



БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Николай Цанков

EDITOR IN CHIEF

Nikolay Tsankov

НАУЧНИ СЕКРЕТАРИ

Мирослава Кадурина

Снежина Василева

SCIENTIFIC SECRETARY

Miroslava Kadurina

Snejina Vassileva

ТЕХНИЧЕСКИ СЕКРЕТАРИ

Иван Богданов

Лилия Тивчева

TECHNICAL SECRETARIES

Ivan Bogdanov

Liliya Tivcheva

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Гюнтер Бург

Димитър Господинов

Жана Казанджиева

Андреас Кацамбас

Гриша Матеев

Лауренс Париш

Кирил Праматаров

Йоханес Ринг

Андрю Финлей

Евгения Христакиева

Румяна Янкова

EDITORIAL BOARD

Günter Burg

Dimitar Gospodinov

Jana Kazandjieva

Andreas Katsambas

Grisha Mateev

Lawrence Parish

Kiril Pramatarov

Johannes Ring

Andrew Finlay

Evgenia Hristakieva

Rumiana Yankova

ИСТОРИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ДЕРМАТОЛО-
ГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

100 ГОДИНИ БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО
ДРУЖЕСТВО
Николай Цанков, Жана Казанджиева.....3

ОБЗОРИ

СТРАНИЧНИ КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЕМ НА
ГЛЮКАГОН-ПОДОБЕН ПЕПТИД-1 (GLP-1) АНАЛОЗИ
Емил Стоименов, Кристина Миткова, Мария Разложка,
Жана Казанджиева.....7

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИ ОТ
ПРИЛОЖЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЪЖЕ С ГЕНИТАЛНИ
БРАДАВИЦИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ HPV ИНФЕКЦИЯ
Димитър Черкезов.....12

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРУРИТУСА ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ПЛАКАТНА ФОРМА НА ПСОРИАЗИС –
ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ
Климентина Господинова, Вероника Гинчева, Ивелина
Йорданова, Димитър Господинов.....15

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

КЛИНИЧНА РЕМИСИЯ НА КОРТИКОРЕЗИСТЕНТЕН
РЕМНIGUS VULGARIS СЛЕД ЕДИНИЧЕН КУРС
С RITUXIMAB
Косара Дреновска, Теодор Кожухаров, Мартин Шахид,
Мартин Стефанов, Димитрина Серафимова, Любка
Митева, Снежина Василева.....22

ЛЕКАРСТВЕНА РЕАКЦИЯ С ЕОЗИНОФИЛИЯ И
СИСТЕМНИ СИМПТОМИ (DRESS) СИНДРОМ ВЪВ
ВРЪЗКА С ВИРУСА НА EPSTEIN-BARR (EBV)
Иная Махмуд, Здравка Демерджиева, Маргарита Къчева,
Николай Цанков.....30

ХРОНИКА

ЕКСПЕРТЕН НАУЧЕН ФОРУМ НА ТЕМА „ЛЕЧЕНИЕ
НА ГНОЕН ХИДРАДЕНИТ В БЪЛГАРИЯ –
ПОГЛЕД КЪМ НОВОСТИТЕ“
Евгения Христакиева.....33

ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА НА АСОЦИАЦИЯ „БУЛОЗНА
ЕПИДЕРМОЛИЗА „БЪЛГАРИЯ“
Ивелина Йорданова, Косара Дреновска, Снежина Василева.....36

ВИСОКО ОТАЛИЧНЕ ЗА БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОГ НА
КОНГРЕС В СОЛУН
Тодор Черкезов.....38

IN MEMORIAM

ДОЦЕНТ Д-Р ЛЮБОМИР ДЪСКАРЕВ
/21.03.1930 – 28.06.1999/
Огнян Дъскарев.....39

ОТ ДЕЛИОРМАНА ДО АЙФЕЛОВАТА КУЛА –
СПОМЕНИ ЗА ЕДИН ПРОФЕСОР И ЕДНА КЛИНИКА
Юлиян Пенев.....40

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

КОРИЦА

Професор Б. Берон заобиколен от асистентите си и бъдещи-
те професори Л. Попов и П. Попхристов в Александровска
болница, 1923 г.

HISTORY OF THE BULGARIAN DERMATOLOGY
AND VENEROLOGY

100 YEARS BULGARIAN DERMATOLOGICAL
SOCIETY
Nikolay Tsankov, Jana Kazandjieva.....3

REVIEWS

ADVERSE SKIN REACTIONS WHEN TAKING GLUCA-
GON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) ANALOGUES
Emil Stoimenov, Kristina Mitkova, Maria Raslozhka,
Jana Kazandjieva.....7

ORIGINAL ARTICLES

COMPARATIVE ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES
IN MEN WITH GENITAL WARTS CAUSED BY
HPV INFECTION
Dimitar Cherkezov.....12

CHARACTERISTICS OF PRURITUS IN PATIENTS
WITH PLAQUE PSORIASIS –
A PROSPECTIVE STUDY
Klimentina Gospodinova, Veronika Gincheva, Ivelina
Yordanova, Dimitar Gospodinov.....15

CLINICAL CASES

CLINICAL REMISSION OF RECALCITRANT PEMPHIGUS
VULGARIS AFTER A SINGLE CYCLE
OF RITUXIMAB
Kossara Drenovska, Teodor Kozhuharov, Martin Shahid,
Martin Stefanov, Dimitrina Serafimova, Lyubka
Miteva, Snezhina Vassileva.....22

DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND
SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS) SYNDROME IN
ASSOCIATION WITH EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)
Inaya Mahmoud, Zdravka Demerdjieva, Margarita Kacheva,
Nikolaiy Tsankov.....30

CHRONICLE

EXPERT SCIENTIFIC FORUM ON THE TOPIC OF
„TREATMENT OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA IN
BULGARIA – A LOOK AT THE NOVELTIES“
Evgenia Hristakieva.....33

PATIENT MEETING OF THE BULGARIAN ASSOCIATION
„EPIDERMOLYSIS BULLOSA“
Ivelina Yordanova, Kossara Drenovska, Snezhina Vassileva.....36

HIGH DISTINCTION FOR A BULGARIAN DERMATOLOGIST
AT A CONGRESS IN THESSALONIKI
Todor Cherkezov.....38

IN MEMORIAM

ASSOCIATE PROFESSOR LUBOMIR DASKAREV
/21.03.1930 – 28.06.1999/
Ognyan Daskarev.....39

FROM THE DELIORMAN TO THE EIFFEL TOWER –
MEMORIES OF A PROFESSOR AND A CLINIC
Julian Penev.....40

INSTRUCTIONS TO AUTORS

COVER

Professor B. Beron surrounded by his assistants and the future
professors L. Popov and P. Pophristov in Alexandrovskia
Hospital,1923.

ИСТОРИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

100 ГОДИНИ БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

Николай К. Цанков*, Жана С. Казанджиева**

* Клиника по Дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София

** Катедра по Дерматология и венерология, Медицински университет, София
tsankn@yahoo.com

100 YEARS BULGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Nikolay K. Tsankov*, Jana S. Kazandjieva**

* Dermatology and Venereology Clinic, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia

** Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia
tsankn@yahoo.com

Българската медицинска наука и в частност българската дерматология се развиват под влиянието на терапевтичните методи използвани от траките (лечение с билки, минерални бани и музикотерапия), както и на прабългарите и славяните (въвеждане на хигиенни и санитарни норми, присъствие и медицинска помощ от лечители по време на честите войни, билколечение, заклинания и др.).

По време на т.нар. „Златен век” на българската култура (9-10 век), представителят на Преславската школа Йоан Екзарх написва „Шестоднев”, в който се описва анатомията на човешкото тяло. Самият факт на издаване на старобългарски език на подобен труд е интересен, защото до края на 16-и век медицинската литература се отпечатва само на трите „класически езика” латински, хебру (иврит) и старогръцки.

Свети Климент Охридски (840-916) в „Слово за светите лечители Козма и Дамян” разисква персоналната и фамилна хигиена, критикува сексуалния морал и се обявява против абортите.

Основателят на богомилското учение поп Богомил, Василий Врач и поп Йеремия (11-12 век) пишат книги с описания на болестите на оралната мукоза, някои болести на новородените, лечение на пиодермиите и др.

По време на Второто българско царство (1187-1393) столицата Търново става център на българската наука. Патриарх Евтимий (1327-1401) разисква въпроси, които имат отношение към българската дермато-венерология – хигиена на сексуалния живот и лечение на проказата.

Значително изоставане от медицината в Европа (което по това време за България означава целия свят) се наблюдава през петте века на отоманското владичество (1393-1878).

В своята интересна книга „Лечение на кожните болести в народната медицина” големият български дерматолог проф. Богдан Бъчваров описва народни рецепти, които показват относително добра здравна култура на част от населението. За съжаление специализирана дерматологична научна литература през този период липсва.[1]

Изключение прави Захари Княжески (1810-1873) – учител, преводач и виден деец на българското национално възраждане. През своя живот, изпълнен с просветна и научно-полезна дейност, Захари Княжески се занимава и с медицина. Той е автор на първата печатна медицинска книга в България „Корена на пиянството и каква полза принася на ония, що го пият” (Смирна, 1842 г.)

В брой 3 от 1853 г. на „Цариградски вестник” Захари Княжевски препоръчва нов метод за лечение на „кел” (фавус):

„от някои руски лични книги един от човеколюбивите любородци изнамери и събра цър, сиреч...”

Като съставна част на рецептата са включени нишадър, бяла стипца, барут, а в следствие – живак. Заключение на З. Княжески е „този цър е истинен и изпитан и за 3 месеца са оздравяли около 250 момчета и момичета”. [2]

Първият българин, оставил трайни следи в дермато-венерологията е д-р Христо Стамболски (1843-1925).

Роден в Казанлък, д-р Христо Стамболски завършва Императорското медицинско училище в Цариград. От 1869 до 1875 е професор по анатомия в същото училище. След изгнание в Йемен, където публикува научен труд за филариозата и описва болестта дракункулоза, Христо Стамболски се завръща в България и през 1894 г. оглавява кожно отделение на Александровска болница. Като такъв проучва добре ендемичния сифилис в Троянско, Оряховско, Белоградчишко и Врачанско. Според него болестта е пренесена там от градинари, които са ходили в Немско и Влашко. Като друг фактор в епидемиологията на сифилиса той споменава и влиянието на войните между 1812 и 1828 г., които се водят и на територията на България. Публикациите му по този въпрос днес бихме окарактизирали като научно-популярни. Езикът, на който са написани, е достъпен, ясен и убедителен. Брошурата му „ Някои порочни страни във възпитанието на нашата младеж” е посрещната с интерес и одобрение в страната. Д-р Христо Стамболски пише и публикува разсъжденията си за сифилиса, когато етиологията на заболяването не е изяснена, бледата спирохета не е открита (1905 г.) и нищо не се знае за реакцията на Васерман (1906 г.). Д-р Стамболски има несъмнен принос за профилактиката на заболяването, в рамките на условията и знанията на времето, в което живее.[3]

Професор Богомил Берон (1866-1936) е ръководителят, организаторът и ученият, който поставя дермато-венерологията в България на научни основи. Под негово ръководство българската дермато-венерологична школа израства и завоюва признание и авторитет в България и чужбина.

Професор Берон е роден в родолюбиво и патриотично семейство на интелектуалци (д-р Петър Берон и д-р Васил Хаджистоянов Берон – учени с международна известност). Професор Берон възпитава в себе си всички характерни черти на Беровци – силно развито социално чувство, безкористност, дарителство и висока култура.

Тримата видни представители на рода Берон са възрожденски българи и същевременно космополити. Те са живяли дълго време в чужбина и осъзнавайки незавидното ниво на българската наука и култура, правят всичко по силите си да внесат съвременните знания и култура в страната си. Усвояването на всичко положително от Франция, Германия, Австро-Унгария е било подчинено на единствената цел – да се издигне нивото на България и на нейните учени.

Б. Берон завършва гимназия, а след това и медицина в Дармщадт и Вюрцбург – Германия. Специализира кожни и венерични болести при професор Капоши във Виена (1888-1889; 1893 г.) при проф. Бение и проф. Фурние в Париж (1894 г.), при проф. Ласар в Берлин (1896 г.), проф. Пик в Прага (1896 г.). През 1899 г., на 33-годишна възраст, Берон е старши лекар на кожно-венерическо отделение в Александровската болница – София. Той владее отлично немски, френски и руски език и е запознат със схващанията и методите на работа на Виенската, Френската и Немската дерматологична школа.

Професор Берон е автор на първия в нашата страна учебник по кожни и венерически болести (1926 г.) и на повече от 100 научни публикации върху сифилиса и битовия сифилис, проказата, кожната туберкулоза – микозите, мицетомите, пигментната саркоматоза, ксеродерма пигментозум, гигантските лихенификации, епидермолизис булоза, пълзяща ларва, лупус пернио, пойкилодермия, епидидимити, описание на много редки клинични случаи. Създава мулажен музей и рентгеново отделение в клиниката.

