, когда требуется системная терапия, как например, в случае дерматофитии волосистой части кожи головы.

Чешуйки кожи получают, соскабливая их с пораженного участка тупым концом скальпеля кнаружи от прогрессирующих краев очага. Обрезки ногтей на полную их толщину выполняют, отступив от края, они должны включать как можно более проксимальный дистрофи-

ТАБЛИЦА 188-4

## Лабораторные методы идентификации дерматофитов

Лабораторный тест	Метод	Функция	Результаты
Препарат с гидроксидом калия	Чешуйки с прогрессирующего края очага, подногтевой материал или пораженные волосы помещают на предметное стекло. Раствор КОН 10% капают на образец и накрывают покрывным стеклом. Нижнюю поверхность предметного стекла можно слегка подогреть на слабом пламени.	Раствор КОН и слабое нагревание размягчает кератин и выявляется дерматофит.	Длинные узкие септированные и ветвящиеся гифы
Культура	Среда Сабуро (пептон 4%, глюкоза 1%, агар, вода)  Модифицированная среда Сабуро (добавлен хлорампеникол, циклогексимид и гентамицин)	Способствует росту дерматофитов  Способствует росту дерматофитов и блокирует рост видов <i>Candida</i> (но не <i>Candida albicans</i> ), <i>Cryptococcus</i> , <i>Prototheca</i> , а также вида <i>P.werneckii</i> , <i>Scytalidium</i> и <i>Ochroconis gallopava</i>	Микроскопическая морфология микроконидий и макроконидий, наряду с признаками культуры, в том числе топографией поверхности и пигментацией. Отсылаем читателя к сайту <a href="http://www.mycology.adelaide.edu.au/">http://www.mycology.adelaide.edu.au/</a> , где дается полная характеристика грибковых колоний. Распространенные колонии представлены в табл. 188–5.
Тестовая среда для дерматофитов	Чешуйки с прогрессирующего края очага, подногтевой материал или пораженные волосы, помещенные в среду	Среда содержит феноловый красный индикатор pH. Дерматофиты утилизируют белки, что приводит к щелочной среде с избытком ионов аммония	Инкубация при комнатной температуре в течение 5–14 дней в присутствии дерматофита приводит к изменению цвета среды с желтого на ярко-красный.
Гистологическое исследование со специальными красителями: периодной кислотой и реактивом Шиффа и метенамин-серебром по Грокотту	Ткань получают методом биопсии кожи или ногтей	Окрашивается клеточная стенка гриба и в тканевых срезах обнаруживаются элементы гриба	В роговом слое обнаруживаются розовые (Шифф-реакция) или черные (метенамин-серебро) элементы гриба



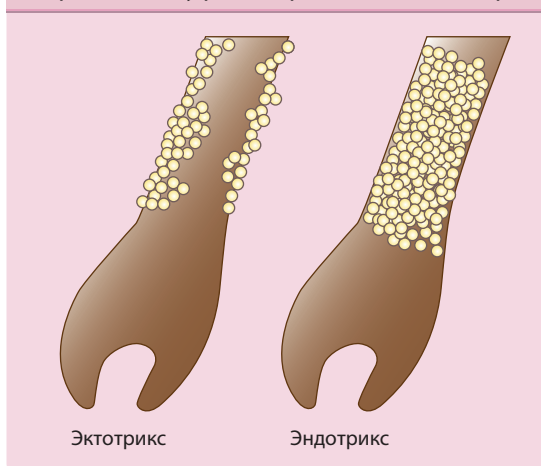
**Рисунок 188-1** При микроскопии чешуек кожи обнаруживаются септированные ветвящиеся гифы.

ческий участок, но так, чтобы не нанести травмы. Волосы следует выдернуть (не обрезать), поместить на предметное стекло, приготовить препарат с 10–20% КОН и накрыть покрывным стеклом. Легкий подогрев предметного стекла на слабом пламени помогает раствору КОН лучше проникнуть в кератин. Микроскопия с малым увеличением выявит три возможных типа инфекции (рис. 188-2): (1) Экотрикс — небольшие или крупные артропоконидии, образующие «футляр» вокруг волосяного стержня, (2) Эндотрикс — артропоконидии внутри волосяного стержня или (3) Фавус — гифы и воздушные пространства внутри волосяного стержня.

## КУЛЬТУРА

Определение вида поверхностных грибов опирается на микроскопические, макроскопические и метаболические характеристики организма. В то время как некоторые

Поверхностное и внутреннее поражение волосяного стержня



**Рисунок 188-2** Схема поверхностного (эктотрикс) и внутреннего (эндотрикс) поражения волосяного стержня.

дерматофиты легко идентифицируются на основании первично изолированных культур, для большинства остальных требуется дальнейшая дифференцировка методом субкультур на специальных средах (идентификационная культура) или посредством специальных биохимических тестов. Декстрозный агар Сабуро (SDA) наиболее часто применяется в качестве среды для выделения дерматофитов и является той средой, на которой основано большинство морфологических описаний. Элиминацию контаминантов культуры, плесеней, дрожжей и бактерий, осуществляют, добавляя в среду циклогексимид и хлорампеникол (+/-гентамицин), что делает ее высокоизбирательной для изоляции дерматофитов. Развитие колоний может занять 5–7 дней в случае *Epidermophyton floccosum* и до 4 недель для *Trichophyton verrucosum*. Культуры инкубируют при комнатной температуре (20–25 °С) как минимум 4 недели, прежде чем сделать вывод об отсутствии роста. Дерматофитная тестовая среда (DTM) является альтернативной средой для изоляции дерматофитов, которая содержит феноловый красный индикатор pH. Среда становится красной, когда протеолитическая активность дерматофитов повышает pH до 8 и выше, и остается янтарной при росте большинства сапрофитов. Побочные кислотные продукты недерматофитных грибов окрашивают среду в желтый цвет. Хотя DTM является хорошей альтернативой для изоляции дерматофитов, прямая идентификация дерматофитов не всегда возможна вследствие изменений в росте и, следовательно, в морфологии дерматофитов в DTM. В таблице 188-5 описаны общие микроскопические признаки микроконидий и макроконидий трех родов дерматофитов, а в таблице 188-6 представлены колонии и микроскопические признаки самых распространенных видов дерматофитов. Идентификация изолированных грибов облегчается субкультуральным анализом на специфических средах, таких как картофельный декстрозный агар (PDA) или кукурузный агар Борелли (BLA), которые стимулируют спорообразование, производство пигмента и развитие типичной морфологии. И наконец, дерматофиты могут далее дифференцироваться по способности расти на полированном

ТАБЛИЦА 188-5

### Микроскопические признаки дерматофитов Микроконидии и макроконидии

Род	Микроконидии	Макроконидии
<i>Trichophyton</i>	Гладкостенные. Используются для идентификации	Отсутствуют или не диагностируются
<i>Microsporum</i>	Отсутствуют или не диагностируются	Стенки неровные. Используются для идентификации
<i>Epidermophyton</i>	Отсутствуют	Гладкостенные. Используются для идентификации

рисе, перфорировать короткие пряди волос *in vitro*, гидролизовать мочевины (уреазный тест) или по потребности в питательных средах для роста (табл. 188-7).

## ПАТОГИСТОЛОГИЯ

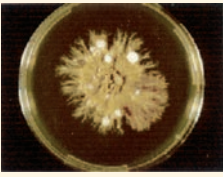
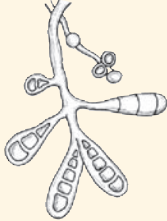




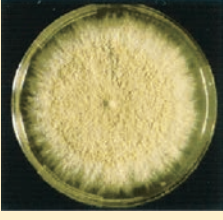
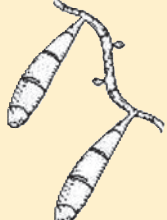
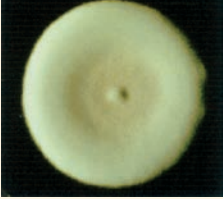


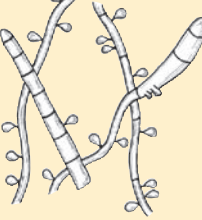
Биопсия кожи редко применяется при обследовании в случае типичных дерматофитий. При локализованных кожных высыпаниях с подозрением на дерматофитию и неоднозначным результатом исследования с КОН терапия часто проводится, несмотря на отсутствие подтверждения. Биопсия может подтвердить диагноз, когда для лечения стойких или распространенных высыпаний рекомендуется системный препарат. Биопсия может помочь в диагностике гранулемы Майокки, при которой исследование с КОН поверхностных чешуек чаще дает отрицательный результат. Кроме того, биопсия иногда полезна для подтверждения наличия гиф, поражающих волосяные стержни при дерматофитии волосистой части кожи головы, хотя для определения вида патогена необходим культуральный анализ. При наличии гиф в роговом слое их можно оценить путем окрашивания гематоксилином и эозином. Однако специальные красители, чаще всего периодная кислота и реактив Шиффа (PAS) или метенамин-серебро, выявляют гифы, плохо определяемые при рутинном окрашивании. Если для онихомикоза наиболее чувствительным тестом является культуральный, то для исследования обрезков ногтя наиболее чувствителен PAS-метод,<sup>29</sup> который избавляет от необходимости неделями ждать результата.

## ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ ПОД ЛАМПОЙ ВУДА

Исследование под лампой Вуда (365 нм) участков тела с волосяным покровом, таких как волосистая часть кожи головы или область бороды, может выявить птеридиновую флуоресценцию волос, инфицированных грибковыми патогенами. Флуоресцирующие волосы затем подвергаются дальнейшему исследованию, в том числе культуральному анализу. Эктотриксные организмы, такие как *M. canis* и *M. audouinii* будут флуоресцировать при исследовании под лампой Вуда, а эндотриксный организм *T. tonsurans* флуоресценции не вызывает. Поскольку *T. tonsurans*

ТАБЛИЦА 188-6

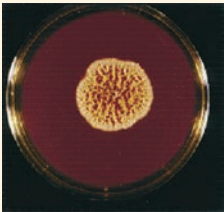

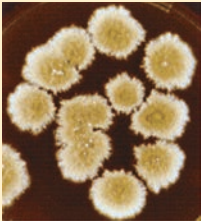
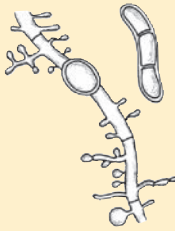

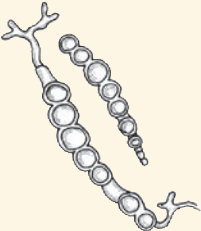

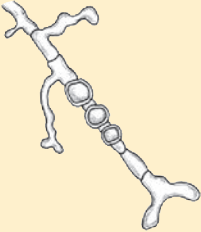
## Свойства большинства часто встречающихся дерматофитов

Вид	Морфология колонии		Морфологические особенности при микроскопии
<p><i>Epidermophyton floccosum</i></p> 	<p>Плоская перистая колония с центральной впадиной и тусклой серо-зеленой окраской. Пигментация в диапазоне от желтого до коричневого</p>		<p>Нет микроконидий, множество тонко- и толстостенных макроконидий в форме булавы.</p>
<p><i>Microsporum audouinii</i></p> 	<p>Плоская колония бело-серого цвета с широкими радиальными бороздами. Пигментация от желтовато-коричневого до желтовато-розового. Розовый пигмент на картофельном агаре. Нет роста на рисовом агаре.</p>		<p>Терминальные хламидоконидии и гребенчатые гифы.</p>
<p><i>M. canis</i></p> 	<p>Плоская, белая или бежевая колония с грубыми ворсинками и узко расположенными радиальными бороздами. Желтая или оранжевая пигментация. На картофельном агаре — желтый цвет. Есть рост на рисовом агаре.</p>		<p>Немногочисленные микроконидии, множество толстостенных и игольчатых макроконидий с шишками на окончании.</p>
<p><i>M. gypseum</i></p> 	<p>Плоская и гранулированная колония с желтовато-коричневым пигментом. Пигментация отсутствует.</p>		<p>Мало микроконидий, множество толстостенных макроконидий без выступов.</p>
<p><i>Trichophyton mentagrophytes</i></p> 	<p>Белая или кремовая колония с пушистой поверхностью и валом по периметру. Пигментация отсутствует либо светло-коричневого цвета. Отсутствие пигмента на картофельном агаре. Уреаза — положит.</p>		<p>Круглые микроконидии, собранные в кластеры, редкие макроконидии в форме сигар, кое-где — спиральные гифы. Перфорация волоса — положит.</p>
<p><i>T. rubrum</i></p> 	<p>Приподнятый белый центр и бордовая периферия. Бордовая пигментация. Вишнево-красный пигмент на картофельном агаре. Уреаза — отр.</p>		<p>Немного микроконидий в форме слезы, редкие макроконидии, напоминающие карандаши. Перфорация волоса — отр.</p>

Продолжение

ТАБЛИЦА 188-6

## Свойства большинства часто встречающихся дерматофитов (Продолжение)

Вид	Морфология колонии		Морфологические особенности при микроскопии
<p><i>T. schoenleinii</i></p> 	Беловатая складчатая колония. Бесцветная или желтовато-коричневая пигментация.		Покрываются шишками гифы, напоминающие олени рога (или канделябры), многочисленные хламидоконидии.
<p><i>T. tonsurans</i></p> 	Напоминающий замшу центр и перистая периферия — цветом от белого до желтого или бордового. Пигментация обычно темно-бордовая, иногда — отсутствует или желтая. Частичная потребность в тиамине.		Множество микроконидий различной формы и редкие макроконидии в форме сигар.
<p><i>T. verrucosum</i></p> 	Малого размера, «собранная в кучу» колония, хотя иногда встречаются и плоские. Цвет — от белого до желтовато-серого. Пигментация — от нейтрального (отсутств.) до желтого. Для роста необходим тиамин и, как правило, инозитол.		Цепи хламидоконидий на декстрозном агаре Сабуро. Длинные и тонкие макроконидии в форме «крысиных хвостов» при наличии тиамина.
<p><i>T. violaceum</i></p> 	Холмистая колония с воскообразной поверхностью, глубокого фиолетово-красного цвета. Пигментация сиреневого цвета. Частичная потребность в тиамине.		Гифы нерегулярной формы, перемежающиеся вставочными хламидоконидиями. На декстрозном агаре Сабуро отсутствуют микро- или макроконидии, при наличии тиамина встречаются редкие микро- и макроконидии.

Приводится с разрешения David Ellis, PhD.

является сейчас самым распространенным возбудителем дерматофитии волосистой части головы, это ограничивает применение лампы Вуда в целях обследования пациента. В таблице 188-8 перечислены основные типы поражения волос дерматофитами и виды флуоресценции.

## ДЕРМАТОФИТИИ

### ДЕРМАТОФИТИЯ ВОЛОСИСТОЙ КОЖИ ЧАСТИ ГОЛОВЫ (*TINEA CAPITIS*)

Термином *Tinea capitis* (дерматофития волосистой части кожи головы) описывают дерматофитную инфекцию волос и кожи головы, обычно вызываемую видами

*Trichophyton* и *Microsporum*, за исключением *Trichophyton concentricum*.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** *Tinea capitis* чаще всего наблюдается у детей в возрасте от 3 до 14 лет. Фунгистатическим действием жирных кислот в кожном сале объясняется резкое уменьшение частоты заболевания после пубертатного периода.<sup>30</sup> Общая распространенность носительства составляет в Соединенных Штатах около 4%, пик распространенности достигает примерно 13% у девочек афроамериканок, происходящих из регионов Африки южнее Сахары.<sup>31</sup> В целом, по неизвестным причинам *tinea capitis* чаще встречается у детей африканского происхождения. Передача инфекции возрастает при несоблюдении личной гигиены, в условиях скученного проживания и низкого социально-экономического ста-

ТАБЛИЦА 188-7

Требования к питательной среде для *Trichophyton*

Уреазный тест	Дифференцирует <i>Trichophyton Interdigitale</i> (положительный результат) и <i>Trichophyton rubrum</i> (отрицательный результат)
Тест на перфорацию волос	Дифференцирует <i>T. interdigitale</i> (положительный результат) и <i>T. rubrum</i> (отрицательный результат)
Требования к питательной среде	Дифференцирует <i>T. interdigitale</i> (положительный результат) и <i>T. rubrum</i> (отрицательный результат)
Тиамин	<i>Trichophyton tonsurans</i> <i>Trichophyton concentricum</i> <i>Trichophyton violaceum</i>
Тиамин + инозитол	<i>Trichophyton verrucosum</i>
Никотиновая кислота	<i>Trichophyton equinum</i>
Гистидин	<i>Trichophyton megninii</i>
Рост на полированном рисе	Дифференцирует виды <i>Microsporum</i>
Хороший рост	<i>Mrichophyton canis</i>
Плохой рост	<i>Mrichophyton audouinii</i> <i>Mrichophyton distortum</i>

туса. Антропофильный дерматофит *T. tonsurans* является самым распространенным возбудителем в Соединенных Штатах, в то время как в Европе самой частой причиной *tinea capitis* остается *M. canis*.<sup>32</sup> Возбудителей *tinea capitis* выделяли из бытовых предметов, таких как расчески, головные уборы, наволочки, игрушки и театральные сиденья. Даже после выпадения волос инфекционные организмы могут сохраняться в них более одного года.<sup>33</sup> Значительная распространенность бессимптомных носителей препятствует эрадикации заболевания.