Обществената и социална дейност на проф. Берон е разностранна и голяма по обем. Изнася многобройни публични здравни беседи, придружени с прожекции на филми, устройва подвижни бригади за извършване на масови серологични и клинични изследвания за издирване и лечение на битовия сифилис, създава противовенерично законодателство, въвежда предбрачно освидетелстване, издирване на венерични заболявания у бременните жени и навременното им лечение. Той разкрива, организира и ръководи първия диспансер за венерични заболявания в България, организира провеждането на първата конференция за сифилиса в България през 1931 г.[4]

Взима участие в над 20 международни дерматологични конгреса. Избран е за член-кореспондент на Чешкото дружество на лекарите, международното дерматологично дружество, берлинското дерматологично дружество, германското дерматологично дружество, лигата на говорещите френски дерматолози, датското дерматологично дружество. Бил е почетен член на Югославското, Полското и Унгарското дерматологични дружества. Той е един от основателите на Славянския

лекарски съюз и неговата дерматологична секция, на която е първи председател. Награден е с редица национални и чуждестранни отличия и ордени, от които следва да се отбележат орденът "Свети Сава" от сръбското правителство, орденът на Почетния легион от Председателя на френската република, Орденът на Германския Червен Кръст.

Професор Берон е един от най-големите дарители и благодетели сред медицинските среди.

Започнал работа в едно отделение лишено от елементарни удобства, благодарение на личната си инициатива, организаторски талант, широта на възгледите, осведоменост и дарителство, проф. Берон създава клиника – образец не само за Медицинския факултет, но и с европейска известност.[5]

Българското Дерматологично Дружество (БДД) е създадено през 1923 г. Първи негов председател е проф. Богомил Берон, а секретар е д-р Любен Попов. То е първото научно медицинско дружество в България. Първоначално протоколите му се отпечатват в списание „Dermatologische Wochenschrift“. От 1961 г. дружеството има свой печатен орган – списание „Дерматология и венерология“ с главни редактори последователно проф. Л. Попов, проф. П. Попхристов, проф. И. Петков, доц. Любен Боянов, проф. Н. Ботев Златков, проф. А. Дурмишев, доц. Стоян Тонев, проф. Н. Цанков. От 1931 г. досега БДД е организирано 20 национални конференции и 10 национални конгреса с международно участие.

От създаването си до днес, българската дерматовенерология поддържа активни научни връзки с Европа и света. Този дух на принадлежност към световната традиция в тази насока е поставен от проф. Богомил Берон и се поддържа от всички негови ученици и по-късно ръководители.

Гости на българската дерматологична школа, изнесли лекции по различни поводи, конференции и конгреси в течение на годините са били световно известните дерматолози:

Prof. Riele (Лайпциг), Prof. Pautrier (Страсбург), Prof. Dupperat (Париж), Prof. Puissant (Париж), Prof. Siboulet (Париж), Prof. Jean-François Nicolas (Лион), Prof. Jean Revuz (Париж), Dr. Daniel Wallack (Париж), Prof. Walter Lever (САЩ), Prof. Rees B. Rees (САЩ), Prof. Larry Parish (САЩ), Prof. Larry Milikan (САЩ), Prof. Steven Katz (САЩ), Prof. Stütgen (Берлин), Prof. Steigleder (Кьолн), Prof. Garbe (Минден), Prof. Thomas Ruzicka (Мюнхен), Prof. Gerd Plewig (Мюнхен), Prof. Peter Elsner (Йена), Prof. U. Wollina (Дрезден), Prof. Konstantin Orfanos (Берлин), Prof. Gunter Burg (Цюрих), Prof. Bruno Wutrich (Цюрих), Prof. Trueb (Цюрих), Prof. Reiner Dummer (Цюрих), Prof. Wolfgang Sterry (Берлин), Prof. S. Brenner (Израел), Prof. Marcia Ramos Da Silva (Бразилия), проф. Каламкарян (Москва), проф. Сомов (Москва), проф. Шетцирули (Тбилиси), както и **президентите на EADV** – Prof. Andreas Katsambas (Атина), Prof. Alberto Gianetti (Модена), Prof. Johannes Ring (Мюнхен), Prof. Jean Saurat (Женева), Prof. Martin Black (Лондон).

В България с лекции или лекционни курсове са гостували почти всички водещи дерматолози от Източна Европа и Балканския полуостров: Prof. M. Blaszyk, Prof. W. Placek, Dr. Anna Gorkiewicz (Полша); Prof. Meffert, Prof. Hausteine, Prof. Barth, Prof. Shubert (ГДР); Prof. Arenberger, Prof. Jana Hercegova (Чехия); Prof. I. Racz, Prof. Simon, Prof. Attila Horwath (Унгария); Prof. John Stratigos, Prof. Vareldjidis, Prof. Nikolae Stavrianeas, Dr. G. Haidemenos (Гърция); Prof. Dimitrescu, Prof. Dan Forcea, Prof. Tiplica (Румъния); проф. Слободан Перишич, проф. Бранислав Лекович, проф. Сава Константинович (Югославия); проф. Лиляна Меденица (Сърбия); проф. Милош Николич (Сърбия); Prof. Mehmet Ali Gurer (Турция).

Признанието на българската дерматологична школа от световната дерматологична общност е свързано с организирането у нас на три големи международни научни събития:

1. Международен симпозиум по климатотерапия – 1962 г., под председателството на проф. П. Попхристов. Това е един от първите международни симпозиуми, проведени на тази тема. Учат учени дерматолози от 15 страни, между които професорите Alfred Marchionini и Z. Borelli от Мюнхен, Lachapelle от Брюксел – учени със световен авторитет. В края на симпозиума участниците посещават климатолечебната база в Саръ-Гьол (Рила планина), разположена на 2018 м. надморска височина. България е една от страните, която има разработена методика за лечение и представя най-много научни наблюдения, доклади и статии по отношение на високопланинската климатотерапия и таласотерапията на кожните болести в Европа за един дълъг период от време (1960-1992).

2. Пролетен симпозиум на Европейската академия по Дерматология и Венерология, 19-22 май 2005 г. Президент е проф. Н. Цанков. Избирането на София за домакин на такова голямо събитие показва авторитета на българската дерматовенерология. В работата на симпозиума взимат участие над 1 600 дерматовенеролози от Европа и света. Освен високото научно качество на представените доклади и последвалите дискусии, бордът на Академията взема важни решения за по-нататъшното ѝ развитие.

3. Училища за млади дерматолози от Европа и света по полово предавани инфекции: 2007 и 2008 г. с председател проф. Н. Цанков. И двете училища се провеждат само с български лектори, което е доказателство за високото доверие на европейската и световна дерматологична общност в българската дерматовенерологична наука.

На 23-ти октомври 1923 г. е основано Българското дерматологично дружество – първото научно-медицинско дружество по отделна специалност в нашата страна. За председател е избран професор Богомил Берон, за секретар – д-р Любен Попов, за касиер – д-р Ково.

Днес, отдалечени 100 години от това събитие, можем да си дадем сметка за неопенимите заслуги на нашите предци – в една държава, която извоюва своята независимост през 1878 г., само 25 години по-късно нашите достойни учители основават Българското дерматологично дружество.

Със синовна почит да сведем глави и почетем паметта на тези наши учители, които създадоха, развили и направили известни достиженията на българската дерматология в България и света!

Уважаеми колеги, дермато-венеролози от всички краища на нашата родина,

Нека се постареем да бъдем достойни наследници на нашите предшественици и да запазим славните традиции на българската дерматология и венерология.

Да отпразнуваме с гордост и достойнство славната стогодишнина от основаването на нашето дружество.

Да следваме в професионалната си дейност вдъхновяващия девиз на Българското дерматологично дружество:

„Non progredi est regredi!”

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Цанков, Н., Казанджиева, Ж. История на медицинските науки. С., Проф. М. Дринов, 2016:99-102.
2. Стефанов, В., Захари Княжевски. В: Страници из историята на медицината у нас. С., 1996: 29-36.
3. Трендафилов, М., Д-р Христо Стамболски – виден лекар, учен и възрожденец. Дерматол и Венерол, 2003;42(3-4):39-41.
4. Моллов, В., Проф. д-р Богомил Берон. Бълг. клиника, 1936;8:369-373.
5. Михайлов, П., Цанков, Н., Илиев, Е., Проф. Богомил Берон. В: Нашите учители. С., Спейс Вижън, 2014:11-21.

СТРАНИЧНИ КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЕМ НА ГЛЮКАГОН-ПОДОБЕН ПЕПТИД-1 (GLP-1) АНАЛОЗИ

Емил С. Стоименов*, Кристина Д. Миткова*, Мария Г. Разложка*, Жана С. Казанджиева*

*Клиника по кожни и венерически болести, МУ-София
janaderm@abv.bg

ADVERSE SKIN REACTIONS WHEN TAKING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1) ANALOGUES

Emil S. Stoimenov*, Kristina D. Mitkova*, Maria G. Raslozhka*, Jana S. Kazandjieva*

*Department of Dermatology, Medical University – Sofia
janaderm@abv.bg

Глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) аналози, известни също като агонисти на GLP-1 рецептора или инкретинови миметици, са лекарствени молекули, които имат ефект върху GLP-1 рецептора, подобен на този на глюкагона. Тези медикаменти се използват в терапията на диабет тип 2 и наднормено тегло.

Откритието на този тип медикаменти е случайно. Оказва се, че пептидът екзендин-4 от слюнката на отровен гущер (*Heloderma suspectum*, чудовището Gila¹) е хомоложен на глюкагоноподобен пептид 1 рецептор (GLP-1) на бозайници и способен да свързва и активира GLP-1 рецептори [1]. Синтетичният екзендин-4 е наречен екзенатид и е първият GLP-1 рецепторен агонист (GLP-1 RA), одобрен за лечение на диабет тип 2.

Семаглутидите и лираглутидите първоначално са одобрени за лечение на захарен диабет тип 2 и неговите усложнения, тъй като стимулират отделянето на инсулин от панкреаса и потискат глюкагона. Тези лекарства постепенно започват да добиват популярност и заради един свой друг ефект, а именно – намаляването на телесната маса. Тъй като пациентите с това заболяване имат по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти, приваждането на BMI /или ИТМ – индекс на телесна маса/ в норма е показател от изключително значение за увеличаване общата продължителност на живота им.

В съвременните класификации агонистите

на GLP-1 рецепторите са разделени на бързо и бавно действащи [2,3]. С кратко действие са Екзендин - 4 (Екзенатид BID и Ликсизенатид QD). С дълго действие са 2 групи – Човешки GLP-1 (Албиглутид QW; Дулаглутид QW; Семаглутид QW; Лираглутид QD) и Екзендин - 4 (Екзенатид LAR QW и ITCA 650).

В момента на пазара са одобрени 6 вида медикаменти – Dulaglutide, Albiglutide, Liraglutide, Semaglutide, Exenatide и Lixisenatide (Таблица 1).

Поради все по-широката употреба на този тип лекарства за регулиране на телесното тегло, за дерматолозите е важно да са запознати с техните нежелани реакции от страна на кожата.

Семаглутиди

В момента на пазара има три одобрени препарата – Ozempic, Wegovy и Rybelsus. Първите два препарата представляват предварително напълнени инжекционни разтвори в писалка, а Rybelsus е таблетка за перорално приложение. Трябва да се отбележи, че независимо от разликите в лекарствените форми и приема, активното вещество в тези препарати е едно и също. Ozempic и Rybelsus са показани за лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2, а Wegovy е предназначен за допълнение към нискокалорична диета и режим с повишена физическа активност за контролиране на теглото при възрастни с първоначален индекс на телесната маса (BMI) ≥ 30 kg/m².

¹ Името “Гила” се отнася до басейна на река Гила в американските щати Аризона и Ню Мексико, където някога гущерите са били многобройни. Хелодерма означава “кожа с шипове”, от старогръцките думи helos (ἥλος) - “глава на пирон или шип”, и derma (δέρμα).

Таблица 1. Агонисти на GLP-1 рецепторите

Лекарство	Доза и прием	Приложение	Възраст	Одобен за	Действие	Странични ефекти
Оземпик /Семаглутид/	НД - 0,25 mg; макс. доза - 1 mg 1x седм.	субкутанно	над 18г.	Диабет тип 2	↓ HbA1c и ТТ; ↓ ССЗ	Диспептичен синдром; ХГ
Рибелсус /Семаглутид/	НД - 3 mg макс. 14 mg 1хдн.	перорално	над 18г.	Диабет тип 2	↓ ТТ; ↓ сист. RR	Диспептичен синдром; ХГ
Вегови /Семаглутид/	НД - 0,25 mg; поддържаща - 2,4 mg 1x седм.	субкутанно	над 12г.	Затлъстяване	↓ мазнини ↓ висц. мастна тъкан	Диспептичен синдром; ХГ
Саксенда /Лираглутид/	Всяка седмица се увеличава дозата: 0,6; 1,2; 1,8; 2,4; 3,0 mg 1хдн.	субкутанно	над 12г.	Затлъстяване	↓ честотата на сериозни СС нежелани събития	Горен и долен диспептичен синдром
Виктоза /Лираглутид/	НД - 0,6 mg; макс. доза - 1,8 mg 1хдн.	субкутанно	над 10г.	Диабет тип 2	↓ HbA1c и ТТ; ↓ систолно RR	Диспептичен синдром; ХГ

Съкращения в Таблица 1: НД-начална доза; ХГ-хипогликемия; ССЗ-сърдечно-съдова заболяемост; ТТ-телесно тегло

Лираглутиди

Лираглутидите принадлежат към един и същ клас медикаменти със семаглутидите. Одобрени са през 2010 год. като лекарство за лечение на захарен диабет тип 2, а по-късно и за лечение на наднормено тегло. В аптекната мрежа има два препарата от групата на лираглутидите – Saxenda и Victoza. Прилагат се подкожно, под формата на писалки с разтвор от медикамента. Victoza се използва заедно с диета и физически упражнения за подобряване на контрола на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2. Лекарството може също да помогне за намаляване на риска от сериозни сърдечни проблеми, като инфаркт или инсулт при възрастни с диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Saxenda също се използва заедно с диета и упражнения, за да помогне на пациентите при редукция на теглото. Саксенда действа върху рецептори в мозъка, контролиращи апетита и така кара пациентите да се чувстват по-сити. Предписва се при възрастни с BMI 30 или повече от 30. Официалната препоръка за използването на медикамента е за възрастни над 18 г, но може да се използва и при деца над 12 години с тегло над 60 кг.

Дулаглутиди

Смятат се за подходящи при възрастни с неадекватно контролиран захарен диабет тип 2, като се поставят подкожно, веднъж седмично.

Използват се като монотерапия или допълнителна терапия (включително и при пациенти на инсулин) [4].

Екзенатиди

Екзенатидите се използват за лечение на захарен диабет тип 2, заедно с диета, упражнения и евентуално други антидиабетни лекарства. Подходящи са за лечение след метформин и сулфанилурейни препарати.

Тирзепатиди

Проучване от 2022 г. – фаза 3, двойно-сляпо, рандомизирано и контролирано проучване, с участието на 2 539 възрастни с индекс на телесна маса от 30 или повече показва процентно изменение на теглото спрямо изходното ниво с и над 5%. [5]

Дануглипрон

Дануглипрон представлява нова малка молекула, която се изследва като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2. Прилага се перорално, два пъти дневно. В модел на хуманизирана мишка, дануглипрон стимулира глюкозо-зависимо освобождаване на инсулин и потиска желанието за прием на храна с ефикасност, сравнима с инжекционните пептидни GLP-1R агонисти. [6]

Системни странични ефекти на агонистите на GLP-1 рецептора

Като чести странични действия на семаглутидите и лираглутидите са посочени гадене, повръщане, диария, запек, хипогликемия. Срещат се и проблеми, засягащи стомаха и червата, като диспепсия, гастрит, стомашен дискомфорт, болки в горната част на стомаха, киселини, усещане за подуване, метеоризъм, сухота в устата, усещане за слабост или умора, промяна на вкуса, замайване, безсъние, камъни в жлъчката, реакции на мястото на инжектиране, повишение на панкреатични ензими. Други странични реакции са дехидратация, възпаление на жлъчния мехур, алергични реакции, общо неразположение, ускорен пулс, намалена бъбречна функция и остра бъбречна недостатъчност.

Странични действия от страна на кожата

При агонистите на GLP-1 рецептора са описани следните странични кожни реакции: промяна в обема на лицето – т.нар. „Ozempic Face“; булозен пемфигоид; екземни промени; ангиоедем; косопад; еозинофилен фасциит; възловидни промени в областта на инжектирането на медикамента; (Таблица 2).

Ozempic Face

При прием на семаглутиди се изчерпват обемите на лицето и подкожната мастна тъкан, в резултат на което се появяват бръчки и кожата се свлича [7]. Терминът „Ozempic face“ е въведен от известния дерматолог д-р Пол Джарод Франк в САЩ, за да опише характерния вид на лицето на тези пациенти. Поради бързата за-

губа на мазнини при прием на Ozempic, бръчките стават по-изпъкнали и кожата започва да се свлича в области като слепоочията, скулите, периорбиталната област, назолабиалните гънки, марионетните линии и долната челюст. Пациентите, които използват Ozempic, изглеждат изконсумирани не само поради обемния дефицит, но и поради промени в качеството на кожата на лицето, в която се наблюдава загуба на колаген, еластин, хиалуронова киселина и други. Пациентите, които претърпяват масивна загуба на тегло, изглеждат до 5 години по-възрастни от тези на същата възраст без анамнеза за значителна загуба на тегло [8].

Ozempic Face представлява интерес за естетичната медицина, поради необходимостта лицевите обеми да бъдат коригирани. Последното би могло да се постигне с употребата на дермални пълнители (филъри).

Булозен пемфигоид

Първите случаи на поява на медикаментозно индуциран булозен пемфигоид са докладвани след прием на Дулаглотид. Има описан единичен случай на булозен пемфигоид, предизвикан от семаглутид [9].

Има данни за възможно развитие на булозен пемфигоид, при пациенти, приемащи лираглутид и дипептил пептидазни 4 инхибитори [10]

Екземни промени

Описани са два случая на дермална свръхчувствителност [11] при пациенти, приемащи семаглутид за диабет тип 2. В първия случай 75-годишна жена, която е приемала семаглутид в продължение на 10 месеца, съобщава за папуло-везикулозен обрив по краката, гърба и гърдите в продължение на 3 месеца.

Таблица 2. Кожни промени при приложение на различните агонисти на GLP-1 рецептора.

	SEMAGLUTIDE	LIRAGLUTIDE	EXENATIDE		
Ozempic Face	X				
Булозен пемфигоид	X	X			
Екземни промени	X	X			
Ангиоедем	X	X			
Косопад	X				
Реакция на мястото на инжектиране	X	X	X		
Еозинофилен фасциит	X				

Във втория случай 74-годишен мъж, който е приемал семаглутид в продължение на 1 месец, получава обрив двустранно по долната част на корема и бедрата. ДИФ е отрицателен и при двамата пациенти, а хистологичната картина е с данни за дерматит. И при двамата пациенти оплакванията преминават спонтанно до 1 месец след спирането на терапията със семаглутид.

При употреба на лираглутиди също са описани алергични реакции към медикамента. Те се изразяват в екземни промени, уртикария и сърбеж [12,13].

Промени в областта на субкутанното приложение

Общи реакции на мястото на инжектиране (еритем, папули, нодулуси, нодули) са докладвани при всички налични в търговската мрежа GLP-1 рецепторни агонисти [14] – екзенатид, ликсизенатид, лираглутид, дулаглутид и семаглутид.

Постмаркетинговите доклади показват, че екзенатид с удължено освобождаване може да причини по-тежки реакции на мястото на инжектиране. По време на клиничните изпитвания малки, асимптоматични, бързо изчезващи нодули на мястото на инжектиране са докладвани при 17,1% от пациентите на екзенатид с удължено освобождаване и при 12,7% от пациентите на екзенатид.

Възможни са и реакции на забавена свръхчувствителност към лираглутид, които се появяват на мястото на инжектирането, като няколко дни след процедурата се наблюдават еритемни сърбящи макули.

Еозинофилен фасцит

Има единични съобщения за поява на еозинофилен фасцит като странична реакция при терапия с GLP-1 рецепторни агонисти [1].

Положителни ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти върху някои кожни заболявания

Ефект върху протичането на псориазис

Две интересни публикации коментират повлияването на пациенти с псориазис при лечение със семаглутиди. В първата статия се описва пациент с псориазис със значително намаляване на PASI и DLQI след 10-месечна употреба на Semaglutide [15]. При изходни PASI 12 и DLQI 20 се съобщава за намаление със съот-

ветно 98.3% и 95%. Пациентът е лекуван преди това без успех с Guselkumab. В друг случай [16] се съобщава за намаляване на PASI с 92% и DLQI от 26.0 на 0 след 10-месечна употреба на Semaglutide. Предполага се, че приложението на семаглутиди и лираглутиди има инхибиращо действие над IL-23, IL-17, IL-22 и TNF- α и така повлиява положително пациентите, страдащи от псориазис.

Описан е случай и на парадоксално влошаване на кожните лезии при пациентка с псориазис [17].

Ефект при HAIR-AN Синдром

Лираглутид и екзенатид, в комбинация с метформин, са били включени в терапията на пациентки със затлъстяване и синдром на поликистозните яйчници, като се наблюдава редуциране на проявите на Acanthosis nigricans [18].

Положителен ефект при Hidradenitis suppurativa

По данни от проучвания, хормонална терапия, част от която с лираглутид, би могла да даде положителен ефект при болни от HS [19].

Подпомагане на по-бързо заздравяване на диабетни улкуси

Чрез повлияване на състоянието на пациенти с диабет тип 2, лираглутидът може да бъде потенциален медикамент, който да ускори епителизацията на кожните улкуси при диабетици [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целта на лекарствената терапия при затлъстяване е редукция на теглото с 5-10 % за период от 6-12 месеца, последвано от дълготрайно запазване на теглото. Все по-честото използване на описаните медикаменти води и до регистриране на по-голям брой нежелани лекарствени реакции. В тази статия обобщаваме публикуваните досега научни данни за нежелани лекарствени реакции от страна на кожата при прием на семаглутиди и лираглутиди. Поради широкото им разпространение в бъдеще е необходимо дерматолозите да са добре запознати с тях.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Posso-Orsorio I, Vargas-Potes CJ, Mejía M. et al. Eosinophil-related diseases during treatment with glu-

cagon-like peptide one receptor (GLP-1 RA): a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2023;42:2501–2506.

2. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2012;8:728-742.

3. Madsbad S, Kielgast U, Asmar M. et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011;13(5):394-407.

4. Gentilella R, Sesti G, Vazquez L. et al. Dulaglutide is an effective treatment for lowering HbA1c in patients with type 2 diabetes regardless of Body Mass Index. *Diabetes, Obesity Metabolism*, 2019;21(12): 2660-2666.

5. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*, 2022; 387(3): 205-216.

6. Saxena AR, Frias JP, Brown LS et al. Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2023;6(5):e2314493.

7. Humphrey CD, Lawrence AC. Implications of Ozempic and Other Semaglutide Medications for Facial Plastic Surgeons. *Facial Plast Surg*, 2023 online ahead of print.

8. Couto RA, Waltzman JT, Tadisina KK et al. Objective Assessment of Facial Rejuvenation After Massive Weight Loss. *Aesth Plast Surg*, 2015;39:847–855.

9. Burruss CP, Jones JM, Burruss JB. Semaglutide-associated bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*, 2021;15:107-109.

10. Ouellette S, Frias G, Shah R. et al. Dermal hypersensitivity reaction to semaglutide: Two case reports. *J Drugs Dermatol*, 2023;22(4):413-415.

11. Ouellette S, Frias G, Shah R. et al. Dermal hy-

persensitivity reaction to semaglutide: Two case reports. *J Drugs Dermatol*, 2023;22(4):413-415.

12. Carvallo A, Silva C, Gastaminza G et al. Delayed Hypersensitivity Reaction to Liraglutide: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020;30(5):367-369.

13. Besemer F, Verschoor AJ, Diamant M et al. Vesiculopustular dermatosis: an uncommon side-effect of liraglutide? *J Diabetes Complications*, 2012;26(5):458-459.

14. Hearn EB, Sherman JJ. Injection-Site Nodules Associated With Once-Weekly Subcutaneous Administration of Semaglutide. *Diabetes Spectr*, 2021; 34 (1): 73–75.

15. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2023;3:23-0017.

16. Costanzo G, Curatolo S, Busà B et al. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021;2021:21-0007.

17. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. The first case of psoriatic skin lesions exacerbation after liraglutide. *Pol Arch Intern Med*, 2023 ;133(7-8):16527.

18. Livadas S, Androulakis I, Angelopoulos N et al. Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020;2020:19-0150.

19. Khandalavala BN. A Disease-Modifying Approach for Advanced Hidradenitis Suppurativa (Regimen with Metformin, Liraglutide, Dapsone, and Finasteride): A Case Report. *Case Rep Dermatol*, 2017; 9(2):70-78.

20. Nagae K, Uchi H, Morino-Koga S, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018; 146: 155-161.

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МЪЖЕ С ГЕНИТАЛНИ БРАДАВИЦИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ HPV ИНФЕКЦИЯ

Димитър Т. Черкезов*

*Отделение по кожни и венерически болести, МБАЛ "Св.София" ЕООД, София
dimitarcherkeзов@abv.bg

COMPARATIVE ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES IN MEN WITH GENITAL WARTS CAUSED BY HPV INFECTION

Dimitar T. Cherkeзов*

*Dermatology and Venereology department, MHAT "St.Sofia" Ltd., Sofia, Bulgaria
dimitarcherkeзов@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Човешкият папиломен вирус (HPV) е честа причина за кожно-лигавични инфекции. Condylomata acuminata (генитални брадавици) са най-честата клинична изява на този процес – манифестират се като меки папули или плаки по външните гениталии, перианалната област, перинеума и околните пространства. В съвременната венерология по честота и разпространение превъзхождат всички болести, предавани по полов път, взети заедно. По данни на американски автори в САЩ и в целия свят почти всеки човек, водещ полов живот, влиза в контакт с човешкия папиломен вирус на по-ранен или по-късен етап.