**ПАТОГЕНЕЗ.** Различают три разных типа инфицирования волос дерматофитами — эктотрикс, эндотрикс и фавус. Прежде чем спуститься в фолликул и проникнуть в корковое вещество волоса, дерматофиты внедряются в перифолликулярные участки рогового слоя и распространяются вокруг них и внутрь стержней волос, находящихся в средней и поздней фазе анагена. С ростом волос инфицированный участок волоса выступает над поверхностью кожи головы, где обламывается из-за повышенной хрупкости.

При *эктотриксных* инфекциях (рис. 188-2) визуализируются только артроконидии на поверхности волоса, хотя гифы присутствуют также и внутри стержня. Кутикула разрушена. При исследовании под лампой Вуда можно заметить желто-зеленое свечение, которое зависит от вида возбудителя. При *эндотриксных* инфекциях (рис. 188-2) артроконидии и гифы остаются внутри волоса и не затрагивают корковое вещество и кутикулу. Этот тип *tinea capitis* ассоциируется с картиной «черных точек», которые представляют собой обломанные волоски у поверхности кожи головы. *Эндотриксные* организмы не флуоресцируют при осмотре под лампой Вуда. Для *фавуса* характерны продольно

ТАБЛИЦА 188-8

## Типы инфекции волос и флуоресценция

Тип инфекции	Дерматофит	Флуоресценция
Эндотрикс	<i>Trichophyton soudanense</i>	Нет
	<i>Trichophyton violaceum</i>	Нет
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	Нет
	<i>Trichophyton gourvillii</i>	Нет
	<i>Trichophyton yaoundei</i>	Нет
Эктотрикс	<i>Mrichophyton canis</i>	Желто-зеленая
	<i>Mrichophyton audouinii</i>	Желто-зеленая
	<i>Mrichophyton distortum</i>	Желто-зеленая
	<i>Mrichophyton ferrugineum</i>	Желто-зеленая
	<i>Mrichophyton fulvum</i>	Нет
	<i>Mrichophyton gypseum</i>	Нет
	<i>Trichophyton megninii</i>	Нет
	<i>Trichophyton interdigitale</i>	Нет
	<i>Trichophyton rubrum</i>	Нет
	<i>Trichophyton verrucosum</i>	Нет
Фавус	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Сине-серая, иногда

расположенные гифы и воздушные пространства внутри волоса. Артроконидии в инфицированных волосах обычно не наблюдаются.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.** (Табл. 188-9). Клиническая картина *tinea capitis* зависит от вида возбудителя, а также от других факторов, таких как иммунный ответ организма. В целом, дерматофитная инфекция волосистой части кожи головы приводит к выпадению волос, шелушению и воспалительной реакции разной степени выраженности.

**Невоспалительный тип.** Этот тип называют также себорейной формой *tinea capitis*, так как преобладающим признаком является шелушение.<sup>34</sup> Невоспалительная форма *tinea capitis* чаще всего наблюдается в случае

ТАБЛИЦА 188-9

Патогены, ассоциируемые с клиническими формами *Tinea capitis*

Воспалительная форма	<i>Microsporum audouinii</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gypseum</i> <i>Microsporum nanum</i> <i>Trichophyton interdigitale</i> <i>Trichophyton schoenleinii</i> <i>Trichophyton tonsurans</i> <i>Trichophyton verrucosum</i>
Невоспалительная форма	<i>M. audouinii</i> <i>M. canis</i> <i>Microsporum ferrugineum</i> <i>T. tonsurans</i>
Черные точки	<i>T. tonsurans</i> <i>T. violaceum</i>
Фавус	<i>T. schoenleinii</i> <i>Trichophyton violaceum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i>

Причины: Инфекция одного и того же дерматофита может проявляться несколькими клиническими картинами.



**Рисунок 188-3** Дерматофития волосистой части кожи головы в виде заплаты. Большой участок гиперкератоза и алопеции, волосы обломаны у основания. Создается впечатление скошенного пшеничного поля на голове ребенка. Оставшиеся стержни волос и чешуйки издают зеленоватое свечение при излучении под лампой Вуда. При посеве был выявлен возбудитель — *Microsporum canis*.

антропофильных организмов, таких как *M. audouinii* или *Microsporum ferrugineum*. Артроконидии образуют «футляр» вокруг пораженных волос, которые становятся серыми и обламываются как раз на уровне кожи головы. Алопеция может быть незначительной или же, при более выраженном воспалении, могут наблюдаться ограниченные эритематозные шелушащиеся пятна нерубцующей алопеции с ломкостью волос (тип «серых пятен»; рис. 188-3). Пятна часто наблюдаются на затылке.<sup>33</sup> В случае эктотриксной формы под лампой Вуда может наблюдаться зеленая флуоресценция инфицированных волос (табл. 188-8).

«Черноточечная» *tinea capitis* (рис. 188-4). «Черноточечная» форма *tinea capitis* типично вызывается антропофильными эндотриксными организмами *T. tonsurans*



**Рисунок 188-4** «Черноточечная» *tinea capitis*, вызванная *Trichophyton tonsurans*.

и *T. violaceum*. Волосы обламываются на уровне кожи головы, образуя сгруппированные черные точки в пределах полигональных участков алопеции с пальцевидными краями. В участках обломанных волос остаются также непораженные волосы. Хотя «черноточечная» *tinea capitis* обычно вызывает минимальное воспаление, у некоторых пациентов могут развиваться фолликулярные пустулы, фурункулоподобные узлы или, в редких случаях, керион — рыхлая воспалительная масса, испещренная обломанными волосами и фолликулярными отверстиями, дренирующими гной.<sup>35</sup>

**Воспалительный тип.** Зоофильные или геофильные патогены, такие как *M. canis*, *M. gypseum* и *T. verrucosum*, чаще вызывают воспалительный тип *tinea capitis*. Воспаление, которое является результатом реакции гиперчувствительности к инфекции, развивается в этом случае от фолликулярных пустул до фурункулеза (рис. 188-5) или кериона (рис. 188-6). Интенсивное воспаление может также привести к рубцовой алопеции. Кожа на волосистой части кожи головы обычно зудящая или болезненная. Воспалительная форма *tinea capitis* обычно сочетается с увеличением задних шейных лимфатических узлов, что является клинической особенностью, отличающей *tinea capitis* от других воспалительных заболеваний волосистой части кожи головы.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ** (блок 188-1).

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ** (табл. 188-4, 188-6).

**ПАТОГИСТОЛОГИЯ** (табл. 188-4). При *tinea capitis* окрашивание PAS-методом и метенамин-серебром хорошо выявляет гифы вокруг и внутри волосяных стержней. В дерме наблюдается перифолликулярный смешанный клеточный инфильтрат из лимфоцитов, ги-



**Рисунок 188-5** Воспалительная *tinea capitis*, вызванная *Microsporum canis*. Наряду с алопецией, наблюдаются воспалительные папулы, пустулы и узлы. У пациента увеличены также задние шейные лимфатические узлы.





**Рисунок 188-6** Керион волосистой части кожи головы.

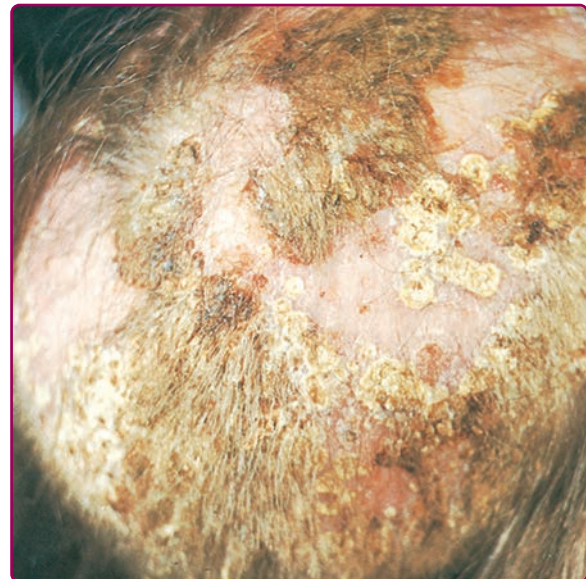
стеоцитов, плазматических клеток и эозинофилов. Разрыв фолликулов приводит к реакции гигантских клеток инородного тела в окружающих тканях. В случае выраженного воспаления в таких очагах, как керион, выявляется острый инфильтрат полиморфноядерных лейкоцитов в дерме и фолликулах.<sup>36</sup> Возбудители при керионе могут не визуализироваться, поскольку интенсивная реакция хозяина разрушает многие из грибковых организмов. Однако грибковые антигены могут обнаруживаться методами иммунофлуоресценции.<sup>37</sup>

### TINEA FAVOSA

*Tinea favosa* или фавус (от латинского слова «соты») является хронической дерматофитной инфекцией волосистой части кожи головы, редко поражающей гладкую кожу и/или ногти, для которой характерны толстые желтые корки (скутулы) в области волосяных фолликулов, что приводит к рубцовой алопеции.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** Фавус обычно возникает до подросткового периода, хотя может персистировать до взрослого возраста.<sup>38</sup> Географические границы фавуса, связанного с недоеданием и плохой гигиеной, в прошлом столетии сузились, и эта форма сейчас наблюдается почти исключительно в Африке, на Ближнем Востоке и в районах Южной Америки. Но даже в этих регионах частота инфекции резко снизилась и исследования из Южной Африки, Ливии и Аравийского полуострова указывают на исчезновение фавуса в течение нескольких последних десятилетий.<sup>39-41</sup>

**ЭТИОЛОГИЯ.** *Trichophyton schoenleinii* — наиболее распространенная причина фавуса, хотя в редких случаях изолируются также *T. violaceum* и *M. gypseum*.<sup>42</sup> Хотя фавус наблюдается у животных, в том числе у домашних птиц (*Microsporium gallinae*) и мышей (*Trichophyton mentagrophytes*, *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum*), имеется



**Рисунок 188-7** Фавус, вызванный *Trichophyton schoenleinii*. Отмечается наличие многочисленных желтых корочек.

лишь несколько сообщений о случаях инфицирования человека патогенами, вызывающими фавус у животных.<sup>43</sup>

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ.** Ранний фавус (в первые три недели после инфицирования) характеризуется наличием пятнистой перифолликулярной эритемы с незначительным шелушением и спутанностью волос. Прогрессирующая инвазия гиф расширяет фолликул, образуя сначала желто-красную фолликулярную папулу, а затем желтую вогнутую корочку (скутулу) вокруг одного сухого волоса (рис. 188-7), менее ломкого, чем волосы при эндотриксных инфекциях. Скутула может достигать 1 см в диаметре, захватывать окружающие волосы и сливаться с другими скутулами, образуя крупные липкие колтуны с неприятным сырным или мускусным запахом. В течение нескольких лет бляшки распространяются по периферии, оставляя в центре атрофические участки алопеции.<sup>42</sup>

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ** (блок 188-1)

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ** (табл. 188-4, 188-6). При обследовании под лампой Вуда *T. schoenleinii* флуоресцирует слабым сине-серым цветом вдоль всего волоса. Микроскопия с препаратом КОН preparation выявляет гифы, расположенные по длине, вокруг и внутри волосяных стержней редкие артроконидии и свободные воздушные пространства.<sup>42</sup>

**ПАТОГИСТОЛОГИЯ** (табл. 188-4)

### ДЕРМАТОФИТИЯ ОБЛАСТИ БОРОДЫ (TINEA BARBAE)

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** *Tinea barbae*, как видно из названия, развивается у мужчин. Заболеваемость *tinea barbae*

ТАБЛИЦА 195-3

## Лечение контагиозного моллюска

		Осложнения	Уровень достоверности <sup>a</sup>
Наблюдательная тактика	Спонтанное разрешение через несколько месяцев–лет у пациентов с нормальным иммунитетом	Риск аутозаражения, развития дерматита и вторичной бактериальной инфекции	3
Местное лечение	Кантаридин (0,7% или 0,9%)	Редко образование крупных пузырей и рубцов	2, 3
	Подofilлин (10–25% смола) (0,3% или 0,5% крем)	Редко образование крупных пузырей и рубцов	1, 2, 3
	Криотерапия/жидкий азот	Редко образование крупных пузырей и рубцов	3
	Кюретаж	Болезненность	3
	Имиквимод крем (5%)	Болезненность, возможно образование рубцов	1, 2, 3
	Топические ретиноиды	Часто раздражение	3
	Паста с нитратом серебра	Часто раздражение	2
	Трихлоруксусная кислота (25–5%)	Редко образование крупных пузырей и рубцов	2, 3
Системная терапия	Местно цидофовир (1%, 3% гель; 1%, 3% крем)	Дорогостоящий метод	2, 3
	Внутри циметидин (40 мг/кг/день)	Рекомендовано только пациентам с нормальным иммунитетом, дорогостоящее лечение	2, 3
	Внутри цидофовир Подкожно интерферон-α	Рекомендовано только пациентам с нормальным иммунитетом, дорогостоящее лечение	3

<sup>a</sup>1 — двойное слепое исследование, 2 — открытое проспективное исследование, 3 — клиническое описание.

45. Ligon BL: Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. *Semin Pediatr Infect Dis* 15(4):280–287, 2004
47. Di Giulio DB, Eckburg PB: Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis* 4(1):15–25, 2004
56. Werchniak AE et al: Milker's nodule in a healthy young woman. *J Am Acad Dermatol* 49(5):910–911, 2003
60. Lewis-Jones S: Zoonotic poxvirus infections in humans. *Curr Opin Infect Dis* 17(2):81–89, 2004
79. Smith K, Yeager J, Skelton H: Molluscum contagiosum: Its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol* 38:664–672, 1999
84. van der Wouden JC et al: Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004767, 2009

## Глава 196 :: Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека

:: Elliot J. Androphy, Reinhard Kirnbauer

### ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Очень часто встречающаяся инфекция кожи и слизистых оболочек у детей и взрослых.
- Папулы разного размера, часто с грубой чешуйчатой поверхностью, сопровождающиеся местной симптоматикой.
- Вызывается вирусами папилломы человека (ВПЧ), часть из которых ассоциирована с развитием рака шейки матки, полового члена, ануса и другими эпителиальными злокачественными опухолями.
- Лечение требует физического разрушения инфицированных эпителиальных клеток.
- Профилактическая вакцина эффективно защищает от инфицирования ВПЧ, чаще всего выявляющихся при раке шейки матки и остроконечных кондиломах.

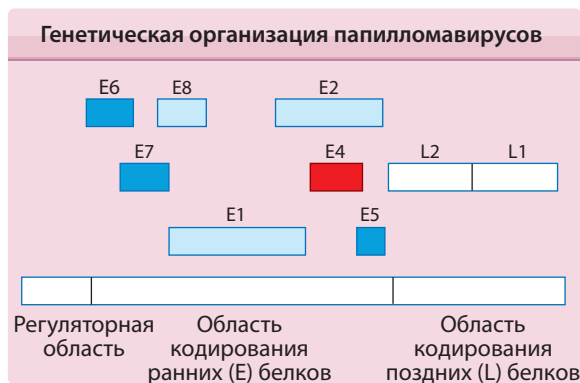
Вирусы папилломы (ВП) вызывают доброкачественные пролиферации на коже и слизистых оболочках, которые обычно называют бородавками. Инфекции ВП не приводят к острым местным или системным признакам или симптомам, но индуцируют медленное появление очаговых скоплений кератиноцитов. В течение достаточно длительного периода времени очаги поражения могут сохранять субклиническое течение либо могут вырастать в крупные фульминантные объемные новообразования, которые сохраняются месяцы и даже годы. Персистирующие очаги, вызванные некоторыми типами вирусов папилломы человека (ВПЧ) могут подвергаться неопластической трансформации.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

(см. главу 191)

ВП составляют крупное семейство мелких ДНК-содержащих вирусов, выявляющихся у людей и многих видов животных.<sup>1</sup> ВП обладают высокой специфичностью в отношении хозяина. Это означает, что вирусы, поражающие один вид, не вызывают папилломы у гетерологичного вида, поэтому ВПЧ поражает только людей. На моделях животных используются ВП кролика, быка, собаки для создания модели вирусной инфекции, поскольку биологические эксперименты нельзя проводить на людях, используя ВПЧ, по причине онкогенного потенциала.

Геном ВП находится в вирусной частице в виде одного ковалентно замкнутого кольца двухцепочечной ДНК. Каждый геном состоит примерно из 8000 пар нуклеотидных оснований, что составляет примерно одну двадцатую размера генома вируса герпеса. Судя по последовательностям ДНК, большинство ВП человека и животных имеют схожую генетическую организацию (рис. 196-1),

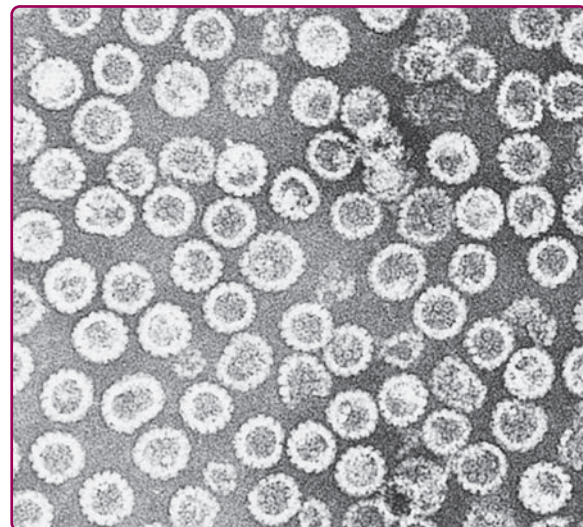


**Рисунок 196-1** Все геномы ВП состоят примерно из 8000 пар нуклеотидных оснований, представленных в виде линейной последовательности замкнутой в кольцо двухцепочечной ДНК. Прямоугольники изображают вирусные гены, каждый из которых кодирует белок. Регуляторная область является сегментом ДНК, не кодирующим белки, но участвующим в регуляции экспрессии генов вируса и репликации вирусной ДНК. В целом E6, E7 и E5 представляют собой трансформирующие гены; E1 и E2 координируют репликацию и экспрессию вирусного генома; белки L1 и L2 формируют вирусный капсид. E4 кодирует белок, который может участвовать в высвобождении вирусной частицы из кератиновой сетки клетки.

кодирующую только восемь–девять родственных белков.<sup>2</sup> Белки ВП обозначены следующим образом: E (от англ. «early» — ранний) и L (от англ. «late» — поздний).<sup>3</sup> Белки E необходимы для репликации вирусной ДНК и не встроены в инфекционную вирусную частицу. Так как гены, кодирующие белки E, не кодируют ДНК-полимеразу или тимидин-киназу, ВП не обладают чувствительностью к ингибирующим препаратам, таким как ацикловир или подобные нуклеозидные аналоги. Скорее ВП используют для репликации собственного генома ферменты и необходимые факторы клетки хозяина. Гены L1 и L2 кодируют структурные белки, формирующие внешнюю белковую оболочку или капсид инфекционной вирусной частицы, которую называют *вирион*. Сферический вирион составляет примерно 55 нм в диаметре и служит упаковкой для вирусной ДНК (рис. 196-2).

Были секвенированы более 100 типов ВПЧ; число действительно существующих генотипов еще выше.<sup>1,4</sup> Условно, два изолята относятся к одному и тому же типу если высоко консервативная последовательность в пределах их L1 гена совпадает минимум на 90%.<sup>5</sup> Обнаружен новый генотип ВПЧ, который имеет менее 90% гомологии со всеми другими известными ВПЧ в пределах данной последовательности ДНК.<sup>4</sup> Подтип идентичен на 91–98%, тогда как естественный вариант отличается менее чем на 2% от известного типа этой области L1.

В связи с часто выявляющимися особенностями излюбленной локализации, патогистологическими изменениями и биологическими свойствами ВПЧ подразделяются на кожные типы (негенитальные), такие как ВПЧ-1, -2, -3, и -4, в то время как при инфекциях гениталий и слизистых оболочек преобладают генотипы ВПЧ-6, -11, -16 и -18.



**Рисунок 196-2** Трансмиссионная электронная микрофотография частиц, подобных вирусу папилломы человека 16 типа, состоящих из белков капсида вируса L1 и L2. Белки L1 и L2 были экспрессированы в культуре клеток и самоорганизовались в частицы размером 55 нм, которые морфологически сходны с инфекционным вирусом за тем исключением, что они не содержат вирусную ДНК. Частицы, представленные на электронной микрофотографии, были выделены из клеток и очищены (микрофотография использована с разрешения Heather Greenstone).

ТАБЛИЦА 196-1

## Клинические проявления при инфицировании различными типами вирусов папилломы человека (ВПЧ)

Тип ВПЧ	Типичная клиническая картина	Менее частая клиническая картина	Онкогенный потенциал
1	Глубокие подошвенные/ладонные бородавки	Вульгарные бородавки	
2, 4, 27, 29	Вульгарные бородавки	Подошвенные, ладонные и мозаичные бородавки	
3, 10, 28, 49	Плоские бородавки	Плоские бородавки при ВЭ	ВПЧ-10 редко встречается в карциномах шейки матки и вульвы
7	Бородавки мясников		
13, 32	Фокальная гиперплазия эпителия полости рта		
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19–26, 36, 47, 50	ВЭ, бородавки при иммуносупрессии	Видимо здоровая кожа (?)	ВПЧ-5, -8, -9 были выделены из плоскоклеточных карцином
6, 11	Аногенитальные бородавки, кондиломы шейки матки	Бовеноидный папулез, вульгарные бородавки; респираторный папилломатоз, вульгарные бородавки	Опухоль Бушке-Левенштейна; редко в других опухолях полового члена, вульвы, шейки матки и других органов мочеполового тракта; «низкий риск»
16, 18, 31, 33–35, 39, 40, 51–60	Кондиломы шейки матки; аногенитальные бородавки; бовеноидный папулез	Вульгарные бородавки	Дисплазии и карциномы наружных половых органов и шейки матки; редко при плоскоклеточном раке кожи; «высокий риск»

Самые разнообразные типы ВПЧ, в том числе ВПЧ-5 и -8, были обнаружены при верруциформной эпидермодисплазии (ВЭ), у лиц с иммуносупрессией, а также в здоровой коже (табл. 196-1). ВП также классифицируются по их филогенетической организации на родственных последовательностей их ДНК.<sup>6,7</sup> Род  $\alpha$ -вирусов включает большой набор кожных и генитально-слизистых типов, а род  $\beta$ -вирусов включает преимущественно ВЭ-типы вирусов. Другие классификации родов включают более отдаленно связанные виды ВП человека и животных. ВПЧ, тесно связанные по последовательности ДНК, обнаруживают тенденцию к индукции схожих высыпаний. Например, высоко родственные типы 3 и 10 вызывают плоские бородавки; типы 6 и 11, вызывают бородавки на слизистых оболочках гениталий (остроконечные кондиломы); и типы 5 и 8, вызывают шелушащиеся высыпания при ВЭ.

Другое важное отличие — это потенциальная способность определенных генотипов ВПЧ вызывать малигнизацию. Впервые это было отмечено при ВЭ. Бородавки, содержащие ВПЧ таких типов, как 5 и 8, отличаются высокой частотой озлокачествления, в то время как высыпания, вызванные другими типами ВПЧ, даже у того же больного, имеют доброкачественное течение.<sup>8</sup> Аналогично, большинство карцином шейки матки содержат ВПЧ-16, еще 35% — ВПЧ-18, -45, -31, -33, -52 и -58.<sup>9</sup> Эту группу совокупно называют *типами высокого риска*, в то время как *типы низкого риска*, такие как ВПЧ-6 и -11, выделяются при доброкачественных заболеваниях шейки матки и генитальных бородавках и идентифицируются в < 1% случаев злокачественных опухолей шейки матки.

Инфицирование ВПЧ начинается с инокуляции вируса в жизнеспособный эпидермис через участки на-

рушенного эпителиального барьера. Возможно, мацерация кожи является важным предрасполагающим фактором, на что указывает повышенная частота развития подошвенных бородавок у пловцов, часто посещающих общественные бассейны. В моделях цервикальной инфекции ВПЧ на грызунах механическое разрушение эпителия или добавление слабого детергента ноноксанола-9 резко повышало частоту инфекции.<sup>10</sup> В животных моделях с применением вирионов ВПЧ показано, что прикрепление протеогликанов сульфата гепарина к базальной мембране является необходимым начальным этапом естественной инфекции. Затем фуриновая протеаза расщепляет L2, вызывая структурное изменение, приводящее к связыванию с неидентифицированным рецептором базальной клетки.<sup>11</sup> Эта экспериментальная модель объясняет, каким образом ВП, специально нацеливаясь на эпителиальные базальные клетки, сохраняют в них инфекцию. Для развития персистирующего инфицирования, возможно, необходимо внедрение в базальную клетку эпидермиса, которая является стволовой клеткой, либо трансформируется в такую под действием вируса, приобретая свойства, подобные свойствам стволовой клетки. После внедрения единственная копия или максимум несколько копий вирусного генома сохраняются в форме экстрахромосомной плазмиды или эписомы в ядре инфицированной базальной клетки эпителия. При делении этих клеток вирусный геном также реплицируется и передается каждой вновь образованной клетке, и затем транспортируется вместе с реплицировавшимися клетками в дифференцирующиеся слои эпителия.

Экспрессия вирусной РНК (транскрипция) крайне низка вплоть до верхней части мальпигиева слоя, где



**Рисунок 196-3** А. Околоногтевая вульгарная бородавка. Множественные сливающиеся гиперкератотические папулы вокруг проксимального края ногтевых пластин. Б. Вульгарная подошвенная бородавка. В. Мозаичная подошвенная вульгарная бородавка. На коже пятки определяется крупная гиперкератотическая бляшка, состоящая из множества мелких сливающихся бородавок.

в результате синтеза вирусной ДНК образуются сотни копий вирусного генома в каждой клетке. В ядрах клеток этого верхнего слоя синтезируются и организуются в вирионы белки вирусного капсида (L1 и L2), которые организуются в тесно упакованный, очень стабильный белковый капсид (рис. 196-1). Вновь синтезированная вирусная ДНК упаковывается в вирионы в ядрах этих дифференцированных клеток мальпигиева слоя (рис. 196-2). Вирусный белок, названный E1-E4 (продукт сплайсинга генов РНК E1 и E2), может вызывать коллапс сети цитоплазматических кератиновых филаментов, которая окружает остаточное ядро, содержащее собранные вирусы.<sup>12</sup> Предполагается, что этот эффект способствует высвобождению вирионов из поперечно сшитого цитоскелета кератиноцитов, и, таким образом, вирус может внедряться в другой участок или переноситься в окружающую среду.

Вирионы ВП отслаиваются вместе с остаточными клетками эпидермиса. ВП не отпочковываются от ядерной или плазматической мембраны в отличие от многих вирусов, например, простого герпеса или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Поэтому они не покрыты липопротеиновой оболочкой, обуславливающей восприимчивость к инактивации под действием факторов окружающей среды, таких как замораживание, нагревание или дегидратация спиртом, которые инактивируют оболочечные вирусы. Напротив, вирионы ВП резистентны к высушиванию и обработке детергентом ноноксином 1-9, хотя воздействие на вирионы ВП формалина, сильных детергентов, таких как 17-додecilсульфат натрия или длительного нагревания может уменьшить их инфекционность.<sup>13,14</sup> ВП могут оставаться инфекционными в течение лет, если хранятся в глицерине при комнатной температуре или в жидком азоте.

После экспериментальной инокуляции ВП формирование бородавки обычно наблюдается спустя 2-9 месяцев. Это наблюдение указывает на относительно длительный период субклинического течения инфекционного процесса, который может стать невидимым источником заразного вируса. Грубая поверхность бородавки может нарушать целостность прилегающей кожи и способствовать инокуляции вируса в прилегающие участки с развитием новых бородавок спустя недели или месяцы.

Аутоинокуляция в прилегающие участки кожи часто наблюдается в области соседних пальцев (рис. 196-3), слизистых оболочках (рис. 196-4) и в аногенитальной области. Каждый новый очаг поражения возникает в результате исходной экспозиции вируса, либо в результате распространения из других бородавок. Убедительных доказательств гематогенного распространения нет.

Относительное изобилие этих стабильных вирусных частиц в бородавке варьирует в зависимости от клинической картины и типа ВПЧ. В более «свежих» высыпаниях чаще обнаруживается больше вирионов, чем в «старых» бородавках. В подошвенных бородавках, содержащих ВПЧ-1, число вирионов высоко; в аногенитальных бородавках обычно зрелые вирусные частицы выявляются в следовых количествах; в вульгарных бородавках выявляется среднее количество вирусных частиц.

Так как число вирусных эписом низко и белки L1 и L2 не экспрессируются в нижних слоях эпителия в бородавках, считается, что степень дифференцировки инфицированной эпителиальной клетки влияет на транскрипцию вируса, передачу сигналов инициации синтеза вирусной ДНК и способствует сборке вириона. Дальнейшим свидетельством в пользу предположения о том, что производство вирусных частиц зависит от состояния дифференцировки эпителия, является тот факт, что производство вирионов уменьшается по мере прогрессирования доброкачественных папиллом в дисплазию.



**Рисунок 196-4** Множественные бородавки слизистой, распространяющиеся на красную кайму губ, где их ороговение более выражено.

Капсидные белки никогда не наблюдаются в инфицированных ВПЧ злокачественных клетках. Размножение в ограниченном количестве ВПЧ в культуре клеток является результатом способности воспроизводить окружающую среду, необходимую для физиологической дифференциации.<sup>15,16</sup> Хотя возможно выделение инфекционных ВПЧ из культивируемых клеток эпителия, этот процесс требует больших временных затрат, технически сложен, дорог и применение его ограничивается научно-исследовательскими лабораториями. Поэтому лабораторное культивирование ВПЧ в целях его выявления не стало применяемым в практике диагностическим тестом.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заражение ВПЧ зависит от ряда факторов, включая расположение очагов поражения, количество имеющегося вируса, степень и характер контакта, и общий иммунный статус, специфичный в отношении ВПЧ, у контактирующего с вирусом индивидуума. Роль иммунной системы и генетической предрасположенности недостаточно ясна. Уменьшение частоты развития бородавок по мере увеличения возраста указывает на то, что резистентность к инфекции развивается с течением времени и в значительной степени может иметь иммунную природу. При экспериментальном инфицировании ВП животных резистентность к инфицированию вирусом коррелирует с наличием нейтрализующих антикапсидных антител, и пассивный перенос сыворотки крови от резистентных животных оказывал защитный эффект.<sup>17,18</sup> Поэтому, по-видимому, нейтрализующие антитела ответственны, по крайней мере, за часть резистентности к реинфекции. Антитела сыворотки крови к вирусному капсиду выявляются у некоторых больных с бородавками или имевших бородавки в анамнезе. Эти антитела, так же как и другие факторы со стороны хозяина, могут помогать ограничивать распространение бородавок в новые участки кожи. Хотя факторы гуморального иммунитета могут способствовать развитию резистентности к приобретению инфекции, реактивность клеточного иммунитета хозяина играет важную роль в регрессе бородавок. Индивидуумы с нарушением функции клеточного иммунитета особенно восприимчивы к персистирующему инфицированию ВПЧ, и общеизвестно, что инфекция у этих больных в особенности устойчива к лечению. Бородавки часто встречаются у пациентов-реципиентов почки или других органов, либо получающих иммуносупрессивную терапию, которая может способствовать повышению риска развития злокачественной опухоли.<sup>19,20</sup> Хотя имеются случаи, при которых лечение одной или нескольких бородавок приводит к регрессу многих или всех бородавок у иммунокомпетентных пациентов, такой исход является скорее исключением, чем правилом.

Считается, что источником или резервуаром ВПЧ являются пациенты с субклинической инфекцией, или имеющие клинические симптомы инфицирования, кроме того, вирус сохраняется в окружающей среде. Теперь очевидно, что ДНК ВПЧ в очень незначительных количествах присутствует на нормальной коже и в во-

лосяных фолликулах. При применении ультрачувствительных полимеразных цепных реакций (ПЦР) у большинства людей как с нормальным, так и с ослабленным иммунитетом обнаруживается широкий спектр ВПЧ, часто рода b.<sup>21-23</sup> Представляет ли эта ДНК ВПЧ субклиническое состояние в отличие от истинной «латентности» (т.е. нереплицирующегося и транскрипционно неактивного вируса), неизвестно. Нерешенным остается также вопрос о том, персистирует ли ДНК ВПЧ в латентном состоянии в эпителии после успешной терапии иммунокомпетентных пациентов. Однако тот факт, что ДНК ВПЧ не обнаруживается в большинстве цервикальных инфекций даже при применении исключительно чувствительных методов ПЦР, указывает на возможность полного клиренса вируса.