Представям резултати от собствено проучване, показващи наблюдаваната практическа ефективност на приложените терапии в период от една година.

Ключови думи: HPV; генитални брадавици; терапия

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a common cause of mucocutaneous infections. Condylomata acuminata (genital warts) are the most common clinical manifestation of this process – they manifest as soft papules or plaques on the external genitalia, perianal area, perineum and surrounding spaces. In modern venereology, on a global scale they surpass all sexually transmitted diseases taken together in terms of frequency and prevalence. According to American authors, in the United States and throughout the world, almost every sex-

ually-active person comes into contact with the human papillomavirus at an earlier or later stage.

I present the results of my own research, showing the observed practical effectiveness of the applied therapies over a period of one year.

Keywords: HPV; genital warts; therapy

Разпространението на гениталните брадавици и особено на високорисковите типове, има връзка с голямата честота и неблагоприятната прогноза на редица онкологични заболявания – HPV инфекцията се асоциира с рак на маточната шийка (97,7%), на вулвата и вагината (40%), на ануса (90%), на пениса (40%). Това определя голямото медико-социално значение на проблема за съвременното обществено здравеопазване. [1]

Въпреки че повечето научни изследвания за HPV инфекцията са извършвани сред жени, през последните години се отделя по-голямо внимание на въздействието и върху мъжете. Негативното влияние на HPV инфекцията върху фертилитета както на мъжа, така и на жената, се отразява върху успеваемостта на асистираниите репродуктивни технологии. [2]

Гениталната HPV инфекция се предава основно при генитален контакт, обикновено чрез полов акт. Във всички проучвания за разпространение и заболяемост на HPV най-състоятелен предвестник за инфекция е степента на сексуалната активност, измерена най-вече с броя на сексуалните партньори (през живота и понастоящем).

При мъжете островърхите кондилиоми се развиват най-често по glans penis, вътрешния лист на препуциума и екстрагенитално по ко-

ремните тъкани над пениса. Те могат да се разполагат и в уретрата и да обуславят протичането на хроничен уретрит. При хомосексуалните мъже аналната локализация на кондиломите е най-честа. [3,4]

Целта на лечението на HPV инфекцията при мъжете е премахване на видимите генитални брадавици и стимулиране на имунната система да разпознае вируса и да потисне по-нататъшния растеж. Въпреки че нелекуваните брадавици могат да изчезнат спонтанно, повечето пациенти настояват за предприемане на интервенция за тяхното отстраняване. [5]

Предприемането на лечение изисква индивидуален подход към всеки пациент и оценка на редица обстоятелства като данни от анамнезата, клиничния преглед, изследванията и не на последно място предпочитанията на пациента за домашно или клинично лечение и удобството на режима по отношение на честотата на дозиране и продължителността.

Лечението на гениталните брадавици трябва да бъде индивидуализирано и избрано въз основа на броя, размера, морфологията, местоположението и вродяването на брадавиците и дали са нови или рецидивиращи. В зависимост от това се подбира най-подходящото лечебно средство и локален метод: химични методи – киселини с кератолитично действие – най-често използваната е Trichloroacetic acid (Трихлороцетна киселина 90%); физични методи – криотерапия с течен азот (N_2 -196°C); лазертерапия (CO₂-лазер); хирургични методи – електрокоагулация/каутеризация; кюретаж, cold-blade екзизии; метод на лечение с биологично активни субстанции – антимицитични средства (podophyllinum 20-25% спиртен разтвор, podophyltoxin 0,5% разтвор), антиметаболити (5-Fluorouracil, Idoxuridine); гликопептиден антибиотик (Bleomycin sulfate); интерферони – (Imiquimod 5% cream). [6,7]

Цел

Целта на настоящото проучване е да се направи кратък сравнителен анализ относно ефективността на приложените локални методи на лечение по следните признаци: срок за повлияване; брой процедури; процент на изчистване; процент на рецидиви; предимства и недостатъци.

Методи

В периода 2021-2022 г. беше приложено лечение на генитални брадавици при 129 мъже с

доказана HPV инфекция чрез четири от посочените локални методи.

С трихлороцетна киселина 90% (ТХО 90%) разтвор – 26 пациенти.

С подофилотоксин (0,5% разтвор) – 34 пациенти.

Криотерапия с течен азот (N_2 -196°C) – 48 пациенти.

С имиквимод (5% крем) – 21 пациенти.

РЕЗУЛТАТИ

1. При пациентите, лекувани с трихлороцетна киселина (ТХО 90%):

- срок за повлияване – средно 20-25 дни; брой процедури – средно 2 до 3 процедури;
- среден процент на изчистване – 75%;
- среден процент на рецидиви – 29%;
- предимства – бързи резултати, подходящи за единични и по-малки лезии, ниска цена;
- недостатъци – рецидиви в 1/3 от случаите; локално изгаряне на тъканите и формиране на постлезионални цикатрикси и хиперпигментации.

2. При пациенти с подофилотоксин (0,5% разтвор):

- срок за повлияване – до 25 дни; брой процедури – два пъти дневно в засегнатите зони в продължение на 3 последователни дни в седмицата; с прекъсване за 4 дни;
- среден процент на изчистване – 69,5%;
- среден процент на рецидиви – 47%;
- предимства – възможност за самостоятелно прилагане;
- недостатъци – локално химично изгаряне на тъканите, изразяване на ефекта към края на посочения срок.

3. Криотерапия с течен азот (N_2 -196°C):

- срок за повлияване – средно около 15-25 дни;
- брой процедури – 3-5 процедури;
- среден процент на изчистване – 85%;
- среден процент на рецидиви – 27%;
- предимства – бързи резултати; по-малко странични ефекти; подходящ и за по-големи лезии;
- недостатъци – болка; хипопигментации и задържащ се локален еритем; субективизъм при дозирането.

4. С имиквимод (5% крем):

- срок за повлияване – до 16 седмици

или повече;

- брой процедури – 3 вечери седмично с 4 дни почивка между апликациите;
- среден процент на изчистване – 64%;
- среден процент на рецидиви – 32%;
- предимства – възможност за самостоятелно прилагане; не предизвиква болки; добро повлияване и на големи и групирани лезии;
- недостатъци – възпалителни реакции извън областта на лечение; по-бавно повлияване; висока цена; продължителен срок на терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването показва, че най-бързи и добри резултати с най-малко рецидиви при изследваната група от пациенти се получават след терапия с течен азот. Но при всеки конкретен случай, лечението на генитални брадавици при мъже трябва да бъде индивидуализирано и избрано въз основа на броя, размера, морфологията, местоположението и вроговяването на брадавиците и дали са нови или рецидивирани. Могат да се използват всички посочени методи на лечение като се насърчава тяхното комбиниране или заменяне при пациенти с трудно повлияващи се лезии и чести рецидиви.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM et al. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: a study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect*, 2002;78:215–218.
2. Кълвачев, З., HPV и репродуктивно здраве, Лекарска практика, 2016;(6):9-12.
3. Palefsky, JM, Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*, 2010;(46):12-19.
4. Arima, Y., Winer RL, Feng Q et al., Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*, 2010; 202:1181-1184.
5. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27(3):e263-270.
6. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1006-1019.
7. Schneede, P, Waidelich, R. Gesichertes und Neues bei der Therapie von Condylomata, *Urologie A*, 2013;52(10):1416-142.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРУРИТУСА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЛАКАТНА ФОРМА НА ПСОРИАЗИС – ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ

Климентина Д. Господинова*, Вероника Х. Гинчева*, Ивелина А. Йорданова*, Димитър Д. Господинов*

*Катедра „Дерматология, венерология и алергология“, Медицински факултет, МУ-Плевен
dkg@abv.bg

CHARACTERISTICS OF PRURITUS IN PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS – A PROSPECTIVE STUDY

Klimentina D. Gospodinova*, Veronika H. Gincheva*, Ivelina A. Yordanova*, Dimitar K. Gospodinov*

*Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Medical University - Pleven, Bulgaria
dkg@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Псориазичната болест е хронично-рецидивираща автоинфламаторна дерматоза при която около 90% от пациентите съобщават за различен по интензивност сърбеж. Въпреки това публикуваните в научната литература данни по отношение характеристиките на псориазис-асоциирания пруритус са недостатъчни, а резултатите противоречиви.

Цел на проучването е да се изследва честотата на пруритус и свързаните с него клинични характеристики при 157 пациенти с плакатна форма на умерено тежък до тежък псориазис, подлежащи на биологично лечение.

Методи: Приложен е структуриран фиш за социодемографска и клинична характеристика на заболяването, както и самооценка за тежестта на сърбежа от пациента. Данните са използвани за проспективно проучване при 157 болни, селектирани за 10 месечен период.

Резултати: За пруритус съобщават 89,8% от изследваната група. Генерализираният сърбеж се среща в 21,3%, а локализиран в различни части на тялото – 78,7%. Най-често са засегнати долните крайници (56,7%), ръцете (50,1%), скалпа (44,0%) и гърба (29,1%). Оценката на тежестта на симптома с VAS показва, че с умерен сърбеж са 38,3% от пациентите, със силен са 30,5% и с много силен са 15,6% от тях. Анализът на факторите, които влошават сърбежа показва, че пациентите посочват кожната ксероза в 53,2%, гореща вода в 22,7%, психологически стрес в 16,3% и висока околна температура в 15,6%. При нашите пациенти сърбежът е по-осезаем сутрин (42,6%) и вечер (53,9%), отколкото през деня (29,1%) и през нощта (32,6%). С корелационен анализ е установена статистическа значима връзка между силата на

пруритуса с вечерния ($p<0.05$) и с нощния сърбеж ($p<0.05$), както и със сухата кожа ($p<0.003$). Не се откриха сигнификантни връзки с пола и възрастта, с типа псориазис и наличието на псориазичен артрит и обезитет.

Заклучение: Сърбежът е често срещана и важна характеристика на псориазиса, като заедно със своята тежест оказва изключително негативен ефект върху качеството на живот. Този ефект се засилва и от факта, че поради неизяснената патогенеза на псориазис-асоциирания пруритус все още няма ефективно лечение на този мъчителен симптом.

Ключови думи: псориазис, пруритус, визуална аналогова скала, кожна ксероза.

ABSTRACT

Psoriatic disease is a chronic relapsing auto-inflammatory dermatosis in which up to 90% of patients report itching of varying intensity. However, the data published in the scientific literature regarding the characteristics of psoriasis-associated pruritus are insufficient, and the results are contradictory.

Aim of the study was to investigate the incidence of pruritus and associated clinical features in 157 patients with plaque form of moderate to severe psoriasis undergoing biologic treatment.

Methods: A structured sheet was applied for sociodemographic and clinical characteristics of the disease, as well as a self-assessment of the severity of itching by the patient. The data were used for a prospective study in 157 patients selected for a 10-month period.

Results: Pruritus was reported by 89.8% of the studied group. Generalized pruritus occurs

in 21.3%, and localized in different parts of the body in 78.7%. The lower extremities (56.7%), hands (50.1%), scalp (44.0%) and back (29.1%) were most commonly affected. The evaluation of the severity of the symptom with the VAS shows that 38.3% of the patients have moderate itching, 30.5% have severe itching and 15.6% have very severe itching. An analysis of the factors that worsen itch shows that patients indicate skin xerosis in 53.2%, hot water in 22.7%, psychological stress in 16.3% and high ambient temperature in 15.6%. In our patients, itching was more noticeable in the morning (42.6%) and evening (53.9%) than during the day (29.1%) and night (32.6%). Correlation analysis revealed a statistically significant relationship between the intensity of pruritus with evening ($p<0.05$) and night itching ($p<0.05$), as well as with dry skin ($p<0.003$). No significant relationships were found with gender and age, with the type of psoriasis and the presence of psoriatic arthritis and obesity.

Conclusion: Itching is a common and important feature of psoriasis, which together with its severity has an extremely negative effect on the quality of life. This effect is also enhanced by the fact that, due to the unclear pathogenesis of psoriasis-associated pruritus, there is still no effective treatment for this distressing symptom.

Key words: psoriasis, pruritus, visual analogue scale, xerosis of the skin.