Негенитальные бородавки развиваются чаще всего у детей и молодых взрослых, у которых распространенность может превышать 10%.<sup>24,25</sup> Заболеваемость в разных возрастных группах негенитальными бородавками отличается от таковой при генитальных бородавках, которые редко встречаются у детей. Клиническое «поведение» аногенитальных бородавок сходно с таковым при инфекциях, передаваемых половым путем, и половые партнеры могут передавать вирус с высокой вероятностью заражения.<sup>26</sup> На головке полового члена очаги поражения часто развиваются после контакта с женщинами, имеющими интраэпителиальные неопластические очаги на шейке матки.<sup>27,28</sup>

Хотя генитальные бородавки у детей могут быть следствием сексуального насилия, такие бородавки у новорожденных и детей часто возникают в результате инокуляции вируса во время родов, либо в результате случайного распространения вируса с очагов поражения на коже (глава 106). В отличие от аногенитальных высыпаний у взрослых, значительная доля генитальных бородавок у детей содержит типы ВПЧ, которые обычно выделяются из негенитальных бородавок.<sup>29-31</sup>

Генитально-слизистые типы ВПЧ кроме индукции развития высыпаний на наружных половых органах поражают шейку матки.<sup>32,33</sup> Эта передаваемая половым путем инфекция, включающая типы ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска, особенно распространена среди женщин моложе 25 лет, ведущих активную половую жизнь. Большинство случаев инфицирования шейки матки с выявлением ДНК ВПЧ являются транзитными и не сопровождаются изменениями гистологической картины. Поэтому даже клинически здоровая кожа или слизистая оболочка половых органов может являться источником заражения. В исследованиях, проведенных на больших выборках испытуемых во всем мире, было однозначно описано естественное течение инфекции шейки матки и ассоциация ВПЧ высокого онкогенного риска с развитием рака шейки матки. Персистирование ДНК ВПЧ в значительной степени связано с повышенным риском развития дисплазии шейки матки и трансформации в инвазивный рак. ДНК ВПЧ высокого риска также выявлялось в клинически здоровой коже полового члена, хотя данных об эпидемиологии инфекции генитальных типов ВПЧ у мужчин меньше.<sup>34</sup>

Большинство респираторных (ларингеальных) папиллом возникают у детей и маленьких детей. Из папиллом респираторных путей часто выделяются те же

типы ВПЧ, что и в генитальных бородавках, в особенности ВПЧ-6, -11,<sup>35</sup> и считается, что развитие папиллом дыхательных путей у маленьких детей является следствием обсеменения гортани и ротоглотки во время родов.<sup>36</sup> Хотя эпидемиологическая корреляция кондилом у матерей детей с папилломами дыхательных путей была подтверждена,<sup>37</sup> бородавки наружных половых органов и шейки матки часто встречаются в репродуктивном возрасте, а развитие бородавок дыхательных путей регистрируется редко. Поскольку проведение кесарева сечения связано с дополнительным риском и не обеспечивает полной защиты от инфицирования, его не следует широко рекомендовать беременным. Вместо того, следует предпринять попытки лечения для уменьшения обсемененности ВПЧ до родов. Развитие бородавок на слизистой оболочке полости рта и дыхательных путей у взрослых обычно является следствием орогенитального контакта и является значительным фактором риска развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки, чаще всего с ВПЧ-16.<sup>38</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### АНАМНЕЗ

Обычно в анамнезе имеются указания на недавно возникшее, медленно увеличивающееся персистирующее образование, часто с шелушащейся поверхностью. Появление новых очагов поражения вблизи первоначально возникших в течение нескольких недель или месяцев указывает на местное распространение и диагноз ВПЧ-инфекции.



**Рисунок 196-5** Обыкновенная бородавка. На тыльной поверхности кисти наблюдается гигантская бородавка реципиента почки; высыпания были резистентными к лечению, но спонтанно регрессировали после отмены иммуносупрессивной терапии.



**Рисунок 196-6** Обыкновенные бородавки. Филиформные бородавки на коже подбородка и губ у ребенка.

### КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Бородавки описывают по их клинической локализации или морфологии. Как показано на рис. 196-3–196-8, клинические проявления бородавок на коже разнообразны. *Вульгарные бородавки* (*verruca vulgaris*) — это шелушащиеся, с грубой поверхностью, колкие папулы или узелки, возникающие на любом участке кожного покрова (табл. 196-1). Они часто развиваются в виде одиночных или сгруппированных папул на коже кистей и пальцев (рис. 196-3 А и 196-5) или в другом месте (рис. 196-7). Бородавки могут иметь *филиформную* (нитевидную) поверхность (рис. 196-6) или иметь вид кожного рога.



**Рисунок 196-7** Крупные шелушащиеся роговые бородавки, содержащие вирус папилломы человека (ВПЧ-2). Менее шелушащиеся, более плоские папулы меньшего размера — это бородавки, содержащие ВПЧ-3.



**Рисунок 196-8** Плоские бородавки, *verruca plana*. А. Множественные розоватые плоские бородавки на коже лица у 11-летней девочки. Б. В результате аутоинокуляции возникает множество плоских папул, расположенных линейно.

Плоские бородавки, (*verruca plana*), — это несколько возвышающиеся над поверхностью кожи плоские папулы диаметром 1–4 мм с минимальным шелушением на поверхности (рис. 196-8). Чаще всего они возникают на коже лица, кистей и нижней части ног. *Ладонные и подошвенные бородавки* — это толстые гиперкератотические папулы с эндофитным ростом, которые могут сопровождаться болезненностью при надавливании (рис. 196-3 Б, В). Черные точки («семена»), представляющие собой тромбированные капилляры в папилломе, становятся видимыми после удаления поверхностных гиперкератотических масс. *Мозаичные бородавки* возникают в результате слияния подошвенных или ладонных бородавок в крупные бляшки (рис. 196-3 В). У некоторых пациентов с очевидно нормальным иммунологическим статусом возникают обильные ладонные или подошвенные бородавки, резистентные к лечению. *Бородавки мясников* — это веррукозные папулы, обычно множественные, расположенные на коже тыльной, ладонной поверхности кистей или околоногтевых областей пальцев пациентов, работа которых связана с нарезкой мяса, и в этих бородавках может выявляться ВПЧ-7 типа.

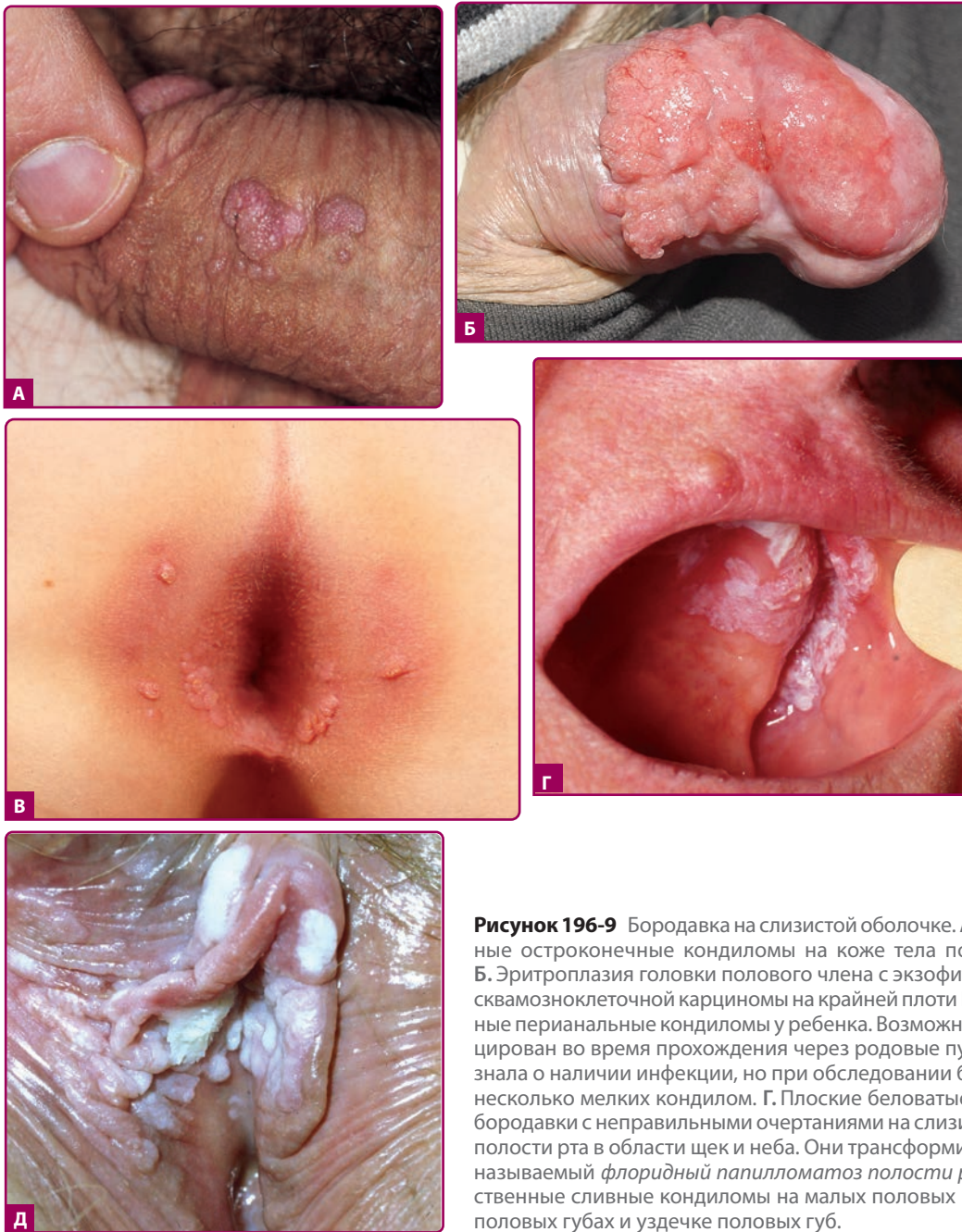
*Аногенитальные бородавки* (также известные как *condylomata acuminata*, *генитальные бородавки* или *венерические бородавки*) состоят из эпидермальных и дермальных папул или узелков, расположенных на коже промежности, половых органов, паховых складок и ануса (рис. 196-9 А–В и Д). Размер образований может варьировать и они могут сливаться с образованием крупных экзофитных масс по типу цветной капусты, особенно в условиях повышенной влажности в области промежности. Отдельно расположенные бородавки на широком основании размером 1–3 мм могут располагаться на коже тела полового члена. Высыпания, напоминающие обыкновенные бородавки, также возникают в этой области, но это не характерная картина. Бородавки могут распространяться внутрь на эпителий влагалища, уретры и периректальной области.

*Бовеноидный папулез* — это клинко-патологическая единица, при которой был выявлен ВПЧ.<sup>41</sup> При бовеноидном папулезе на наружных гениталиях у мужчин и женщин появляются папулы, часто множественные, размерами 2–3 мм (главы 77 и 78). Для эритроплазии характерна бархатистая эритематозная слизистая бляшка с четкими границами (рис. 196-9 Б). Гистологически отмечается клеточная атипия, напоминающая болезнь Боуэна или плоскоклеточную карциному (ПКК) *in situ*. Такие очаги обычно инфицированы ВПЧ-16, следовательно, бовеноидный папулез и эритроплазия могут являться предшественниками рака полового члена и вульвы. Эритроплазия может прогрессировать в инвазивную ПКК (рис. 196-9 Б). Однако частота трансформации в истинную злокачественную опухоль значительно меньше в случае поражения наружных половых органов, чем при инфицировании шейки матки. Эти маленькие папулы следует удалять, поскольку они могут являться источником заражения потенциально онкогенными типами ВПЧ.

### ВЕРРУЦИФОРМНАЯ ЭПИДЕРМОДИСПЛАЗИЯ

ВЭ обычно манифестирует в детстве в виде персистирующих и часто распространенных бородавок, которые не регрессируют из-за уникальной восприимчивости организма к определенным типам ВПЧ. Отдельные очаги поражения обычно имеют вид либо плоских бородавок, либо плоских шелушащихся красно-коричневых пятен, напоминающих разноцветный лишай (рис. 196-10). Развитие бородавок на большой площади поверхности тела подозрительно, но не обязательно является этим заболеванием. Поражение кожи шеи и орофарингеальной области наблюдается редко. Отсутствие регресса высыпаний, несмотря на адекватную терапию — еще одно указание на возможное наличие ВЭ.





**Рисунок 196-9** Бородавка на слизистой оболочке. А. Множественные остроконечные кондиломы на коже тела полового члена. Б. Эритроплазия головки полового члена с экзофитными очагами сквамозноклеточной карциномы на крайней плоти В. Множественные перианальные кондиломы у ребенка. Возможно, он был инфицирован во время прохождения через родовые пути; его мать не знала о наличии инфекции, но при обследовании были выявлены несколько мелких кондилом. Г. Плоские беловатые сливающиеся бородавки с неправильными очертаниями на слизистой оболочке полости рта в области щек и неба. Они трансформировались в так называемый *флоридный папилломатоз полости рта*. Д. Множественные сливные кондиломы на малых половых губах, больших половых губах и уздечке половых губ.



**Рисунок 196-10** Верруциформная эпидермодисплазия. Плоские высыпания по типу бородавок на тыльной поверхности кистей и предплечий, ассоциированные с вирусом папилломы человека 5 и 8 типа. Высыпания множественные, плоские, красноватые и отчасти сливающиеся.



**Рисунок 196-11** Инвазивный рак у пациента с верруциформной эпидермодисплазией, содержащей множество типов вируса папилломы человека (ВПЧ), включая ВПЧ 5, 8, 9, 14 и другие. В клетках опухоли было обнаружено большое число копий ДНК ВПЧ 5 типа. Эта крупная плоскоклеточная карцинома не метастазировала и не рецидивировала после иссечения. Также имеются множественные очаги актинического кератоза на коже лба.

Так как бородавки при ВЭ почти всегда рецидивируют после лечения, это подразумевает неспособность к формированию адекватного иммунного ответа на ВПЧ-инфекцию. У больных ВЭ обычно нет склонности к частому развитию бактериальных или других вирусных инфекций. У иммунокомпрометированных больных, например, ВИЧ-инфицированных, могут развиваться множественные бородавки, содержащие типы ВПЧ, вызывающие развитие ВЭ, которые трудно поддаются лечению, но эта восприимчивость к инфекции является приобретенной.<sup>42,43</sup> Плоскоклеточный рак, в области ВЭ, обычно развивается в виде шелушащегося (псориазоподобного) очага поражения на открытом участке тела (рис. 196-11). Могут возникать региональные и отдаленные метастазы. Хотя шелушащиеся очаги поражения, вызванные любым типом вируса, приводящим к ВЭ, имеют повышенный риск малигнизации, он наиболее высок у образований, вызванных ВПЧ 5 и 8 типов.

### ЭКСТРАКУТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ (ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК)

Бородавки слизистой оболочки полости рта представлены мелкими, слегка возвышающимися часто розовыми или белыми папулами, которые могут располагаться на слизистой оболочке щек, десен, губ (рис. 196-4), языка и твердого неба. На твердом небе могут развиваться веррукозные роговые папилломы. Очаги поражения на слизистой оболочке орофарингеальной области, называемые фокальной эпителиальной гиперплазией, также содержат вирусы папилломы человека. При флоридном папилломатозе рта возникают множественные крупные бородавки на слизистой оболочке полости рта (рис. 196-9 Г). Возможна трансформация в веррукозную карциному. Бородавки на слизистой оболочке полости рта могут возникать в результате генитального кон-



**Рисунок 196-12** Кольпоскопическая картина кондилом на шейке матки после нанесения уксусной кислоты для улучшения визуализации: видны белые возвышающиеся пятна.

такта. Бородавки могут возникать и в уретре, обычно при наличии бородавок в области отверстия уретры. Они могут распространяться в мочевой пузырь.

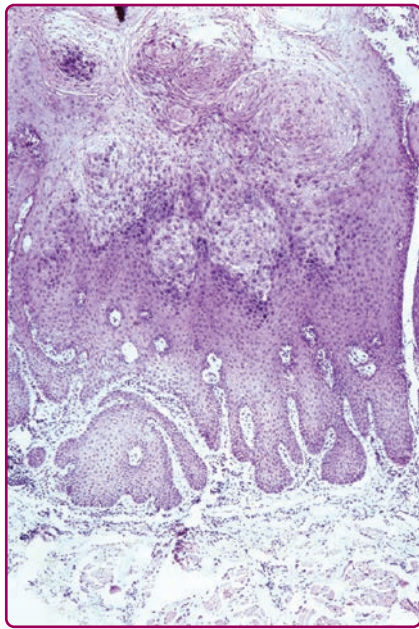
При респираторном (ларингеальном) папилломатозе множественные бородавки обычно поражают гортань и могут распространяться на орофарингеальный и бронхолегочный эпителий. Развивающиеся при этом симптомы обычно включают хрипы и стридор. Случаи заболевания обычно наблюдаются у младенцев или маленьких детей (у них очаги поражения могут вызывать обструкцию дыхательных путей), но его развитие возможно в любом возрасте. Эти ассоциированные с ВПЧ папилломы могут спонтанно регрессировать, особенно в пубертатный период, но часто наблюдаются рецидивы.