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът (PsO) е хронично системно автоинфламаторно заболяване, характеризиращо се с еритемно-сквамозни папули и плаки по кожата на тялото, промени по ноктите и засягане на ставите, засягащо от 1 до 4% от популацията на планетата. Считаше се, че болестта протича без субективни оплаквания, освен в случаите на псориаична артропатия, когато пациентите съобщават за различна по интензитет скованост на ставите и болка. През последните 30 години се установи, че дори над 90% от случаите протичат с различен по сила сърбеж по кожата. [1,2]

Първите проучвания върху пруритус при псориаичници започват през 70-те години на 20-ти век и се свързват с ролята на неuropeptidите в патогенезата на заболяването. [3,4,5] В сложната, и все още не напълно проучена патофизиология, псориаизисът и пруритусът имат някои общи молекули и цитокини. И в двата случая нервният растежен фактор (NGF), суб-

станция Р (SP), калцитонин ген-свързан протеин (CGRP), Gamma-aminobutyric acid (GABA), Vascular adhesion protein 1 (VAP-1) и др. играят важна роля и се демонстрират при пациенти със сърбеж, но не и при такива без оплакването. [6,7,8]

Факторите, за които е установено, че влошават сърбежа, са кожната склероза, изпотяването, високата околна температура, стресът, контакт с вълнени и синтетични дрехи и др. Трябва да се има предвид и фактът, че влошаване на псориаизис може да възникне поради чести разчесвания и последващ изоморфен отговор (Koebner – феномен). [9,10]

Доказано е, че сърбежът, свързан с псориаизис, има отрицателно въздействие върху качеството на живот на псориаичниците с подчертано негативен ефект както върху физическите, така и върху менталните функции на индивида. [11,12]

Интензитета на сърбежа е прието де се оценява с Visual analogue scale (VAS), Verbal rating scale (VRS) и Numerical rating scale (NRS), които дават информация за наличие на пруритус през последните 3 дни преди оценката. Резултатите и от трите предложени скали са статистически еквивалентни, което дава право на избор на клинициста в проучване на този симптом. [13,14]

Въпреки наличните до момента данни, в световен мащаб проучванията за псориаизис-свързания сърбеж са оскъдни, а резултатите противоречиви. Това ни мотивира да направим собствено проучване на пруритуса сред български пациенти.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Да се изследва честотата на пруритус при 157 пациенти с плакатна форма на умерено тежък до тежък псориаизис, да се оцени тежестта му, както и въздействието на факторите, които влошават сърбежа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучваната популация включва 157 пациенти от двата пола с псориаизис, които са предложени за биологично лечение, селектирани за период от 10 месеца (септември 2022 – юни 2023 г). За целите на този анализ са регистрирани демографски и антропометрични данни (пол и възраст, индекс на телесна маса - BMI), анамнеза за PsO (включително PsA), давност на дерматозата, определяне типа на болестта

(тип 1, с начало до 40-годишна възраст и тип 2 – след 40 години), индивидуална оценка за интензитет на сърбежа, засегнати области на тялото от пруритуса и влошаващи сърбежа фактори. Всички пациенти са подписали информирано съгласие.

Интензивността на сърбежа, свързан с PsO, е самооценен от пациента чрез визуалната аналогова скала (VAS), варираща от 0 до 10 (0-1 – липсва сърбеж, 1-4 – лек, 4-7 – умерено изразен, 7-9 – силен и 9-10 – много тежък, нетърпим). Данните са за последните 3 дни от живота на лицето.

Статистическата обработка на данните е извършена с IBM SPSS Statistics 23.0.0. чрез дискриптивна статистика, вариационен и корелационен анализ. Приложени са тестовите за значимост на Pearson χ^2 , t-тест на Student, корелационен анализ, логистична регресия. Нулевата хипотеза е отхвърлена при стойност на $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

От изследваните 157 пациенти (96 мъже и 61 жени на ср. възраст 49.78 ± 14.54 и давност на болестта 13.53 ± 10.52), 141 са с различен по сила сърбеж (89,8%) и 16 са без сърбеж (10,2%).

При 141 болни с псориазис-свързан пруритус мъжете са 86 (61%), а жените 55 (39%) на

ср. възраст $50,28 \pm 14,56$, при които интензитетът на сърбежа (0-10) е 6.25 ± 2.43 .

Таблица 1: Демографски и клинични характеристики на пациентите с PsO и пруритус.

Генерализиран пруритус имат 30 лица (21,3%), а локализиран в различни части на тялото 111 (78,7%), като с най-висока честота са засегнати долните крайници (56,7%), ръцете (50,1%), скалпа (44,0%) и гърба (29,1%). При 67,4% сърби само засегнатата от болестта кожа, а при 25,5% както засегнатата, така и незасегнатата кожа.

При нашите пациенти сърбежът проявява тенденция да се появява повече сутрин (42,6%) и вечер (53,9%), отколкото през деня (29,1%) и през нощта (32,6%).

Фигура 1: Честота на сърбежа през различните части на денонощието.

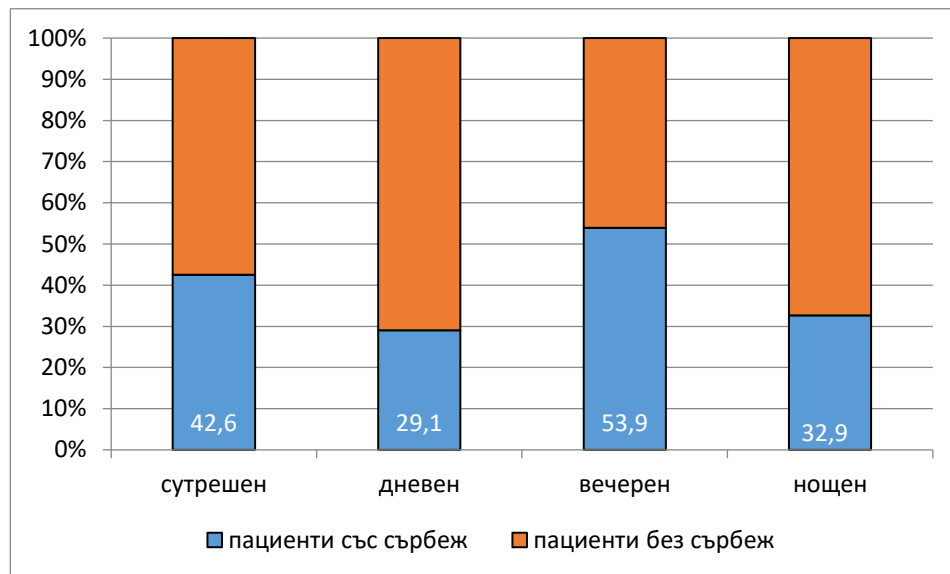
Високата честота на изява в тъмната част на денонощието обяснява и споделяното от пациентите смущение в заспиването и съня. Извършеният корелационен анализ показва статистически значима свързаност между интензитета на пруритуса с вечерния сърбеж ($r=0,327$, $p<0.001$, $N=141$), както и с нощния сърбеж ($r=0,338$, $p<0.001$, $N=141$).

Измерената интензивност на псориазис-свързания пруритус показва, че 54 (38,3%) пациенти отбелязват тежестта като умерено изразен, 43 от тях (30,5%) като силен, а 22-ма

Таблица 1: Демографски и клинични характеристики на 141 пациентите с PsO и пруритус

	Mean $\pm$ SD	брой	процент
Пол			
Мъже		86	61%
Жени		55	39%
Възраст	$50,28 \pm 14,56$		
Давност на PsO	$13,48 \pm 10.45$		
Тип псориазис			
Тип 1 (<40 г.)		80	56,7%
Тип2 (>40 г.)		61	43,3%
PASI	24.17 ± 9.26		
PsA		48	34,04%
BMI	29.06 ± 5.40		

Фигура 1: Честота на сърбежа сред 141 пациенти през различните части на денонощието



*сборът от честотите надвишава 100% поради факта, че повече от болните споделят наличие на симптома през повече от една част на денонощието

Таблица 2: Тежест на псориазис-асоциирания пруритус и описание на факторите, които го влошават при 141 пациенти с ПсО и пруритус

Характеристики	брой	процент
Интензитет на сърбежа (0-10)		
0-1 (няма сърбеж)	7	5,0%
1-4 (лек)	15	10,6%
4-7 (умерен)	54	38,3%
7-9 (тежък)	43	30,5%
9-10 (много тежък)	22	15,6%
Фактори, влошаващи сърбежа		
Суха кожа	75	53.2
Стрес	23	16.3
Гореща вода	32	22.7
Изпотяване	17	12.1
Висока околна температура	22	15.6
Ниска околна температура	15	10.6
Контакт с вълнени дрехи и синтетика	12	8.5
Физически усилия	2	1.4
Коморбидност	16	11.3

(15,6%) го определят като много силен и непоносим.

Таблица 2: Тежест на псориазис-асоциирания пруритус и описание на факторите, които го влошават.

За да се изследва ефектът на най-честите 4 влошаващи фактора (кожната ксероза, горещата вода, стреса и високата околна температура) върху свързания с дерматозата сърбеж, е използвана бинарна логистична регресия, като регресионният модел е статистически значим ($\chi^2=23,723$, $df=4$, $p<0,01$) и показва сигнификантна свързаност на сърбежа със сухата кожа ($p<0,003$).

Направеният статистически анализ с помощта на корелационния коефициент на Пийрсън показва, че има, макар и слаба, статистически значима линейна зависимост между сухата кожа и тежестта на сърбежа ($r=0.167$, $p<0,05$, $N=141$).

Във връзка с пруритуса част от пациентите са провеждали системно и/или противосърбежно лечение по съвет на лекуващ лекар или своеволно. 119 (84,4%) от пациентите не са получавали системни медикаменти, 14 (9,9%) са приемали H1-блокери, а 7 (5%) кортикостероиди. Най-често за локално лечение са прилагани различни емолиенти (при 55 болни, 39%), 17 лица (12,1%) са използвали локални стероиди, а 23-ма (16,3%) са комбинирали емолиенти, стероиди и деривати на витамин D3. 45 пациенти (31,9%) не са прилагали локално лечение. 95 болни (67%) споделят липса на ефект от прилаганата терапия, при 44 (31,2%) има временен, краткосрочен ефект и само един пациент съобщава за постигнат ефект в дългосрочен план.

ДИСКУСИЯ

Сърбежът е най-често срещаният субективен симптом в дерматологията, но публикуваните данни за разпространението, интензитета на сърбежа, както и данните относно факторите, които влияят на тежестта на псориазис-свързания пруритус са ограничени и противоречиви. За честотата на пруритус сред болните от псориазисна болест проучванията започват още през 70-те години на миналия век и показват най-разнородни данни, като за последните 15 години варират от 62 до 98%. [12,15,16] Изследваните от нас 157 пациенти (96 мъже и 61 жени) показват 141 лица с различен по сила сърбеж (89,8%) и 16 са без сърбеж

(10,2%), с което отговаряме на публикуваните в научната литература данни.

Според редица автори демографски характеристики, свързани с по-интензивен сърбеж са женски пол, по-тежко заболяване, продължителност на заболяването до 15 години, но ние не открихме корелации между интензитета на пруритуса с пола, възрастта, давността на заболяването. Трябва да се има предвид и факта, че анализираният от нас пациенти са с тежка форма на псориазис и подлежат на биологична терапия, което прави невъзможно търсенето на връзка между стойностите на PASI и пруритуса.

Подобно на нашите резултати, по-голямата част от проучванията не описват връзка между сърбежа и възрастта. [4,10,12,17] Според Reszke et al., обаче, псориазиците във възрастта над 60 години страдат по-често от интензивен сърбеж, като това може да се обясни със съпътстваща коморбидност и приеманата по този повод медикация. [2] Това мнение се поддържа от Janowski et al. след анализ на 174 пациенти, както и от Sampogna et al. при 936 пациенти. [18,19]

В изследваната от нас кохорта демографските характеристики показват съотношение мъже:жени = 1,56, ср. възраст на пациентите – 49.78 ± 14.54 г., средната продължителност на болестта 13.53 ± 10.52 , а BMI 28.9 ± 5.4 kg/m². Тежестта на пруритуса, оценена с VAS скала показва ср. интензивност на симптома 6.25 ± 2.43 .

38,3% от пациентите отбелязват тежестта като умерено изразена, 30,5% като силен сърбеж, а 15,6% го определят като много силен и непоносим.

Тези данни се доближават до публикуваните от Damiani et al. върху 10 802 пациенти, селектирани за 5 годишен период в 155 центъра в Италия. Псориазисът е със средна продължителност от 16.4 ± 12.7 г., средната възраст на болните е 48.8 ± 14.3 г., съотношението мъже:жени = 1,97, а средната стойност на BMI е 27.1 ± 4.9 kg/m². Средната интензивност на сърбежа беше 4.6 ± 3.2 . С умерен сърбеж са 34,4%, със силен са 18,7% и с много силен 13,7%. [10]

Таблица 3: Сравнение на демографските и клинични показатели в двете проучвания.