Очаги поражения на шейке матки в большинстве случаев имеют плоскую или слегка возвышающуюся форму, и для визуализации может потребоваться проведение кольпоскопии и расширенного обследования с аппликацией уксусной кислоты, после которого высыпания приобретают вид белых пятен (рис. 196-12).

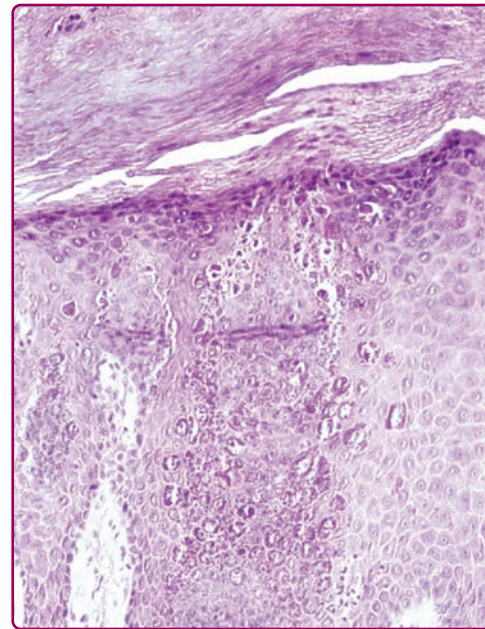
### ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Бородавки состоят из эпидермиса с акантозом, папилломатозом, гиперкератозом и паракератозом (рис. 196-13). Удлиненные сосочки дермы часто направлены в центр бородавки. Капилляры дермы расширены и могут быть тромбированы. Могут выявляться мононуклеарные клетки. Для папиллом, ассоциированных с ВПЧ, характерны крупные кератиноциты с эксцентрически расположенным пикнотическим измененным ядром, окруженным перинуклеарной гало-зоной (койлоцитозные клетки или койлоциты). Койлоциты, выявляющиеся в мазке по Папаниколау, являются признаком инфекции ВПЧ.

Инфицированные вирусом папилломы клетки могут содержать маленькие эозинофильные гранулы и плотные скопления базофильных кератогиалиновых гранул. Эти гранулы могут состоять из белка Е4 (Е1-Е4), ассоциированного с вирусом папилломы, и не являются



**Рисунок 196-13** Обыкновенные бородавки. Патологический процесс представлен обширной гиперплазией, и гиперплазированные клетки содержат как внутриядерные, так и внутрицитоплазматические тельца.



**Рисунок 196-14** Новообразование, напоминающее плоскую бородавку, ассоциированное с вирусом папилломы человека 3 типа, у больного с верруциформной эпидермодисплазией. Во многих клетках наблюдается перинуклеарная вакуолизация в зернистом слое и в верхних слоях шиповатого слоя.

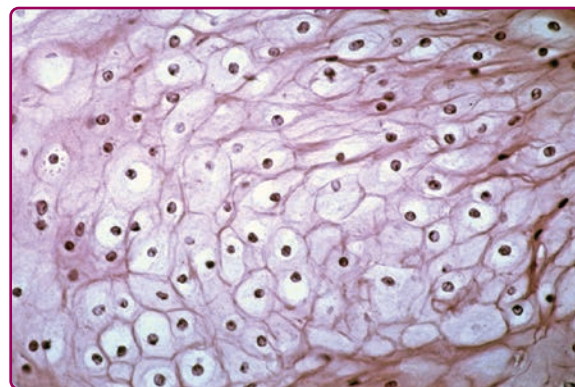
конгломератами вирусных частиц. В плоских бородавках акантоз и гиперкератоз менее выражены, и паракератоз и папилломатоз отсутствуют. Койлоцитарные клетки обычно многочисленны, что указывает на вирусную природу образования. Аногенитальные бородавки могут иметь слабо выраженный акантоз и паракератоз: в них отсутствует зернистый слой, так как они располагаются в пределах слизистой оболочки или вплотную прилегают к ней. Сосочки дермы часто образуют толстые пучки, простирающиеся в подлежащие богато васкуляризованные слои дермы.

Плоские бородавки имеют сходную гистологическую картину с таковой в общей популяции, либо похожую на картину при верруциформной эпидермодисплазии (рис. 196-14). Зернистый слой и верхние слои шиповатого слоя содержат множество клеток с перинуклеарной вакуолизацией. При ВЭ высыпания, содержащие ВПЧ-5 или 8, имеют характерный гиперкератоз в форме плетения баскетбольной корзины с множественными прозрачными клетками в зернистом и шиповатом слоях (рис. 196-15).

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагноз вирусных бородавок ставится на основании данных клинической картины и анамнестических данных, указывающих на развитие приобретенных медленно увеличивающихся папул. Для подтверждения диагноза можно провести гистологическое исследование. Нанесение 3–5% уксусной кислоты на генитальные бородавки улучшает визуализацию этих высыпаний, в частности при увеличении при кольпоскопии (рис. 196-12), хотя диагноз не должен основываться только на наличии белых очагов поражения, поскольку

тест не является специфическим. Разрушенные детергентом частицы ВП экспрессируют антигены L1 и L2, присущие большинству вирусов папилломы. Можно использовать иммуногистохимический метод для выявления этих белков капсида в клиническом материале, включая фиксированные в формалине ткани, но этот метод не чувствительный и не пригоден к использованию в рутинной практике. Гибридизация *in situ* с применением специфических для ВПЧ зондов — гораздо более чувствительный метод, который может применяться на патологических образцах. Метод ПЦР позволяет выявлять кожные типы ВПЧ и типы, вызывающие ВЭ, но его применение в целом ограничивается исследовательскими и диагностическими лабораториями. В продаже



**Рисунок 196-15** Характерный цитопатический эффект специфического для верруциформной эпидермодисплазии вируса папилломы человека (ВПЧ) у больного, инфицированного ВПЧ-5, -8 и -9.

## БЛОК 196-1 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ БОРОДАВЧАТЫХ ВЫСЫПАНИЙ НА КОЖЕ КИСТЕЙ И СТОП

	ЕДИНИЧНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ	МНОЖЕСТВЕННЫЕ ВЫСЫПАНИЯ
Ладони и подошвы	<p><b>Учесть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вульгарные бородавки</li> <li>Омозолелость</li> <li>Эпидермальную кисту включения</li> <li>Узелки доильщиц</li> <li>Контагиозный пустулезный дерматит (ладони)</li> </ul> <p><b>Исключить</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Беспигментную акролентигинозную меланому</li> <li>Веррукозную карциному</li> </ul>	<p><b>Учесть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Мышьяковые кератозы</li> <li>Вульгарные бородавки</li> <li>Ладонно-подошвенная кератодермию</li> <li>Пиогенную гранулему</li> <li>Псориаз</li> <li>Точечные вдавления при синдроме базальноклеточных невусов</li> </ul> <p><b>Исключить</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вторичный сифилис</li> </ul>
Тыльная поверхность кистей и стоп	<p><b>Учесть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вульгарные бородавки</li> <li>Околоногтевые бородавки</li> <li>Актинический кератоз</li> </ul> <p><b>Исключить</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Плоскоклеточный рак</li> <li>Кератоакантому</li> <li>Веррукозный туберкулез кожи</li> <li>Аквариумную гранулему</li> </ul>	<p><b>Учесть</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Вульгарные бородавки</li> <li>Плоские бородавки</li> <li>Актинический кератоз</li> <li>Верруциформный акрокератоз</li> <li>Штукатурный кератоз</li> </ul>

имеются высокочувствительные и специфичные диагностические тесты, основанные на методе гибридизации, предназначенные для выявления типов ВПЧ, поражающих слизистую оболочку половых органов (Digene Hybrid Capture 2; Roche Amplicor и тесты для определения генотипов ВПЧ «Linear Array HPV Genotyping»).<sup>44,45</sup>

Бородавки на коже часто обнаруживаются во всех возрастных группах. Множественные бородавки, которые спонтанно не регрессируют, всегда рецидивируют после лечения, персистируют в течение многих лет, либо имеют необычное строение (особенно в случае семейного характера заболевания), указывают на наличие ВЭ. Типирование ВПЧ может быть полезным для подтверждения диагноза ВЭ и уточнения, инфицирован ли пациент типом вируса, ассоциированным со злокачественной опухолью кожи. У иммунокомпрометирован-

ных пациентов, например, имеющих синдром приобретенного иммунодефицита, лимфопролиферативные заболевания или получающих препараты для профилактики отторжения трансплантата часто встречаются множественные бородавки.

Часто встречающиеся новообразования, такие как себорейный и солнечный кератоз, невусы, акрохордоны, гиперплазия сальных желез, омозолелости, пиогенные гранулемы маленького размера или плоскоклеточный рак могут напоминать бородавки. Диагнозы значительно варьируют в зависимости от типа новообразования и его локализации (блок 196-1).

Папулы красного плоского лишая могут напоминать плоские бородавки; первые можно отличить по их цвету, полигональным очертаниям, сетке Викхема и поражению слизистой оболочки щек (блок 196-2). Верру-

## БЛОК 196-2 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПЛОСКИХ БОРОДАВОК

ЛИЦО	КИСТИ	ТУЛОВИЩЕ, КОНЕЧНОСТИ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Периоральный дерматит</li> <li>Аденома сальных желез (умеренно выраженная)</li> <li>Сирингома</li> <li>Плоские себорейные кератомы</li> <li>Актинический кератоз</li> <li>Трихоэпителиомы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Верруциформный акрокератоз</li> <li>Красный плоский лишай</li> <li>Штукатурный кератоз</li> <li>Себорейный кератоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Верруциформная эпидермодисплазия</li> <li>Разноцветный лишай</li> <li>Поверхностный актинический кератоз</li> <li>Себорейный или бородавчатый кератоз</li> </ul>

## Глава 227 :: Цитотоксические и антиметаболические препараты :: Whitney A. High, James E. Fitzpatrick

### ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ И АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Цитотоксические и антиметаболические препараты применяются в дерматологии для лечения серьезных, угрожающих жизни и торпидных болезней.
- В дерматологии используются главным образом такие препараты, как метотрексат, микофенолата мофетил, тиогуанин, гидроксимочевина, циклофосфамид, хлорамбутил и липосомальный доксорубин.
- Метотрексат разрешен Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA) для лечения псориаза и прогрессирующего грибковидного микоза, хотя FDA разрешает циклофосфамид только для лечения прогрессирующего грибковидного микоза, а липосомальный доксорубин рекомендуется для саркомы Капоши, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунодефицита; другие применения препарата «вне инструкции» описаны в этой главе.
- Цитотоксические или антиметаболические средства действуют путем подавления и/или прерывания клеточного цикла.
- Побочные эффекты и осложнения этих потенциально опасных препаратов многочисленны, поэтому обязательными являются наблюдение за клиническими проявлениями и лабораторные исследования.
- Цитотоксические препараты, которые используются в дерматологии, а также для других целей, могут вызывать характерные кожные высыпания и осложнения со стороны кожи.

Цитотоксические и антиметаболические лекарственные средства могут применяться для лечения тяжелых или торпидных кожных заболеваний. Потенциал токсичности у таких препаратов очень значительный, поэтому следует найти баланс между риском и терапевтической пользой. При лечении кожных заболеваний большинство из этих препаратов применяется скорее в иммуномодулирующих, чем в цитотоксических дозировках. Цитотоксические и антиметаболические препараты модулируют поведение воспалительных и других клеток, ингибируя клеточный рост и развитие. Клеточный цикл представляет собой концептуальную схему последовательных этапов роста, через которые проходят практи-

чески все клетки. Цикл начинается с фазы  $G_1$ , которая готовит клеточный аппарат к синтезу ДНК. За фазой  $G_1$  следует фаза S, которая посвящена синтезу ДНК. По окончании синтеза ДНК наступает фаза  $G_2$ . За фазой  $G_2$  следует фаза M или фактическое деление клетки. Некоторые клетки могут также переходить в состояние покоя неопределенной длительности, которое называется фазой  $G_0$ . На разных фазах клеточного цикла эффективны специфические цитотоксические лекарства.

Цитотоксические препараты, которые обычно применяются в дерматологии, разделяются на два класса: (1) антиметаболические и (2) алкилирующие препараты. Антиметаболиты имитируют природные молекулы и наиболее активны в период синтеза ДНК (фаза S). Алкилирующие препараты оказывают эффект через физико-химические взаимодействия с ДНК, такие как алкилирование, перекрестное связывание и карбамилрование. Действие алкилирующих препаратов обычно не зависит от клеточного цикла.

Иммуносупрессивные свойства цитотоксических препаратов (см. главу 233) оказывают благоприятное действие при иммунологически опосредованных заболеваниях, однако эти препараты могут также predispose к инфекциям. При иммунодефиците могут быстро развиваться потенциально летальные инфекции. Пациентов, получающих цитотоксические препараты, необходимо опрашивать при каждом последующем визите к врачу на наличие симптомов инфекции, таких как лихорадка, озноб, потение, одышка, кашель, головная боль, дизурия и артрит. Следует разъяснить пациентам необходимость быстро сообщать о таких симптомах.

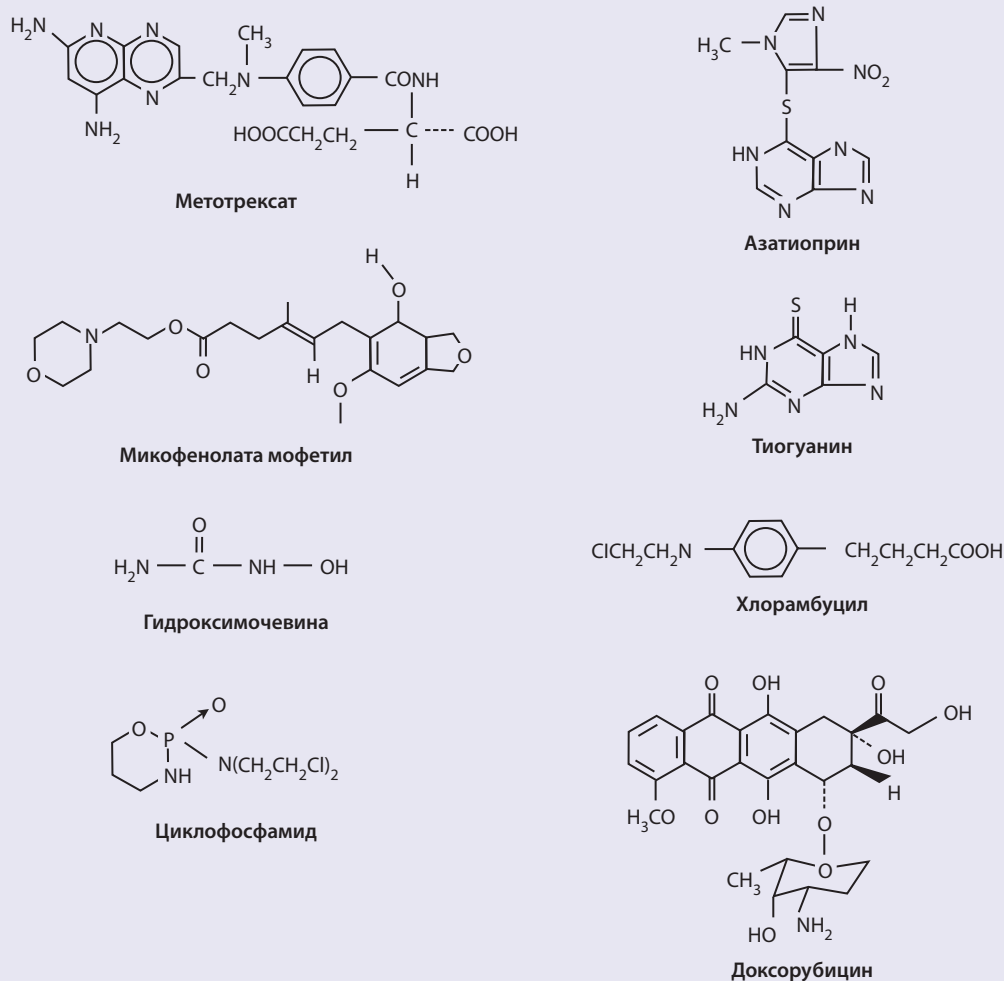
### АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

#### МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат остается одним из наиболее часто назначаемых антиметаболических препаратов в дерматологии. При соответствующем контроле для метотрексата собраны впечатляющие свидетельства безопасности. Опасения, связанные с приемом метотрексата, можно устранить более подробным ознакомлением с препаратом, рациональным отбором пациентов и соответствующим лабораторным контролем, а в последнее время также добавлением фолата.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Метотрексат (рис. 227-1) является аналогом фолата, он конкурентно и необратимо ингибирует дигидрофолатредуктазу (рис. 227-1). Метотрексат также частично угнетает тимидилатсинтетазу. Подавляя эти два фермента, метотрексат уменьшает наличие восстановленных фолата и тимидилата, необходимых для синтеза РНК и ДНК. Другие ингибиторы метаболизма фолата, такие как триметоприм-сульфаметоксазол, могут

## Химическая структура цитотоксических препаратов, чаще всего применяющихся в дерматологии



**Рисунок 227-1** Химическая структура цитотоксических препаратов, чаще всего применяющихся в дерматологии.

усиливать токсичность метотрексата (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Как и активность самого фолата, активность метотрексата усиливается глутамированием. Глутамирование добавляет препарату дополнительные противовоспалительные свойства.<sup>1</sup> Во-первых, ингибируя аминоксидазу-карбоксимид-рибонуклеотид-трансформиллазу, метотрексат-полиглутамат увеличивает местную тканевую концентрацию аденозина, который обладает сильным противовоспалительным действием. Во-вторых, снижая концентрацию тетрагидрофолата, метотрексат уменьшает синтез S-аденилметионина, что также приводит к уменьшению воспаления.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При пероральном приеме метотрексат быстро абсорбируется через желудочно-кишечный тракт. У детей абсорбция уменьшается при одновременном употреблении пищи и молока, но у взрослых этого эффекта не наблюдается. Средняя биодоступность препарата у взрослых составляет 67% от назначенной дозы. Максимальные уровни в плазме дости-

гаются через 1–3 часа после приема. Период полураспада препарата составляет 4–5 часов. В дозах выше 25 мг/неделю абсорбция в желудочно-кишечном тракте не такая устойчивая, и некоторые эксперты в дозах этого уровня рекомендуют внутримышечное введение препарата.<sup>2</sup>

Метотрексат выводится главным образом через почки, причем 60–95% в неизменном виде. Уменьшение фильтрации почечными клубочками или тубулярной экскреции может привести к токсичности метотрексата. Примерно 50% метотрексата в крови связано с белком. Слабые органические кислоты, такие как аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты, могут вытеснить метотрексат и изменить его уровни в крови и выделение с почками (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**ПОКАЗАНИЯ.** Метотрексат используется в дерматологии для многих целей, но его основное показание — терапия тяжелых форм псориаза. Антипсориазический эффект метотрексата был впервые описан в конце 1950-х и в 1960-х годах,<sup>3</sup> а к концу 1980-х более половины дер-

### БЛОК 227-1 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Тяжелые формы псориаза ( $\pm$  псориатический артрит)
  - Грибовидный микоз (прогрессирующая стадия заболевания)
- Применение «вне инструкции»
  - Дерматомиозит
  - Кожная красная волчанка
  - Склеродермия
  - Вульгарная пузырчатка
  - Буллезный пемфигоид
  - Кожная форма узлового полиартериита
  - Болезнь Бехчета
  - Гангренозная пиодермия
  - Лимфоматоидный папулез
  - Парапсориаз лихеноидный и острый оспенно-видный
  - Лишай красный волосистой
  - Саркоидоз
  - Тяжелый атопический дерматит
  - Хроническая экзема кистей

матологов сообщали о его применении для лечения тяжелого псориаза.<sup>4</sup> Пока еще не изучено воздействие все возрастающего количества системных терапий псориаза (см. главу 234 «Биологические препараты») на применение метотрексата, но недавний анализ подтвердил, что метотрексат является наиболее доступной и эффективной системной терапией псориаза.<sup>5</sup> Метотрексат применялся также для лечения других аутоиммунных заболеваний, болезней соединительной ткани, васкулитов, воспалительных дерматозов и папулосквамозных состояний (табл. 227-1).

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Типичная онкологическая доза метотрексата (100–250 мг/м<sup>2</sup>/неделю) цитотоксическая, однако более низкие дозы (7,5–25 мг/неделю) являются иммуномодулирующими. Дозы метотрексата в дерматологии обычно ниже 17,5 мг/неделю. Кумулятивную дозу необходимо отслеживать и документально фиксировать, поскольку это влияет на мониторинг при длительном применении (см. раздел «Контроль в ходе терапии»).

Метотрексат имеется в таблетках по 2,5 мг. Для лиц с низкими доходами более приемлемым для перорального приема может быть жидкий метотрексат (25 мг/л).<sup>6</sup> Назначается либо однократная недельная доза, либо недельную дозу разделяют на три приема с перерывами в 12 часов. Эти режимы дозирования имеют практически одинаковую эффективность, хотя разделение дозы может повысить переносимость и свести к минимуму расстройство желудочно-кишечного тракта.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** Перед началом терапии следует собрать подробный анамнез и провести тщательное обследование, а также убедиться в наличии сопутствующих заболеваний или приеме лекарств, которые ограничивают назначение метотрексата. Исключение пациентов, не подходящих для терапии метотрексатом, является первым важным этапом в лечении. Относительные противопоказания для приема метотрексата включают аномалии функций почек и печени (включая вирусный гепатит), цирроз, злоупотребление алкоголем, одновременный прием гепатотоксических лекарств, активная инфекция, иммуносупрессия, недавняя вакцинация (особенно живыми вакцинами), ожирение (индекс массы тела > 30), сахарный диабет, планируемое зачатие (для мужчин и женщин).<sup>7</sup> В целом пожилые люди часто меньше подходят для терапии метотрексатом вследствие ухудшения функции почек. Назначение метотрексата беременным женщинам или кормящим матерям строго противопоказано. Отсутствует консенсус относительно применения метотрексата лицам, положительным на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ+), здесь рекомендуется осторожность.<sup>8</sup> Лабораторные исследования перед началом терапии должны включать полный анализ крови с формулой и определением количества тромбоцитов, тесты на функцию печени, серологическое исследование на антитела гепатита А, В и С, оценку функции почек и скрининг на ВИЧ-инфекцию по показаниям.<sup>8</sup>

Базовые лабораторные исследования (табл. 227-1) включают общий анализ крови (ОАК) с формулой; подсчет тромбоцитов; биохимический скрининг функций печени; серологические тесты на антитела гепатита А, В и С (по показаниям или по решению врача); оценку функции почек, тест на беременность и скрининг на ВИЧ-инфекцию (по показаниям).<sup>7</sup> Хотя базовый скрининг на туберкулез с применением очищенного белка туберкулина (PPD) четко не предписан, Центр контроля и профилактики заболеваний США рекомендует проводить такой тест любому пациенту при назначении иммуносупрессивных лекарств.<sup>9</sup> Аналогичным образом в некоторых популяциях рекомендуется проводить скрининг на стронгилоидоз.<sup>10</sup>

Начало терапии метотрексатом типично требует применения однократной тестовой дозы в 5–10 мг. Через одну неделю повторяют лабораторные исследования, осматривают кожу и проверяют остальные системы. Проведение повторных лабораторных анализов раньше 5–6 дней после приема назначенной дозы покажет только ожидаемое повышение уровня печеночных трансаминаз и может помешать правильной интерпретации.

Если тестовая доза переносится и лабораторные показатели удовлетворительные, можно начинать еженедельную терапию с типичной стартовой дозы 7,5–10 мг/неделю в зависимости от тяжести заболевания, общего состояния здоровья и нормальной массы тела пациента. При определенных условиях некоторые авторы рекомендуют начальную дозу 15 мг в неделю. Дозу можно повышать на 2,5–5,0 мг каждые 4–8 недель до достижения адекватного контроля или появления признаков токсичности.<sup>7</sup> Когда улучшение стабилизировалось, дозу можно постепенно понижать по 2,5 мг до того момента, пока активность заболевания немного

ТАБЛИЦА 227-1

## Мониторинг безопасного применения метотрексата

Оценка пациента до начала терапии	Непрерывный лабораторный контроль
<ul style="list-style-type: none"> <li>Тщательный анамнез заболевания и физикальный осмотр</li> <li>Определение соответствующих характеристик пациента и факторов риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОАК с формулой/подсчетом тромбоцитов</li> <li>Каждые 2–4 недели в первые несколько месяцев</li> <li>Затем примерно каждые 1–3 месяца при стабильном состоянии пациента</li> <li>Повторять примерно через 1 неделю после любого повышения дозы</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Учет принимаемых медикаментов для предотвращения лекарственных взаимодействий (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, триметоприм-сульфаметоксазол и т.п.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Функциональные пробы печени               <ul style="list-style-type: none"> <li>Ежемесячно первые 6 месяцев (но можно чаще, если есть факторы риска гепатита)</li> <li>После этого каждые 1–3 месяца</li> <li>Не раньше, чем через 5–6 дней после любой дозы, чтобы избежать неверной интерпретации</li> <li>Повторять при любом повышении дозы</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Базовые лабораторные исследования:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ОАК с формулой/подсчетом тромбоцитов</li> <li>Биохимический скрининг функций печени (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, сывороточный альбумин)</li> <li>Серологические тесты на гепатит А/В/С</li> <li>Тесты на функцию почек (креатинин /азот мочевины в сыворотке крови)</li> <li>Скрининг на вирус иммунодефицита человека (по показаниям)</li> <li>Тест на беременность (если применим)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тесты на функцию почек               <ul style="list-style-type: none"> <li>Проводят с интервалом 2–3 месяца или при любом возможном изменении в функции почек</li> </ul> </li> <li>Биопсия печени               <ul style="list-style-type: none"> <li>Пациент низкого риска (см. табл. 227-3) — как при ревматоидном артрите согласно руководству Американской коллегии ревматологии (ACR)</li> <li>Пациент высокого риска (табл. 227-3) — рекомендуется отложенная базовая биопсия (через 2–6 месяцев после начала терапии) и при кумулятивной дозе 1,0–1,5 г</li> </ul> </li> </ul>

ОАК=общий анализ крови; АСТ=аспарат аминотрансфераза; АЛТ=аланин трансаминаза.

не увеличится. Цель — избежать неприемлемо высоких доз при псориазе легкой или низкой степени. Важно обсудить ожидаемый результат с пациентом, чтобы предупредить недоразумения относительно конечного результата. Сопутствующая местная терапия может свести к минимуму дозу метотрексата, необходимую для удовлетворительного контроля над заболеванием.

Если у пациента не наблюдается удовлетворительного улучшения при дозах 20–25 мг/неделю, рекомендуется назначение других препаратов. Иногда пациенты с торпидным заболеванием лучше реагируют на парентеральное введение метотрексата, обычно внутримышечную дозировку. В торпидных случаях, чтобы увеличить эффективность, метотрексат можно комбинировать с фототерапией ультрафиолетом диапазона В (УФВ), псораленом и УФА — облучением или с системным ретиноидами.<sup>7</sup>

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** Постоянный лабораторный контроль в ходе терапии метотрексатом (табл. 227-1) должен включать полный анализ крови с формулой и подсчетом тромбоцитов, а также еженедельные тесты на функцию печени в течение 2–4 недель, частоту которых затем увеличивают каждые 3–4 месяца. Тестирование на функцию печени повторяют при каждом повышении дозы или интеркуррентном заболевании. Тесты на функцию печени должны проводиться каждые 2–3 месяца,<sup>7</sup> или при любом подозрении на изменения в функции печени. Тесты на функцию почек проводят один–два раза в год или при любом подозрении на изменения в функции почек.

Ввиду новых данных изменились рекомендации относительно биопсии печени на фоне приема метотрексата при псориазе. Для пациентов без факторов риска повреждения печени (табл. 227-2) современные рекомендации относительно биопсии печени аналогичны рекомендациям Американской Коллегии Ревматологии для приема метотрексата при ревматоидном артрите. Однако для пациентов с факторами риска индуцированного метотрексатом поражения печени рекомендуется отсроченная базовая биопсия печени (обычно через 2–6 месяцев после применения, когда становится очевидным, что лекарство эффективно, хорошо переносится, и его прием, вероятно, будет продолжен), и затем еще раз после кумулятивной дозы 1,0–1,5 г. В некоторых европейских странах популярен мониторинг путем измерения аминотерминального пептида проколлагена III (PIIINP), но этот тест не разрешен к применению в США.<sup>7</sup>

**РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания, а также характерные побочные действия метотрексата приведены в блоке 227-3.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** Нежелательные побочные действия при приеме метотрексата развиваются в диапазоне от тривиальных, до угрожающих жизни.

**Побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.** Тошнота и рвота — распространенное явление при приеме метотрексата внутрь, которое связано с дозой препарата. Такие явления могут наблю-



ТАБЛИЦА 227-2

**Факторы риска повреждения печени при приеме метотрексата и рекомендации по мониторингу/биопсии печени на основании риска**

Факторы риска гепатотоксичности	Рекомендации для пациентов низкого риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В анамнезе одновременное употребление алкоголя</li> <li>■ Стойкие аномалии в функциональных пробах печени</li> <li>■ Заболевания печени в анамнезе (в том числе гепатит В или гепатит С)</li> <li>■ Семейный анамнез наследственного заболевания печени</li> <li>■ Сахарный диабет</li> <li>■ Ожирение</li> <li>■ Гиперлипидемия</li> <li>■ Анамнез значительного воздействия гепатотоксических веществ</li> <li>■ Отсутствие добавок фолатов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Базовая биопсия печени не нужна</li> <li>■ Мониторинг функции печени (согласно табл. 227-2):               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ В случае незначительного повышения уровня печеночных ферментов (&lt; 2х нормы) повторяют через 2–4 недели</li> <li>■ В случае умеренного повышения уровня печеночных ферментов (2–3х нормы) повторяют через 2–4 недели, при необходимости уменьшают дозу</li> <li>■ В случае стойкого повышения АСТ в 5 из 9 исследований в течение более 12 месяцев или при уменьшении альбумина при хорошем питании проводится биопсия печени</li> </ul> </li> <li>■ Биопсия печени рекомендуется после кумулятивной дозы 3,5–4,0 г, ИЛИ переключаются на альтернативный препарат, ИЛИ продолжают контроль как описано выше, не проводя биопсию печени</li> </ul> <p><b>Рекомендации для пациентов высокого риска</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Рекомендуется альтернативный препарат</li> <li>■ Рекомендуется базовая биопсия через 2–6 месяцев применения (если очевидно, что прием будут продолжаться)</li> <li>■ Повторяют биопсию печени при кумулятивной дозе 1,0–1,5 г</li> </ul>

даться и при парентеральном введении. Фактически 10–30% всех пациентов, получающих метотрексат, могут испытывать определенную степень желудочно-кишечных расстройств. Симптомы могут даже проявиться до приема дозы или через 24–36 часов после приема, что

в отдельных случаях указывает на психосоматический фактор. Добавка фолата (1–5 мг/день) уменьшает желудочно-кишечные симптомы, не влияя при этом на эффективность метотрексата.<sup>11–14</sup> Недавнее исследование относительно добавок фолата (5 мг ежедневно) выявило незначительное уменьшение эффективности метотрексата,<sup>15</sup> однако эти данные оспариваются ввиду несовершенной методологии исследования,<sup>16</sup> и большинство экспертов продолжают быть убежденными сторонниками добавок.<sup>7</sup>

**БЛОК 227-2 РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТОТРЕКСАТА**

- Абсолютные противопоказания
  - Беременность (категория X)
  - Лактация
- Относительные противопоказания
  - Дисфункция почек (доза может быть снижена)
  - Гематологические заболевания (доза может быть снижена)
  - Заболевания или дисфункция печени
  - Не внушающий доверия (ненадежный) пациент
  - Чрезмерное употребление алкоголя
  - Сахарный диабет и/или ожирение
  - Острые инфекции и/или потенциальная реактивация инфекции (туберкулез)
  - Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (вызывает полемику)
  - Мужчина или женщина, планирующие зачатие
- Распространенные побочные эффекты
  - Гастроинтестинальный дистресс (сводится к минимуму добавкой фолата)
  - Миелосупрессия (острая)
  - Токсический гепатит
  - Фиброз печени/цирроз (хронический)

**Побочные действия со стороны печени.** Основной проблемой при приеме метотрексата является возможность развития фиброза печени. Препарат гепатотоксический, поэтому следует ожидать определенного повышения уровней трансаминаз. Такие повышения могут происходить и до назначения препарата, и они не способны точно предсказать пациентов, которые предрасположены к фиброзу. Уменьшение дозы или отмена препарата показаны, если уровни трансаминаз в два раза превышают норму при измерении через 5–6 дней после приема последней дозы.