Резултатите ни показват, че лицата с псориазис-свързан сърбеж и с индекс 7 или по-висок са 43,2%, най-често са засегнати крайниците (долните в 56,7%, горни в 50,1%, скалпа в 44,0% и гърба в 29,1%). За сравнение 32,4%

Таблица 3: Сравнение на демографските и клинични показатели в двете проучвания

Показатели проучена популация	Damiani et al. (2019) N = 10 802	Нашето проучване (2023) N = 157
Съотношение мъже : жени	1,97	1,56
Ср. възраст	48,8 ± 14,3 г.	49,7 ± 14,5 г.
Давност на болестта	16,4 ± 12,7 г.	13,5 ± 10,5 г.
Клинична форма	Плакетен, пустулозен, еритродермичен	Плакетен
С псориатичен артрит	27,7% от пациентите	29,9% от пациентите
PASI	17,7 ± 11,0	23,7 ± 9,2
BMI	27,1 ± 4,9 kg/m ²	28,9 ± 5,4 kg/m ²
Интензивност на сърбежа	4,6 ± 3,2	6,2 ± 2,4
умерен сърбеж	34,4% от пациентите	38,3% от пациентите
силен сърбеж	18,7% от пациентите	30,5% от пациентите
много силен сърбеж	13,7% от пациентите	15,6% от пациентите

от пациентите в италианското изследване съобщават резултат от 7 или по-висок, като пруритусът е с най-висока честота по крайниците (90,7%), тялото (81,6%) и главата (75,0%).(10) Резултатите на Yosipovitch et al. за локализация на сърбежа показват най-висока честота на пруритуса по гърба (82%), краката (75%), корема (40%) и скалпа (15%), като нашите резултати са сходни. [9]

Сухата кожа е най-значим фактор за наличие и/или влошаване на усещането е факт, изнесен от голям брой изследвания. [2,14,20] В тази връзка проучването ни на факторите, влошаващи сърбежа показва, че пациентите посочват сухата кожа в 53,2%, горещата вода в 22,7%, стресът в 16,3% и високата околна температура в 15,6%, както и установихме статистически значима свързаност на сърбежа със сухата кожа ($p < 0,003$) и сигнификантна линейна зависимост между ксерозата и интензивността на пруритусът ($p < 0,05$).

Ефектът от прилаганата обичайна противосърбежна терапия при псориатици е крайно недостатъчен и в голямата си част пациентите остават разочаровани и посочват липсата на такъв.[16] При анализираният от нас болни 67% споделят липса на ефект от прилаганото лечение, при 44 (31,2%) има временен, краткосрочен ефект и само един пациент съобщава за

постигнат ефект в дългосрочен план. Най-често използваните локални средства, както и при нашите пациенти, са емолиенти, деривати на витамин-D3 и кортикостероиди, системни антихистамини и кортикоиди също са без дълготраен ефект, а фототерапията е с положителен ефект при 25-50% от пациентите. [9,12,16] Има съобщения, че имуномодулиращата терапия с метотрексат и перорални ретиноиди също не намаляват сърбежа. Биологичните препарати имат роля за намаляване на псориатичния сърбеж, като към момента се счита, че антагонистите на IL-17 (ixekizumab, secukinumab) са най-обещаващи, като пациентите споделят намаляване на сърбежа в рамките на 1 седмица от лечението и значително подобрене на сърбежа в сравнение с etanercept до 12-та седмица. Препоръчват се невромодулатори (mirtazapine, doxepin, gabapentin, pregabalin), PDE4 инхибитори (apremilast), JAK инхибитори (Tofacitinib и Baricitinib). [7,10,21,22,23]

В заключение, сърбежът е много често срещан и важен симптом на псориазис. Поради своята честота и висока интензивност псориазис-свързаният сърбеж е много негативен симптом с много висок потенциал за влошаване на качеството на живот на пациентите, дори може да изостри клиниката на дерматозата чрез множествени ексориации като фено-

мен на Коебнер. Въпреки високата честота на пруритуса при псориазис, неговата патогенеза все още не е напълно изяснена и следователно наличните възможности за лечение са доста ограничени. Същевременно, терапията на псориазиатичния сърбеж трябва да следва конвенционалното лечение на псориазиатичната болест, тъй като ремисията на заболяването обикновено е свързана със значително облекчаване на пруритуса.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Dickison P, Swain G, Peek JJ. Itching for answers: Prevalence and severity of pruritus in psoriasis. *Australas J Dermatol*, 2018;59(3):206–209.
2. Reszke R, Białynicki-Birula R, Szepietowski JC. Itch in psoriasis: A new look at well-known subject. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):429–34.
3. Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry, and psoriasis: Possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol*, 1986;14(2):305–311.
4. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol*, 2007;156(6):1272–1277.
5. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: Comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol*, 2003;149(4):718–730.
6. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:64727.
7. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M. et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*, 2019;33(8):1465–1476.
8. Ayasse MT, Buddenkotte J, Alam M, Steinhoff M. Role of neuroimmune circuits and pruritus in psoriasis. *Exp Dermatol*, 2020;29(4):414–426.
9. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*, 2000;143(5):969–973.
10. Damiani G, Cazzaniga S, Conic RRZ. et al. Pruritus characteristics in a large Italian cohort of psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*, 2019;33(7):1316–1324.
11. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L. et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: Post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*, 2015;29(6):1114–1120.
12. Stinco G, Trevisan G, Piccirillo F. et al. Pruritus in chronic plaque psoriasis: A questionnaire-based study of 230 Italian patients. *Acta Dermatovenerologica Croat*, 2014;22(2):122–128.
13. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, et al. Pruritus assessment in clinical trials: Consensus recommendations from the international forum for the study of itch (IFSI) special interest group scoring itch in clinical trials. *Acta Derm Venereol*, 2013;93(5):509–514.
14. Price A, Cohen DE. Assessment of pruritus in patients with psoriasis and atopic dermatitis: Subjective and objective tools. *Dermatitis*, 2014;25(6):334–44.
15. Bahali A, Onsun N, Su O, Ozkaya D, Dizman D, Topukcu B, et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*, 2017;92(4):470–473.
16. Amatya B. Pruritus in psoriasis. *Forum Nord Dermato-Venerology*, 2010;15(1):4–6.
17. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain* 2016;20(1):41–46.
18. Janowski K, Steuden S, Bogaczewicz J. Clinical and psychological characteristics of patients with psoriasis reporting various frequencies of pruritus. *Int J Dermatol*, 2014;53(7):820–829.
19. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Clinical and Laboratory Investigations Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2004;151:594–599.
20. Yosipovitch G, David M. The diagnostic and therapeutic approach to idiopathic generalized pruritus. *Int J Dermatol*, 1999;38(12):881–887.
21. Roblin D, Wickramasinghe R, Yosipovitch G. Pruritus severity in patients with psoriasis is not correlated with psoriasis disease severity. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70(2):390–391.
22. Szepietowski JC, Reich A. Itch in Psoriasis Management. *Curr Probl Dermatology*, 2016;50:102–110.
23. Stull C, Grossman S, Yosipovitch G. Current and Emerging Therapies for Itch Management in Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17(6):617–624.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

КЛИНИЧНА РЕМИСИЯ НА КОРТИКОРЕЗИСТЕНТЕН PEMPHIGUS VULGARIS СЛЕД ЕДИНИЧЕН КУРС С RITUXIMAB

Косара В. Дреновска, Теодор Р. Кожухаров, Мартин А. Шахид, Мартин С. Стефанов, Димитрина К. Серафимова, Любка С. Митева, Снежина Г. Василева

Катедра по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

kosara@lycos.com

CLINICAL REMISSION OF RECALCITRANT PEMPHIGUS VULGARIS AFTER A SINGLE CYCLE OF RITUXIMAB

Kossara V. Drenovska, Teodor R. Kozhuharov, Martin A. Shahid, Martin S. Stefanov, Dimitrina K. Serafimova, Lyubka S. Miteva, Snezhina G. Vassileva

Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Alexandrovskia”, Medical University–Sofia

kosara@lycos.com

РЕЗЮМЕ

Pemphigus vulgaris (PV) е рядка и животозастрашаваща автоимунна булозна дерматоза, медирана от автоантитела срещу дезмоглеиновите адхезионни структури на епидермиса. Заболяването засяга предимно възрастта между 45 и 65 години и се проявява клинично с хлабави мехури, последвани от болезнени ерозии по кожата и видимите лигавици. Лечението на PV все още е предизвикателство, въпреки че системните кортикостероиди в комбинация с други имunosупресори допринасят за понижаването на заболяемостта и смъртността при пемфигус. Rituximab е химерно моноклонално анти-CD20 антитяло, което предизвиква клетъчна смърт на В-лимфоцитите *in vivo* и показва ефективност при резистентни на лечение антитяло-медиирани автоимунни заболявания, в т.ч. пемфигус. Представяме 51-годишна жена с клинично, хистологично и имунологично потвърдена диагноза PV, при която заболяването протича с тежко кожно-лигавично ангажиране и многобройни рецидиви на фона на конвенционална системна терапия. Приложението на единичен курс rituximab води до пълна клинична ремисия и траен контрол на заболяването при преустановена терапия.

Ключови думи: pemphigus vulgaris, кортикорезистентност, клинична ремисия, rituximab

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris (PV) is a rare and life-threatening autoimmune bullous dermatosis which is mediated by autoantibodies directed against the desmoglein adhesion structures of the epidermis. The disease affects predominantly the ages between 45 and 65 and clinically presents with flaccid bullae followed by painful erosions on the skin and mucous membranes. Treatment of PV is still challenging although systemic corticosteroids in combination with other immunosuppressants have reduced the morbidity and mortality rate in pemphigus. Rituximab, a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody, induces depletion of B cells *in vivo* and has shown efficacy in patients with refractory antibody-mediated autoimmune disorders, including pemphigus. We present a 51-year-old woman with clinically, histologically, and immunologically confirmed PV presenting with severe muco-cutaneous involvement and multiple relapses under the conventional systemic therapy. The administration of a single cycle of rituximab resulted in a complete clinical remission and stable disease control off-therapy.

Key words: pemphigus vulgaris, recalcitrant, clinical remission, rituximab.

ВЪВЕДЕНИЕ

Pemphigus vulgaris (PV) е рядка и животозастрашаваща автоимунна булозна дермато-

за, медирана от автоантитела срещу адхезионните молекули дезмоглеин-1 (desmoglein, Dsg1) и Dsg3, които са от решаващо значение за поддържане на кохезията на кератиоцитите в епидермиса.[1] Предвид този патогенетичен механизъм терапевтичните стратегии при пемфигус са насочени основно към редукция или елиминиране на патогенните автоантитела.[2] Традиционно лечението на PV разчита на бързия и мощен противовъзпалителен и имunosупресивен ефект на системните кортикостероиди (КС) за постигане на морбидитета. Действително КС водят до значително подобрене на преживяемостта при пациентите с пемфигус, но дълготрайната им употреба е свързана с множество странични ефекти и инвалидизация на пациентите, особено при тежки и рефрактерни случаи на заболяването. [3] Стремешът да се работи с оптимални дози КС налага комбинирането им с други имunosупресивни или имуномодулаторни средства като azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, високи дози интравенозни имуноглобулини (intravenous immunoglobulins, IVIG), или с методи като плазмафереза, имуноадсорбция и др. [4,5] Всички тези терапевтични режими са насочени към задържане на ефекта от КС при опитите за редукция на дозата на последните.

През последните години са внедрени алтернативни терапевтични подходи за справяне с ограниченията на КС и подобряване на дългосрочните резултати при пациентите с пемфигус. [6,7] Едно от тези обещаващи лечения е

rituximab, химерно моноклонално антитяло, насочено към експресията на CD20 антигени върху В-лимфоцитите. [8] Rituximab е с доказана ефективност при лечение на тежък и рефрактерен пемфигус и има потенциал за постигане на дългосрочна и пълна ремисия без необходимост от продължително лечение с КС. [9]

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Жена на 51 години, без придружаващи заболявания, постъпва в ККВБ през м. декември 2017 г. по повод персистиращи булозно-ерозивни промени по кожата и лигавиците с давност от около 1 година. За тези оплаквания пациентката е лекувана амбулаторно с депо-кортикостероид (betamethasone) и антихистамин (levocetirizine dihydrochloride) без ефект.

При клиничния преглед по кожата на капилициума, лицето, трункуса и крайниците, както и по видимите лигавици се установяват единични интактни були и множество ерозии, покрити с корусти (Фиг. 1 а, б).

Клиничната диагноза PV е потвърдена със съответните хистологични и имунофлуоресцентни тестове (Фиг. 2 и 3). ELISA anti-Dsg 1 и 3 (EUROIMMUN, Lübeck, Germany) регистрира високи титри циркулиращи пемфигусни антитела, насочени срещу Dsg 1 и 3 (Таблица 1). Назначената системна терапия с methylprednisolone 40 mg/24h, ceftriaxone 2 g/24h, azathioprine 2x50 mg/24h, fluconazole 2x100 mg/24h, както и интензивните локални грижи – бани с



Фиг. 1 а. Клинична картина: Единични хлабави були с бистро съдържимо и множество ерозии по кожата на капилициума

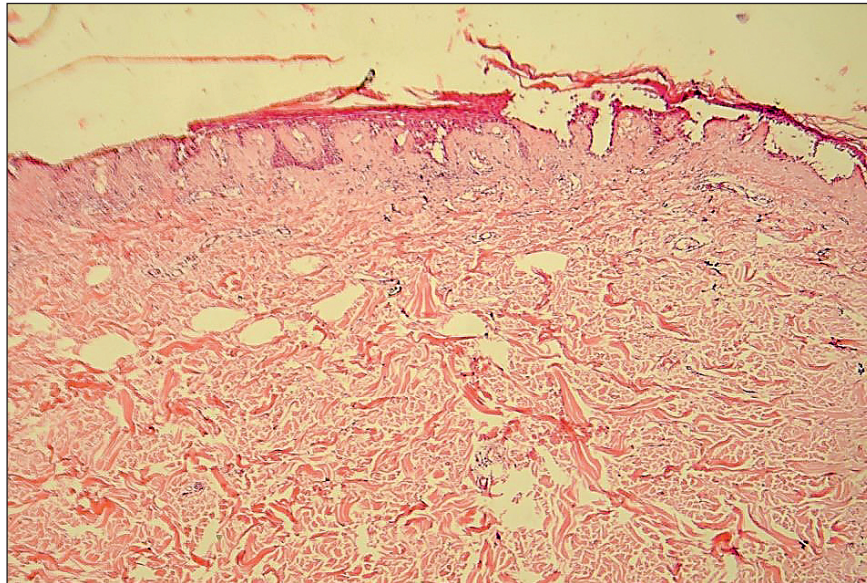


Фиг. 1 б. Клинична картина: Единични хлабави були с бистро съдържимо и множество ерозии по кожата по оралната лигавица.