Золотым стандартом оценки вызванного метотрексатом фиброза печени является биопсия. Процедура не лишена риска, незначительное кровотечение наблюдается у одного из 1000 пациентов, риск смерти оценивается как 1:10000.<sup>17</sup> В биоптатах печени оцениваются дольчатая архитектура, наличие воспаления и фиброза, а также жировой инфильтрации. Широко используется схема градации со шкалой от I до IV (табл. 227-4). Пациенты с результатами анализа в степени I и II могут продолжать прием метотрексата, лица с результатом гистологического анализа в степени III также могут продолжать терапию с повторной биопсией печени через шесть месяцев, при наличии степени IIIB и IV прием метотрексата необходимо прекратить.<sup>7</sup>

ТАБЛИЦА 227-3

## Классификация результатов биопсии печени при приеме метотрексата

Степень биопсии	Патогистологические признаки	Рекомендации
I	Норма; жировая инфильтрация (слабовыраженная), портальное воспаление (слабое)	Продолжить метотрексат
II	Жировая инфильтрация (от выраженной до значительной), портальное воспаление (средней степени/тяжелое)	Продолжить метотрексат
IIIА	Фиброз (невыраженный)	Продолжить метотрексат; повторить биопсию через 6 месяцев
IIIВ	Фиброз (от выраженного до значительного)	Отменить метотрексат
IV	Цирроз Франко	Отменить метотрексат

Идеальным был бы неинвазивный тест на фиброз печени. Ультразвуковое исследование дает противоречивые результаты.<sup>18,19</sup> Радионуклидное сканирование и аминоприноновый дыхательный тест оказались неадекватными для независимого обнаружения индуцированного метотрексатом фиброза.<sup>20,21</sup> Определение в сыворотке аминотерминального пептида проколлагена III типа (P3NP) может указать на фиброз, однако специфичность этого теста ограничена. P3NP является всего лишь маркером фиброгенеза, и этот показатель может быть повышен во время фиброза в любой системе органов.<sup>22</sup> Данный тест ненадежен для пациентов с псориатическим артритом. Убедительный аргумент в пользу сочетания тестов, таких как ультразвуковое исследование, динамическое радионуклидное сканирование и P3NP — это уменьшение количества необходимых биопсий печени. Тем не менее, в настоящее время золотым стандартом исследования при подозрении на индуцированное метотрексатом заболевание печени является перкутанная биопсия печени.

**Побочные гематологические эффекты.** Наиболее важным острым побочным действием метотрексата является миелосупрессия. Вследствие применения метотрексата могут развиваться анемия, нейтропения и тромбоцитопения. К факторам риска токсичности для костного мозга относятся пожилой возраст, нарушение функции почек и конкурентное назначение конфликтующих с метотрексатом препаратов (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**Побочные эффекты на коже и слизистых.** При применении метотрексата могут развиваться изъязвления в полости рта или стоматит. Язвы на коже, особенно на голенях, указывают на супрессию костного мозга. У пациентов, получающих метотрексат по поводу псориаза, быстрое изъязвление псориатических бляшек тоже может указывать на токсичность.<sup>24</sup> Лабораторные исследования и уменьшение дозы или полное прекращение приема показано, когда развиваются кожно-слизистые или кожные изъязвления соответственно. Метотрексат также может вызывать кожную «возвратную реакцию» в участках предыдущего облучения или недавнего солнечного ожога.<sup>25</sup> При приеме метотрексата наблюдалась легкая степень алопеции. К другим кожным проявля-

ниям относятся акральная эритема, эпидермальный некроз и васкулит.

**Канцерогенность.** Применение низких доз метотрексата непосредственно с карциногенезом не ассоциировалось, но недавнее исследование пациентов, принимавших метотрексат по поводу ревматоидного артрита, показало 50%-ое повышение риска злокачественного заболевания по сравнению с общей популяцией, при этом отмечено трехкратное увеличение риска меланомы, пятикратное возрастание риска неходжскинской лимфомы и почти трехкратное — рака легких.<sup>26</sup> В отличие от этого, когортное исследование из Великобритании показало незначительное возрастание заболеваемости лимфомой у пациентов с псориазом, но в качестве единственного способствующего фактора метотрексат не рассматривался.<sup>27</sup>

**Мутагенность и тератогенность.** Во время беременности метотрексат считается препаратом категории X и его назначение абсолютно противопоказано (блок 227-3). На беременности, которые случаются после прекращения приема метотрексата, препарат не влияет. Но обычно мужчинам рекомендуется воздержаться от зачатия в течение трех месяцев после окончания приема лекарства, а женщинам следует выждать один полный менструальный цикл. При применении метотрексата должны приниматься надежные меры контрацепции.<sup>7</sup>

**Побочные действия со стороны легких.** При приеме метотрексата у больных с псориазом отмечались острый пневмонит и фиброз легких, однако такие реакции чаще встречаются у пациентов с ревматоидным

### БЛОК 227-3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА<sup>a</sup>

- Аспирин
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Пробенецид
- Триметоприм-сульфометоксазол

<sup>a</sup> Почти абсолютные противопоказания

артритом.<sup>28</sup> Токсичность со стороны легких представляет собой, вероятно, идиосинкратическую реакцию. Рентгенография органов грудной клетки и тесты функции легких не помогают определить или предотвратить легочный фиброз.<sup>29</sup> Рентгенография органов грудной клетки показана пациентам с симптомами пневмонита. Если результаты исследования внушают опасения, рекомендуется прекратить прием препарата.

**Оппортунистические инфекции.** У лиц, получавших низкие дозы метотрексата, но в остальном здоровых, наблюдались оппортунистические инфекции (например, пневмоцистная пневмония, криптококкоз и гистоплазмоз).<sup>10,30-33</sup> Следует отметить, что такие пациенты часто принимали также другие иммуносупрессивные препараты, нередко преднизон.

**Анафилаксия.** Сообщалось о системной анафилаксии при приеме низких доз метотрексата.<sup>34</sup> Многие пациенты, страдающие от анафилаксии, получали метотрексат раньше, в сопоставимых дозах, без неблагоприятных последствий.

**Добавка фолата и фолиевой кислоты.** Добавка фолата в дозе 1–5 мг уменьшала тошноту, рвоту, стоматит и изъязвления в полости рта, а также повышенный уровень трансаминаз и легкую миелосупрессию, не влияя при этом на эффективность метотрексата.<sup>11-14</sup> Добавление фолатов не влияет на фиброз печени, пневмонит, умеренную и тяжелую степень миелосупрессии. При добавлении фолата уменьшаются также повышенные уровни гомоцистеина, которые часто наблюдаются при приеме метотрексата и являются независимым фактором риска ишемической болезни сердца.<sup>35</sup>

Фолиевую кислоту можно также применять в качестве добавки, но ее не следует принимать одновременно с дозами метотрексата. В случае назначения, фолиевую кислоту принимают внутрь в дозе 5 мг каждые 12 часов три раза, начиная через 12 часов после последней недельной дозы метотрексата. В отличие от фолиевой кислоты, фолат не конкурирует с метотрексатом за клеточную абсорбцию и может приниматься ежедневно. Оба вещества имеются в форме препаратов-дженериков. Одним из недостатков добавок фолата является то, что они потенциально маскируют дефицит витамина В<sub>12</sub>. Применение добавок фолата при терапии метотрексатом является уже установившейся практикой.<sup>7</sup>

**Передозировка.** Передозировка метотрексата более вероятна у пациентов с пониженной функцией почек, у лиц, неверно понявших инструкцию по дозировке или же одновременно получающих второй антагонист фолата, такой как триметоприм-сульфатоксазол. При передозировке следует быстро начать прием фолиевой кислоты (лейковорин). Фолиевая кислота метаболизируется *in vivo* в тетрагидрофолат в отсутствие дигидрофолатредуктазы, что обеспечивает альтернативное снабжение прекурсоров ДНК и РНК.

Фолиевую кислоту следует назначать как можно раньше, предпочтительно в первые 24–36 часов после передозировки. Потенциал токсичности самой фолиевой кислоты очень низкий. Поэтому при первом по-

дозрении на передозировку метотрексата, не ожидая анализа сыворотки, следует принять внутрь фолиевую кислоту в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>. Пероральные или парентеральные дозы следует принимать каждые шесть часов, пока концентрация метотрексата в сыворотке не упадет ниже 10<sup>-8</sup> М.<sup>7</sup> Практически, или когда сывороточный анализ недоступен, эта рекомендация часто эквивалентна приему 15–25 мг фолиевой кислоты перорально каждые шесть часов в количестве 6–10 доз.

**Лекарственные взаимодействия.** Хотя следует избегать любого лекарственного препарата, которое может усилить токсичность метотрексата в ходе терапии, имеется несколько практически абсолютных противопоказаний (блок 227-3), в том числе в отношении аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, пробеницида и триметоприм-сульфатоксазола.<sup>36</sup> В отличие от этого, многие селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, такие как цецекоксиб, не влияют на фармакокинетику метотрексата.<sup>7</sup>

## АЗАТИОПРИН

Азатиоприн является синтетическим аналогом натуральных пуриновых оснований, участвующих в синтезе РНК и ДНК (рис. 227-1). Хотя существует много производных тиопурина, в дерматологии чаще всего применяется азатиоприн.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Азатиоприн является пролекарством, которое метаболизируется в организме в 6-меркаптопурин (6-МР). 6-МР затем анаболизируется посредством гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HCPRT) в аналог пурина, который ингибирует синтез и репарацию РНК и ДНК, вызывая иммуносупрессию. Активация HCPRT имеет решающее значение. У пациентов с синдромом Леша-Найхена (дефицит HCPRT) не наблюдается иммуносупрессии или неблагоприятных эффектов при приеме азатиоприна.<sup>37</sup>

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** Азатиоприн и его метаболит 6-МР обладают одинаковой фармакологической активностью при парентеральном назначении, но биодоступность азатиоприна выше при пероральном приеме: 88% дозы абсорбируется через желудочно-кишечный тракт. После абсорбции азатиоприн конвертируется в 6-МР, преимущественно в эритроцитах. Судьба 6-МР определяется одним из трех конкурирующих метаболических путей: 1) анаболизация в активную форму посредством HCPRT, 2) катаболизация в неактивную форму посредством ксантинооксидазы (ХО) или 3) катаболизация в неактивную форму посредством тиопуридин-метилтрансферазы (ТРМТ).<sup>38</sup>

Выяснение зависящего от ТРМТ катаболического пути революционизировало клиническое применение азатиоприна. У человека экспрессия ТРМТ варьируема вследствие генетического полиморфизма. Пациентов можно разделить на три подгруппы: 1) у подавляющего большинства уровни экспрессии ТРМТ высокие (89%); 2) у 11% наблюдаются пониженные уровни экспрессии; 3) менее чем у 1% уровни активности ТРМТ

низкие (у одного человека из 300).<sup>39</sup> Тестирование пациентов на базовую активность ТРМТ позволяет градуировать дозировку азатиоприна, при этом повышается его эффективность и уменьшается количество непредвиденных побочных эффектов (см. раздел «Режимы дозирования»).<sup>40,41</sup>

ХО — еще один фермент, участвующий в катаболизме 6-МР. Аллопуринол, применяющийся при лечении подагры, является мощным ингибитором ХО; поэтому у пациентов, принимающих оба препарата, может развиться токсичность.<sup>42</sup> В отличие от ТРМТ, генетические вариации в экспрессии ХО крайне незначительные, поэтому нет необходимости в оценке экспрессии ХО перед дозированием азатиоприна. Однако тщательный анамнез относительно приема других медикаментов имеет большое значение (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**ПОКАЗАНИЯ.** В дерматологии азатиоприн используется «вне инструкции», главным образом как стероид-сберегающий агент в случае иммунобуллезных заболеваний, включая пузырчатку, рубцующий пемфигоид и тяжелый или торпидный буллезный пемфигоид (табл. 227-3).<sup>43</sup> В проспективном долгосрочном исследовании пациентов с вульгарной пузырчаткой, которые получали глюкокортикоиды и азатиоприн, ремиссия наблюдалась у 45% больных.<sup>44</sup> Стероид-сберегающий эффект азатиоприна при пузырчатке ставится под сомнение только в обзоре

литературы, но не в клиническом испытании. Применение азатиоприна остается распространенной схемой среди практикующих дерматологов.<sup>45</sup>

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Азатиоприн выпускается в таблетках по 5 мг и в инъекциях. Традиционно применяется доза азатиоприна 1–2 мг/кг/день, часто конкурентно с высокими дозами преднизона. Интересно, что сейчас соответствующая дозировка базируется на собственной экспрессии ТРМТ у пациента (табл. 227-4).<sup>40</sup> Нарушение функции почек может быть связано с повышением токсичности и по этой причине дозировка может быть изменена.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** До начала терапии следует собрать полный анамнез и провести обследование пациента. Рекомендуются исключить пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, активными инфекциями или возможной реактивацией инфекции (туберкулеза). Все женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность. Пациенты с приемом алкилирующих препаратов в анамнезе, вероятнее всего, также не должны получать азатиоприн, если его прием не является неизбежным, поскольку при последовательном приеме этих лекарств существует риск развития лимфопролиферативного заболевания.

Базовые лабораторные тесты должны включать полный анализ крови с определением количества тромбоцитов, тесты на функцию печени и почек, а также на определение активности ТРМТ в эритроцитах. Имеются сообщения о микобактериальной инфекции у лиц, принимающих азатиоприн, потому рекомендуется скрининг на туберкулез. В случае отвечающих на стероиды буллезных заболеваний и патологии соединительной ткани опытные врачи начинают прием азатиоприна конкурентно с высокими дозами стероидов.

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** В ходе терапии полный анализ крови с формулой и определением количества тромбоцитов проводят каждые две недели первые два месяца, а затем каждые два месяца; биохимический анализ на функцию печени выполняется каждый месяц в течение 3 месяцев, а затем каждые два месяца.<sup>46</sup> Дополнительные лабораторные тесты нужны при увеличении дозы, или же если первоначальный уровень ТРМТ не поддавался определению. При физическом осмотре

#### БЛОК 227-4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АЗАТИОПРИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Нет
- Применение «вне инструкции»
  - Дерматомиозит
  - Тяжелая форма кожной красной волчанки
  - Склеродермия
  - Рецидивирующий полихондрит
  - Вульгарная пузырчатка
  - Буллезный пемфигоид
  - Рубцующий пемфигоид
  - Кожная форма узлового полиартериита
  - Тяжелый или торпидный лейкоцитокластический васкулит
  - Болезнь Бехчета
  - Гангренозная пиодермия
  - Саркоидоз
  - Тяжелый псориаз
  - Тяжелый плоский лишай
  - Тяжелый атопический дерматит
  - Хронический актинический дерматит
  - Тяжелый контактный дерматит
  - Тяжелый полиморфный фотодерматит

ТАБЛИЦА 227-4

Дозировка азатиоприна, основанная на определении тиопурин-метилтрансферазы (ТРМТ) методом иммуноферментного анализа

Определение ТРМТ в эритроцитах методом иммуноферментного анализа	Максимальная доза азатиоприна
> 19,0 U (высокая экспрессия)	2,5 мг/кг/день
13,7–19,0 U (средняя экспрессия)	1,5 мг/кг/день
5,0–13,7 U (низкая экспрессия)	0,5 мг/кг/день
< 5,0 U (очень низкая экспрессия)	Не используется

два раза в год особое внимание уделяется признакам возможного лимфопролиiferативного заболевания и рака кожи, особенно плоскоклеточной карциномы (ПМК). Основные положения по соблюдению безопасности при лечении азатиоприном изложены в блоке 227-5.

Недавно были определены оптимальные эритроцитарные уровни 6-TG, необходимые для ремиссии у пациентов с иммунобуллезными заболеваниями, получающих азатиоприн.<sup>47</sup> Оптимальные уровни 6-TG в эритроцитах для ремиссии заболевания составили 150–300 pmol/8 X10<sup>8</sup> эритроцитов. Более низкие уровни наблюдались при менее активных состояниях заболева-

ния. Высокие уровни неактивного метаболита 6-метилмеркаптопурина и индукция ТРМТ ассоциировались со стойким, плохо поддающимся терапии заболеванием.

Фактически, индукцией ТРМТ (> 10 ЕД от базового уровня) объясняется отсутствие у некоторых пациентов ответа на высокие дозы азатиоприна (как минимум 2,5 мг/кг/день), даже если базовые измерения указывают на средний уровень активности фермента в эритроцитах. Эксперты быстро оценили клиническое значение этого наблюдения; такого, не реагирующего на терапию пациента необходимо перевести на альтернативный препарат.<sup>48</sup> Аналогичным образом, измерение активности ТРМТ (исходного уровня и во время приема лекарства) и уровней 6-TG в эритроцитах позволяет выделить в алгоритме терапевтического подхода к больным, пациентов, получающих недостаточную дозу, от пациентов, не соблюдающих режим терапии, и от пациентов, у которых происходит индукция ТРМТ (табл. 227-5).<sup>47,48</sup> Более того, определение генотипа ТРМТ в случаях, когда активность эритроцитарного фермента находится на границе между высоким и средним уровнями, поможет принять решение о более агрессивной дозировке азатиоприна.<sup>47</sup>

**ФАКТОРЫ РИСКА И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания и характерные побочные действия азатиоприна приведены в блоке 227-6.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** При тщательном контроле применение азатиоприна в целом безопасно. Сравнение пациентов с ревматоидным артритом, которые получали метотрексат или азатиоприн, не выявило значительных

### БЛОК 227-5 МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗАТИОПРИНА

- Исследование перед началом терапии
  - Тщательный анамнез заболевания и физическое обследование
  - Определение подходящих характеристик пациента и факторов риска
  - Учет принимаемых лекарств для предотвращения лекарственных взаимодействий (аллопуринол, аminosалицилаты)
  - Базовые лабораторные исследования:
    - Иммуноферментный метод определения тиропуринол-метилтрансферазы в эритроцитах
    - Общий анализ крови с формулой/количеством тромбоцитов
    - Биохимический анализ крови
    - Тесты на функциональную активность печени
    - Анализ мочи
    - Тест на беременность у женщин детородного возраста
    - Скрининг на туберкулез (если показано)
    - Рекомендуется анализ генотипа ТРМТ, если экспрессия в эритроцитарном анализе находится на границе между высокой и умеренной
- Лабораторный контроль в ходе терапии
  - Общий анализ крови с формулой/подсчетом тромбоцитов
    - Каждые две недели в течение 2 месяцев, затем каждые 2 месяца
  - Биохимический анализ функций печени
    - Ежемесячно в течение 3 месяцев, затем каждые два месяца
  - Рекомендуется контроль уровня 6-TG в эритроцитах, повторно ТРМТ (для контроля индукции)
- Контроль после завершения терапии
  - Полное обследование два раза в год
    - Особое внимание обратить на возможную лимфопролиiferативную болезнь (аденопатия)
    - Тщательно обследовать на немеланомный рак кожи (плоскоклеточная карцинома)

### БЛОК 227-6 РИСК И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЗАТИОПРИНА

- Абсолютные противопоказания
  - Гиперчувствительность к азатиоприну
  - Острая или непрерывно протекающая инфекция
- Относительные противопоказания
  - Беременность/лактация (категория Д, однако возможна миелосупрессия плода/младенца — избегать)
  - Прием аллопуринола (доза должна быть снижена на 75%)
  - Лимфопролиiferативное заболевание в анамнезе или предыдущий прием алкилирующих препаратов
- Распространенные побочные эффекты
  - Гастроинтестинальный дистресс (минимизировать путем приема с пищей)
  - Миелосупрессия
  - Возможен повышенный риск лимфопролиiferативного заболевания или рака кожи
  - Возможны оппортунистические инфекции

ТАБЛИЦА 227-5

## Применение анализа ТРМТ и метаболитов азатиоприна в эритроцитах для определения категорий пациентов

Тест/Показатель	Оптимальный ответ на терапию	Недостаточная доза	Отсутствие комплаентности	Индукция ТРМТ
ТРМТ (эритроцит)	Близко к исходному уровню	Близко к исходному уровню	Близко к исходному уровню	Повышен от базового уровня (> 10 ЕД)
6-Тиогуанин (активный метаболит)	Оптимальный	Низкий	Низкий	Низкий
6-метилмеркаптопурин (неактивный метаболит)	Повышенный	Низкий	Низкий	Значительно повышенный
Доза азатиоприна	Адекватная	Неадекватная, потенциально прореагирует на повышение дозы <sup>а</sup>	Предположительно адекватная <sup>а</sup>	Может прореагировать на повышение дозы <sup>б</sup>

ТРМТ = Тиопурин-метилтрансфераза.

<sup>а</sup> При повышении дозы профиль пациента с ранее недостаточной дозировкой будет приближаться к профилю оптимально реагирующего пациента. При улучшении комплаентности профиль ранее не соблюдавшего режим терапии пациента будет приближаться к оптимальному профилю, либо выяснится недостаточность дозировки или индукция ТРМТ.

<sup>б</sup> Если максимальная безопасная доза не превышалась, может оказаться, что пациент с индукцией ТРМТ ответит на повышение дозы; но если максимальная доза достигнута, а ответ неадекватный, показан переход на другой препарат.

различий в побочных действиях препаратов.<sup>43</sup> Побочные эффекты чаще развиваются у пациентов с низкими уровнями активации ТРМТ, при приеме более высоких доз азатиоприна или при одновременном приеме аллопуринола.

**Гематологические побочные действия.** Основным побочным эффектом применения азатиоприна является миелосупрессия. Обычно отмечается генерализованное угнетение всех клеточных линий крови,<sup>49</sup> однако может наблюдаться и депрессия любой отдельной клеточной линии. Распространенным первоначальным проявлением токсичности костного мозга является тромбоцитопения. Угнетение костного мозга происходит при приеме более высоких доз, а также у пациентов с более низкой экспрессией ТРМТ.<sup>50</sup> Прекращение приема препарата обычно приводит к полному восстановлению функции костного мозга.

**Опportunистические инфекции.** Большинство пациентов наряду с применением азатиоприна получают также высокие дозы глюкокортикоидов. Поэтому часто трудно количественно определить независимую долю азатиоприна при любой предрасположенности к инфекции. Инфекции вируса простого герпеса, вируса папилломы человека и заражения чесоткой отмечались у пациентов, принимавших азатиоприн.<sup>50</sup>

**Побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.** Пациенты, получающие высокие дозы азатиоприна, могут испытывать тошноту, рвоту и диарею. Такие симптомы обычно не являются показаниями к ограничению приема лекарства, их можно ослабить, принимая препарат вместе с пищей.

**Побочные действия со стороны печени.** Примерно у 1% пациентов с ревматоидным артритом, при-

нимающих азатиоприн, развивается токсический гепатит, который обычно обратим.<sup>51</sup> К другим осложнениям относятся тромбоз печеночных вен и панкреатит. При наличии печеночной токсичности прием препарата прекращают.

**Анафилаксия.** Сообщалось о вызванном азатиоприном анафилактическом шоке и реакциях гиперчувствительности у пациентов с кожным заболеванием. В большинстве случаев гипотензивный коллапс наступал в течение нескольких часов после приема первоначальной дозы. При приеме азатиоприна отмечалась также лекарственная лихорадка (см. главу 41).

**Канцерогенез.** Повышенный риск лимфопролиферативного заболевания документально зарегистрирован у постоянно получавших азатиоприн пациентов с трансплантатами почек, ревматоидным артритом и, в последнее время, с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника.<sup>52-54</sup> В одном исследовании относительное возрастание риска оценивалось примерно, как 10–13-кратное или одна лимфома на 1000 пациентов/годы лечения азатиоприном. Дерматологические дозы азатиоприна обычно ниже и продолжительность лечения короче, что приводит к выводу о меньшей вероятности лимфом у пациентов, получающих лечение по поводу кожного заболевания. Однако последний мета-анализ пациентов, получавших лечение азатиоприном по поводу неспецифического воспалительного заболевания кишечника и впоследствии заболевших лимфомами, были включены и лица, получавшие препарат в низких дозах.<sup>54</sup> В свете этой информации представляется целесообразным, доводить до сведения пациентов тот факт, что точная степень любого риска лимфомы при приеме низких доз азатиоприна остается практически неизвестной. Пациенты, ранее принимавшие алкилирующие препараты, имеют

высочайший риск развития лимфомы, если в последующем получают азатиоприн: этим пациентам рекомендуется соблюдать особую осторожность.

У пациентов, принимающих азатиоприн по поводу экземы, атопического дерматита и хронического актинического дерматита описано агрессивное развитие плоскоклеточной карциномы.<sup>55</sup> Недавно было сделано предположение, что прием азатиоприна реципиентами трансплантатов паренхиматозных органов может сенсibilизировать ДНК к УФА-облучению, что приводит к повышению заболеваемости плоскоклеточной карциномой.<sup>56</sup> Предположительно существуют и смешанные факторы риска, но в более поздних небольших сериях исследований подтвердился факт уменьшения минимальной эритемной дозы при УФА-облучении в случае одновременного назначения азатиоприна.<sup>57</sup> Дерматологи должны знать об идущих в этом направлении исследованиях, поскольку только солнцезащитные препараты широкого спектра действия уменьшают эффект УФА-облучения, а стеклом эти лучи не блокируются.

**Мутагенность и тератогенность.** Во время беременности азатиоприн относится к препаратам категории D. Этот агент и его активные метаболиты легко проникают через плаценту. Частота врожденных дефектов не высока (4,3%), однако миелосупрессия и иммуносупрессия у новорожденных и вскармливаемых грудью детей значительная. На фертильность мужчин и женщин прием азатиоприна не влияет.<sup>58</sup>

**Лекарственные взаимодействия.** Основное взаимодействие отмечается между азатиоприном и аллопуринолом. Если одновременно должен приниматься аллопуринол, дозу азатиоприна уменьшают на 75%. Имеются данные о том, что аминсалицилаты могут ингибировать активность ТРМТ, поэтому целесообразно свести к минимуму или отменить применение этих препаратов для пациентов, принимающих азатиоприн.

## ТИОГУАНИН

Тиогуанин (рис. 227-1) относится к реже применяемым членам семейства тиопуринов. По механизму действия и метаболизму тиопуринов похож на азатиоприн.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Тиогуанин является пролекарством, которое синтезирует аналоги нуклеотидов благодаря действию пуриновых нуклеотидфосфорилаз, присутствующих в тканях. Эти аналоги гуанина подвергаются ферментной конверсии в нуклеотиды и в итоге оказывают цитотоксическое действие путем инкорпорации в клеточную ДНК. Апоптоз индуцируется преимущественно против активированных Т-лимфоцитов. Клинический ответ на тиогуанин коррелирует с уменьшением количества Т-лимфоцитов в коже псориатических очагов независимо от системного количества лейкоцитов.<sup>59</sup>

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** Тиогуанин назначается для перорального приема, но абсорбция препарата неполная и непредсказуемая. Пиковые концентрации в плазме

## БЛОК 227-7 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОГУАНИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Нет
- Применение «вне инструкции»
  - Тяжелый псориаз
  - Тяжелая форма кожной красной волчанки
  - Тяжелый атопический дерматит

могут десятикратно варьировать и достигаются через 2–4 часа после приема.<sup>60</sup>

**ПОКАЗАНИЯ.** В дерматологии тиогуанин применяется главным образом для лечения псориаза, особенно у пациентов с торпидным заболеванием или противопоказаниями к другим видам системной терапии (блок 227-7). В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с торпидным псориазом у 14 из 18 больных наблюдалось более 90% улучшения при приеме тиогуанина, в том числе у пациентов с псориатическим артритом, ладонно-подошвенным псориазом и поражением волосистой части кожи головы.<sup>61</sup> Тиогуанин эффективен, хотя редко, применялся для лечения волчанки и атопического дерматита.

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Тиогуанин имеется в форме таблеток по 40 мг. Традиционно лечение начинают с дозы 40 мг/день и тщательно контролируют миелосупрессию. Через один месяц, если клинический ответ был неадекватным, дозу повышают до 80–120 мг/день. Сообщается об эффективности пульс-терапии в дозе 100–120 мг два раза в неделю с увеличением до 160 мг три раза в неделю.<sup>62</sup> Самые последние рекомендации представляют собой сочетание этих стратегий; терапию начинают с дозы 80 мг два раза в неделю с возможностью повышения на 20 мг каждые 2–4 недели до максимальной дозы 160 мг три раза в неделю.<sup>46</sup>

Так же как и для азатиоприна, использование коммерческих тестов на активность ТРМТ улучшает дозировку тиогуанина. В недавнем обзоре применения тиогуанина при тяжелом псориазе рекомендуется оценивать уровни ТРМТ до лечения, чтобы выбрать адекватную стартовую дозу.<sup>61</sup> Пациенты с высокими уровнями экспрессии ТРМТ могут, вероятно, переносить более высокие начальные дозы.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** До начала терапии у всех пациентов тщательно собирают анамнез и проводят обследование. Исключают пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в частности гематологическими нарушениями, или активной инфекцией. Женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность. Рекомендуемые базовые лабораторные исследования включают полный анализ крови с формулой

и подсчетом тромбоцитов, исследования функции печени и тест на активность ТРМТ.

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** Анализ крови и тесты на функцию печени вначале проводят еженедельно, затем, по мере стабилизации дозы, раз в две недели, затем раз в месяц в течение трех месяцев, а после этого раз в квартал. Полное и обширное лабораторное тестирование всегда проводится при каждом увеличении дозы или изменении в состоянии здоровья пациента. Инструкции по соблюдению безопасности при терапии тиогуанином, приведены в блоке 227-8.

**РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания и характерные побочные действия тиогуанина приведены в блоке 227-9.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** К распространенным побочным эффектам тиогуанина относятся миелосупрессия и гастроинтестинальный дистресс. В самой крупной серии исследований пациентов, принимавших тиогуанин по поводу псориаза, миелосупрессия отмечалась менее чем у половины пациентов, и только в 20% случаев потребовалось полное прекращение терапии.<sup>63</sup> В одной серии исследований самым ранним индикатором миело-

### БЛОК 227-9 РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТИОГУАНИНА

- Абсолютные противопоказания
  - Гиперчувствительность к тиогуанину
- Относительные противопоказания
  - Беременность/лактация (категория Д)
  - Тромбоз печеночных вен в анамнезе
  - Гематологические нарушения
- Распространенные побочные эффекты
  - Миелосупрессия (наиболее распространенный побочный эффект)
  - Гастроинтестинальный дистресс (часто переносится)
  - Токсический гепатит (встречается реже, чем при приеме других цитотоксических препаратов)

супрессии явилась тромбоцитопения.<sup>61</sup> Пульс-терапия ассоциировалась с меньшей частотой миелосупрессии, однако в этом исследовании не проводилось тестирования на ТРМТ.<sup>62</sup>

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта включают тошноту, метеоризм, изменения вкусовых ощущений, эзофагеальный рефлюкс и диарею. Эти симптомы обычно переносятся без прекращения лечения. В одном исследовании у 25% пациентов наблюдались повышенные уровни трансаминаз, однако многие из них принимали метотрексат до начала данного исследования.<sup>63</sup> В целом тиогуанин не считается особенно гепатотоксичным, в ходе лечения биопсия печени не показана. У пациентов, принимавших тиогуанин по поводу псориаза, были описаны редкие случаи токсического заболевания с тромбозом печеночных вен.<sup>64</sup> Сообщалось о назначении тиогуанина беременным женщинам с неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника, однако, как правило, тиогуанин во время беременности не назначают.<sup>65</sup>

**Лекарственные взаимодействия.** Метаболизм тиогуанина не зависит от ХО; препарат можно назначать одновременно с аллопуринолом без уменьшения дозы. Аминсалицилаты могут угнетать активность ТРМТ, поэтому целесообразно свести к минимуму или избежать применения этих лекарств пациентами при терапии тиогуанином.

### ГИДРОКСИМОЧЕВИНА

Гидроксимочевина была впервые синтезирована в 1869 г. и в течение многих лет применялась для лечения различных болезней, в том числе гематологических злокачественных заболеваний, серповиднооклеточной анемии и псориаза.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Гидроксимочевина нарушает синтез ДНК, ингибируя рибонуклеотид-дифос-

### БЛОК 227-8 МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОГУАНИНА

- Исследование перед началом терапии
  - Тщательный анамнез заболевания и обследования
  - Определение подходящих характеристик пациента и факторов риска
  - Учет принимаемых лекарств для предотвращения лекарственных взаимодействий (аминсалицилаты)
- Базовые лабораторные исследования:
  - Иммуноферментный метод определения тиопуринол-метилтрансферазы в эритроцитах
  - Общий анализ крови с формулой/подсчет тромбоцитов
  - Тесты на функциональную активность печени
  - Тесты функции почек (креатинин/азот мочевины в сыворотке крови)
- Лабораторный контроль в ходе терапии
  - Общий анализ крови с формулой/подсчетом тромбоцитов и биохимический анализ крови
    - Проводить вначале еженедельно, затем
      - Один раз в две недели, когда доза стабилизируется, затем
      - Ежемесячно в течение трех месяцев и позднее ежеквартально
    - Лабораторные исследования при любом повышении дозы