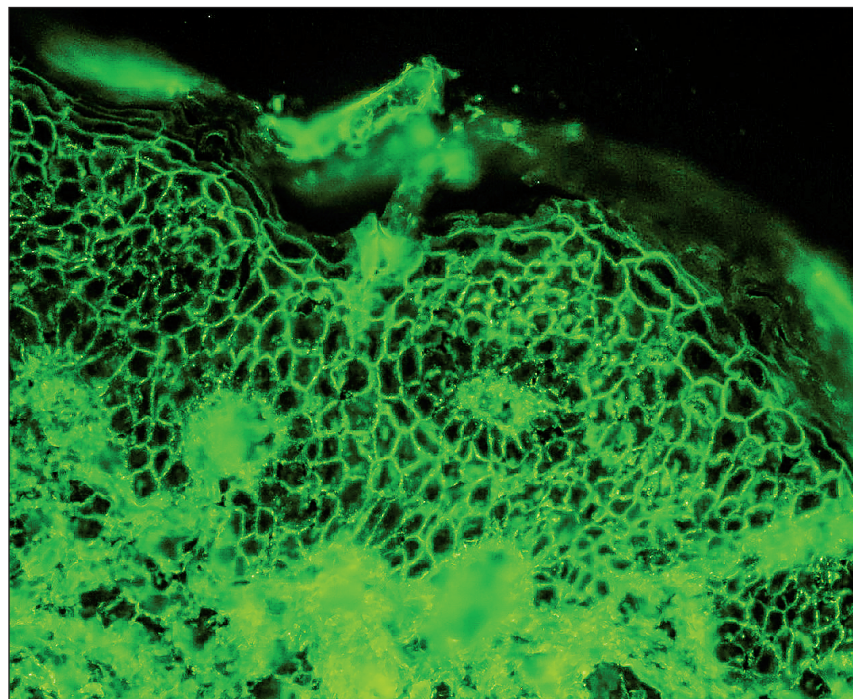
Таблица 1. Стойности на ELISA Dsg 1, Dsg 3 и В-лимфоцити (CD 19+, CD 20+)

Дата на изследването	ELISA Dsg 1 RU/ml	ELISA Dsg 3 RU/ml	В-лимфоцити CD 19+ %	В-лимфоцити CD 20+ %
Декември 2017г. (преди лечение)	368	370		
Август 2019 (рецидив по време на участие в PRN 1008)	256	302		
10.07.2020 (персистиращи ерозии по лицето)	287.60	253.96		
17.07.2020 (RTX 1000 mg i.v. /1-ва инфузия)	285.92	237.69	0 (н. 6-13)	0
28.07.2020 (RTX 1000 mg i.v. /2-ра инфузия)	267.62	195.13	0	0
10.09.2020	159.51	102.82		
05.04.2021 (клинична ремисия на поддържаща доза methylprednisolone 4 mg p.o./дневно)	117	70	0	0
29.08.2022 (пълна клинична ремисия без терапия)	16	261	7.6 (144кл/μl)	7.7 (146 кл/μl)

RTX, rituximab



Фиг. 2. Хистологичното изследване (HE): интраепидермална супрабазална акантолиза.



Фиг. 3. Директна имунофлуоресценция: интерцелуларно отлагане на IgG (++) в епидермиса.

$\text{KM}_\text{N}\text{O}_4$ в комбинация с dexamethasone спрей за капилициума и clobetasol propionate крем за кожата води до временно подобрене на състоянието.

При опит за редукция на дозата на системния КС последват рецидиви, което налага съответно ново повишаване на кортикостероидните дози, замяна на azathioprine с cyclophosphamide, добавяне на dapsone, но всички тези мер-

ки са с частичен ефект.

През 2019г. пациентката е лекувана с перорален Брутон тирозин киназен инхибитор rilzabrutinib в рамките на клинично изпитване (PRN 1008) при паралелна системна кортикостероидна терапия по схема. В хода на това лечение през м. август 2019 г. настъпва тежък рецидив с появата на множество нови були и обширни, кървящи ерозии по кожата на лице-



Фиг. 4. Тежък рецидив: поява на обширни кървящи ерозии (а, б) в хода на лечението с rilzabrutinib.

то, трункуса, крайниците и лигавицата на устната кухина (Фиг. 4 а, б). Състоянието е частично овладяно с високи дози КС в условията на поредна хоспитализация.

През м. юли 2020 г. приложението на rituximab е преценено като единствена възможност за овладяване на персистиращите кожно-лигавични ерозии на фона на начални Cushing-оидни промени. Пациентката отговаря на клиничко-лабораторните критерии за приложение на медикамента (Таблица 2, 3). Направени са две интравенозни инфузии от 1000 mg в интервал от 14 дни на фона на поддържаща кортикостероидна терапия. Вливанията са понесени добре, без непосредствени и късни странични реакции. Пациентката е редовно проследявана клинично и лабораторно, както в насока рутинни тестове, така и имунологично в насока статуса на В-лимфоцитите и титрите на пемфигусните антитела (Таблица 1). Този единствен цикъл на приложение на rituximab позволява успешна редукция и преустановяване на кортикостероидното лечение при постигане на пълна клинична ремисия на заболяването (Фиг. 5 а, б).

ОБСЪЖДАНЕ

Rituximab (MabThera; Roche, Basel, Swit-

zerland) е анти-CD20 химерно моноклонално антитяло, очертаващо се като обещаващо средство на избор и възможна първа стъпка при лечение на генерализиран и рефрактерен към КС пемфигус.[10]

Rituximab демонстрира ефикасност при PV чрез специфично насочване към В-лимфоцитите, експресиращи CD20, което води до изчерпване на патогенните В-клетки и последващо намаляване на автоантителата, отговорни за заболяването.[11] Наблюдава се бързо намаляване на плазмените нива на анти-Dsg 3 и анти-Dsg 1 антитела, пряко корелиращи с клиничната ремисия. Докладваният терапевтичен отговор достига 95%, което прави rituximab ефективна алтернатива за пациенти, рефрактерни на конвенционалната терапия.[12] Независимо от необходимостта от по-нататъшно проследяване на дългосрочните ефекти от лечението на PV с rituximab, наличните данни сочат, че той води до продължителни ремисии. Това е предпоставка rituximab да се превърне в лекарство на избор при генерализиран пемфигус, където потенциалните дългосрочни ползи надхвърлят рисковете, свързани с него.[13,14] Rituximab демонстрира добър профил на безопасност при лечението на PV. Стандартната терапевтична схема с медикамента е 2 инфузии по 1g (1000 mg), през 2 седмици, след което 500 mg инфу-

Таблица 2. Критерии за първи курс rituximab (задължителни са всички критерии)

МКБ L10.0	
1 Клинични критерии:	
- обширни лигавични булозно-ерозивни лезии (орална, назална, очна, ано-генитална лигавици, ларинкс, хранопровод) ¹ - или - множествени булозно-ерозивни промени на кожата, съвместими с пемфигус ¹	
2 Висока активност на заболяването:	
оценка по скала PDAI ≥ 15 ²	
3 Хистологични критерии:	
- интерцелуларно отлагане на антитела от клас IgG (пемфигусни антитела) в епидермиса/епитела в кожно-лигавичната биопсия, изследвани чрез директна имунофлуоресценция (ДИФ) ³ - anti-Dsg 3 и anti-Dsg 1 антитела, изследвани чрез ELISA ³	
4 Липса на изключващи критерии по т. В ⁴	

¹ медицинска документация от наблюдаващ специалист; при наличие на хоспитализация с давност до 1 месец преди кандидатстването, се прилага епикриза (ИЗ с № и дата)

² прилага се оценка по скала PDAI, удостоверяваща активността на болестта през последните 28 дни

³ прилагат се задължително оригинални бланки от лабораторни изследвания; при наличие на хоспитализация с давност до 1 месец преди кандидатстването, се прилага епикриза (ИЗ с № и дата)

⁴ удостоверява се с подпис на специалиста в приложение 1 на настоящите изисквания

В. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ

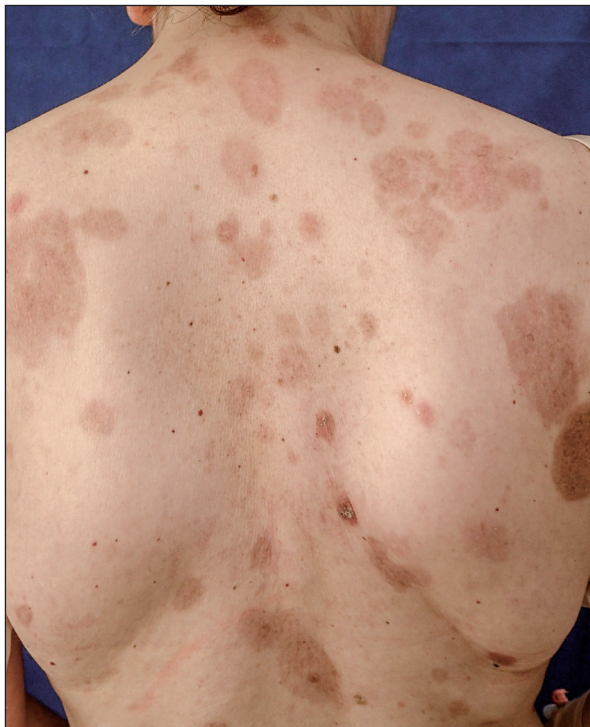
- Активни, тежки инфекции
- Бременност и лактация
- Лица под 18-годишна възраст
- Пациенти в тежко имунокомпрометирано състояние
- Тежка сърдечна недостатъчност (клас IV NYHA) или тежко неконтролирано сърдечно заболяване
- Развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
- Тежки хематологични отклонения (брой неутрофилни гранулоцити под $1,5 \times 10^9/l$ и/или брой тромбоцитите под $75 \times 10^9/l$)
- Анамнеза за неоплазма в последните 5 години, с изключение на базалноклетъчен и плоскоклетъчен кожен карцином
- Свърхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества

Таблица 3. Лабораторни критерии за приложение на rituximab.

	Начало на лечение	Контрол на всеки 6 месеца
Необходими изследвания	- туберкулинова проба - хепатитни маркери (HbsAg, anti-HCV) - ПКК с ДКК - СУЕ или CRP - ASAT, ALAT - урей, креатинин - урина, седимент - anti-Dsg 3 и anti-Dsg 1 антитела (ELISA) - оценка по скала PDAI	- ПКК с ДКК - СУЕ или CRP - ASAT, ALAT - урей, креатинин - урина, седимент - anti-Dsg 3 и anti-Dsg 1 антитела (ELISA)** - оценка по скала PDAI

* оригинални бланки от актуални лабораторни изследвания с посочени референтни стойности за съответната лаборатория (при наличие на хоспитализация с давност до 1 месец преди кандидатстването се прилага епикриза (ИЗ № и дата)

** контрол на 12 месеца



Фиг. 5. Клинична ремисия: епителизация на предшестващите ерозии 6 месеца (а) и 1 година (б) след приложението на rituximab.

зия на 12-ти месец и 18-ти месец, и след това на всеки 6 месеца. При настъпване на рецидив се препоръчва 1 g инфузия в съчетание със системни КС.[15] Нежеланите реакции обикновено са леки и преходни, включително гадене, повръщане, втрисане, уртикария и кашлица. Тежките нежелани реакции са редки, като основен проблем са опортюнистичните инфекции. Едновременната употреба на IVIG може да спомогне за намаляване на риска от инфекции, особено при по-млади пациенти.[16]

Изборът за приложение на rituximab се базира на индивидуален подход и преценка на тежестта на заболяването, недостатъчен отговор или рефрактерност към конвенционалните терапии и потенциал за нежелани реакции. Приложението му като средство на избор в лечението на пемфигус е залегнало и в консенсуса на Българското дерматологично дружество.[17]

Интерес представлява фактът, че при нашата пациентка приложението на rituximab съвпада с разгръщането на COVID-19 пандемията и последвалата кампания за ваксинация, в т.ч. на пациентите с АИБД.[18,19,20] Въпреки хроничната имуносупресия от конвенционалната кортикостероидна и адювантна терапия и опасенията от драстичния ефект на rituximab върху В-лимфоцитите [21], както и професията на пациентката, предполагаща ежедневни многобройни контакти с учащи се, не бе регистрира-

но заразяване със SARS-Cov-2 за целия период на наблюдение. Този сценарий илюстрира утвърдилото се впоследствие мнение за безопасността на rituximab в контекста на ковидната пандемия.[22,23]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Rituximab представлява ценна терапевтична възможност за пациенти с PV, които са рефрактерни на конвенционалните лечения или развиват тежки нежелани реакции. Неговият механизъм на действие, способността да индуцира бързо изчерпване на В-клетките и корелацията с клиничната ремисия го правят ефективен избор за лечение. Подходящият подбор на пациенти, наблюдението и използването на съпътстващи терапии могат да увеличат максимално безопасността на лечението с rituximab.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet, 2019;394(10201):882-894.
2. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol, 2020; 82: 575-585.
3. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol, 2001;33:289-294.
4. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant ther-

apy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*, 1996; 132:203-212.

5. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:405-414.

6. Didona D, Paolino G, Di Zenzo G, et al. Pemphigus Vulgaris: Present and Future Therapeutic Strategies. *Dermatol Pract Concept*, 2022;12(1):e2022037.

7. Дреновска К., К. Мануелян, С. Василева. Новости в лечението на пемфигус. *Мединфо*, 2011; 5: 40-44.

8. Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy*, 2018;10:27-37.

9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017;389(10083):2031-2040.

10. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*, 2009;1173:683-691.

11. Amber KT, Hertl M. An assessment of treatment history and its association with clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:777-782.

12. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.

13. Corral IS, Freitas TH, Aquino RT, et al. Severe multi-resistant pemphigus vulgaris: prolonged remission with a single cycle of rituximab. *An Bras Dermatol*, 2013;88:639-642.

14. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, et al. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:623-629.

tol, 2012;67:623-629.

15. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34 (9): 1900-1913.

16. Brown AE, Motaparathi K, Hsu S. Rituximab and intravenous immunoglobulin as alternatives to long-term systemic corticosteroids in the treatment of pemphigus: a single center case series of 63 patients. *Dermatol Online J*, 2018;23(12):13030/qt96v387cj.

17. Дреновска К., Ц. Абаджиева, И. Богданов, и сътр. Консенсус на Българското дерматологично дружество и Експертната група по булзни дерматози за диагностика и лечение на пемфигус в България. *Дерматол и венерол*, 2019; suppl. 1: 3-25.

18. European Academy of Dermatology and Venereology. Guidance from the EADV Task Force Autoimmune Blistering Diseases during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.eadv.org/covid-19/task-force>.

19. Drenovska K, Vassileva S, Tanev I. et al. Impact of COVID-19 on autoimmune blistering diseases. *Clin Dermatol*, 2021;39:359-368.

20. Shakshouk H, Daneshpazhooh M, Murrell DF, et al. Treatment considerations for patients with pemphigus during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:e235-e236.

21. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Fairley JA, et al. Expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e302-e303.

22. Mahmoudi H, Tavakolpour S, Nili A, et al. Treatment of pemphigus patients in the COVID-19 era: A specific focus on rituximab. *Dermatol Ther*, 2020;33(6):e14188.

23. Di Altobrando A, Patrizi A, Abbenante D, et al. Rituximab: a safe therapeutic option during the COVID-19 pandemic? *J Dermatolog Treat*, 2022;33:1197.

ЛЕКАРСТВЕНА РЕАКЦИЯ С ЕОЗИНОФИЛИЯ И СИСТЕМНИ СИМПТОМИ (DRESS) СИНДРОМ ВЪВ ВРЪЗКА С ВИРУСА НА EPSTEIN-BARR (EBV)

Иная Махмуд*, Здравка Демерджиева*, Маргарита Къчева*, Николай К. Цанков*

*Клиника по дерматология и венерология – Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда - София
inayamahmoud@hotmail.com

DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS) SYNDROME IN ASSOCIATION WITH EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)

Inaya Mahmoud*, Zdravka Demerdjieva*, Margarita Kacheva*, Nikolay K. Tsankov*

*Department of Dermatology and Venerology – Acibadem City Clinic Tokuda University Hospital - Sofia
inayamahmoud@hotmail.com

РЕЗЮМЕ

Синдромът DRESS е идиосинкратично мулти-системно лекарствено (тип 4b) разстройство на свръхчувствителност, което се характеризира с обрив, който може да бъде с различна морфология, и системно засягане. Симптомите на този синдром се забелязват 2-8 седмици след започване на лечението. Epstein-Barr virus (EBV) е замесен в широк спектър от човешки заболявания, много от които имат лигавични прояви.

Ключови думи: свръхчувствителност, обрив, EBV

ABSTRACT

DRESS syndrome is an idiosyncratic multisystem drug (type 4b) hypersensitivity disorder that is characterized by cutaneous features, namely a rash, which may be of variable morphology, and systemic involvement. Symptoms of this syndrome are noticed 2-8 weeks after initiation of the offending agent. EBV is implicated in a wide range of human diseases, many of which have mucocutaneous manifestations.

Key words: hypersensitivity, rash, EBV

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 69-годишен мъж, който постъпва в клиниката с оплаквания от силен сърбящ обрив по тялото и крайниците, появили се преди около шест месеца. Пациентът е с придружаващи заболявания, тиреоидит на Хашимото и хипертония, които са овладяни. До момента е бил лекуван със системни кортикостероиди и

емолиенти без задоволителен ефект. Приема Карведилол за хипертонична болест на сърцето. Постъпва в клиниката за диагностика и лечение.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕН СТАТУС

Патологичните промени засягат трункус, горните и долните крайници и се проявяват с дисеминиран, сърбящ макуло-папулозен обрив с еритематозна основа (Фигура 1, 2). Има дифузно диспергирана десквамация на долните крайници (Фигура 3, 4). Пациентът е с увеличени аксиларни и ингвинални лимфни възли при палпация.

Лабораторните изследвания разкриват повишени чернодробни ензими, нива на кръвна захар и еозинофилия. Нивата на EBV VCA IgG и EBV EBNA-1 IgG на пациента са повишени.

Хистопатологичното изследване чрез направената пънч биопсия показва умерена акантоза с възпалителен многоклетъчен инфилтрат в горната дерма. При по-голямо увеличение се вижда силно изразена акантоза с клъстер от възпалителни клетки в роговия слой и наличие на колоидни тела. Налице е умерено изразен периваскуларен инфилтрат около кръвоносните съдове, изграден предимно от лимфоцити и еозинофили (фиг.5, 6).

Терапията с narrowband UVB лъчи е започната в комбинация с локален кортикостероид Кловейт в WBC 3:200, 2 ампули i.v. хлоропирамин хидрохлорид 20 mg/дневно и Ацикловир 400 mg/3 таблетки два пъти дневно. Терапията на пациента с Carvedilol е незабавно прекратена и заменена с Bisoprolol. Седмица след промяната в лечението на сърдечно-съдовото заболяване, започване на локалното и системно лечение се наблюдава адекватен отговор на те-



Фиг. 1. Налице е дисеминиран, макуло-папулозен обрив на еритематозна основа.



Фиг. 2. По кожата на горните крайници се наблюдава дисеминиран, макуло-папулозен обрив на еритемна основа.

рапията с облекчаване на сърбежа и изчезване на дисеминирания обрив.

ОБСЪЖДАНЕ

Синдромът DRESS има фатален край в приблизително 10% от случаите [1]. Вероятно е

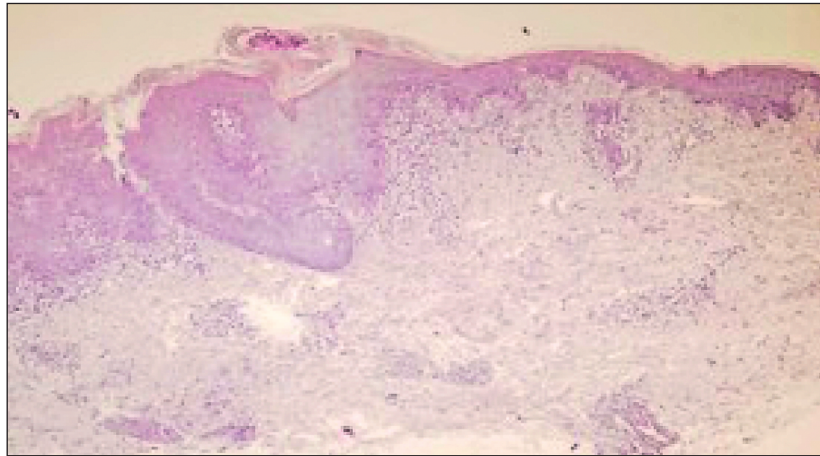
свързан с пролиферация на активирани CD8+ Т лимфоцити, насочени срещу вирусни антигени, получени предимно от херпесни вируси като EBV [2]. Рядко се съобщава за DRESS при пациенти по време на остра първична инфекция с вирусите. Диагнозата на високорискова лекарствена ерупция е предизвикателство, тъй



Фиг. 3. По екстензорната повърхност на долните крайници е налице дисеминиран, еритемен, папулозен обрив.



Фиг. 4. По кожата на флексорната повърхност на долните крайници е налице еритемен папулозен обрив.



Фиг. 5. Хистопатологичното изследване показва акантоза с възпалителен многоклетъчен инфилтрат в горната дерма.

като тестовите за чувствителност биха дали фалшиво отрицателни резултати при пациенти със синдром на Stevens–Johnson, токсична епидермална некролиза и DRESS [3]. Проучване, включващо 34 японски пациенти с DRESS, демонстрира, че по-малко от 10% от пациентите имат повишени нива на EBV ДНК. В допълнение, натоварването на EBV ДНК е значително намалено в групата, лекувана със стероиди, в сравнение с нетретираната група [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме клиничен случай на 69-годишен мъж с индуциран от Карведилол DRESS синдром, вероятно свързан с EBV инфекция. Диагнозата е поставена въз основа на клиничната картина, обективното състояние на пациента, лабораторните и хистологични изследвания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*, 2007;156:609-611.
2. Drago F, Cogorno L, Broccolo F, et al. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation. *Osteoporos Int*, 2016;27:1261-1264.
3. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*, 2007;62:1439-1444.
4. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, et al. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*, 2014;69:798–805.

ХРОНИКА

ЕКСПЕРТЕН НАУЧЕН ФОРУМ НА ТЕМА „ЛЕЧЕНИЕ НА ГНОЕН ХИДРАДЕНИТ В БЪЛГАРИЯ – ПОГЛЕД КЪМ НОВОСТИТЕ“.

Евгения Христатијева

EXPERT SCIENTIFIC FORUM ON THE TOPIC OF „TREATMENT OF HIDRADENITIS SUPPURATIVA IN BULGARIA – A LOOK AT THE NOVELTIES“

Evgenia Hristakieva

От 15-и до 17-и септември 2023 в гр. Правец се проведе дискуссионна научна среща, организирана от фирма Novartis с участието на членовете на УС на БДД и Експертната група по проблемите на гноен хидраденит (ГХ) в България. Екипът на проф. д-р Евгения Христатијева от Центъра за диагностика и лечение на гноен хидраденит и свързани синдроми към Клиниката по кожни и венерически болести на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора представи съвременните познания в тази област на дерматологията. В научната програма бяха включени разнообразни теми, разпределени в няколко сесии.

В първата сесия „Какво знаем за заболяването“ с модератори проф. д-р Мирослава Кадурина и проф. д-р Мери Ганчева бяха включени: „Епидемиология на гноения хидраденит – клинични фенотипове и изяви“ с лектор проф. д-р Христатијева и „Патофизиология на заболяването – какво научихме през годините. Коморбидности – свързаност и значимост. Как да подходим?“ с лектор доц. д-р Карен Мануелян.

Принос на българската експертна група са предложените нови клинични фенотипове на Hidradenitis suppurativa, презентирани на Световния конгрес по дерматология и венерология, 2023 година в Сингапур, и публикация в престижното списание Clinics in Dermatology, „Hidradenitis suppurativa from the typical patient to the new clinical phenotypes“.

Във втората сесия „Как диагностицираме гноения хидраденит?“ с модератори проф. д-р Развигор Дърленски и доц. д-р Румяна Янкова, д-р Росица Лавчева представи темата „Методи за диагностика на гноен хидраденит, скали за оценка на тежестта на заболяването и маркери на заболяването – значение и приложимост“. Презентация на тема „Ролята на ехографското изследване по отношение диагностиката и проследяване на терапевтичните резултати“ изнесе д-р Гавраил Потеров, специализант и докторант към Катедрата.

В третата сесия „Пациентът на фокус“ с модератори проф. д-р Димитър Господинов и доц. д-р Жана Казанджиева е включена темата, свързана с „Качеството на живот на пациентите с гноен хидраденит: фактори на заболяването, повлияващи качеството на живот, какво иска пациентът, какво може да му предложим и как?“ от д-р Таня Ганчева. Проф. Христатијева представи пътя на пациента с гноен хидраденит в България, как да го скъсим от първите прояви до окончателната диагноза и лечение, ролята на мултидисциплинарния екип.

В последната сесия „Терапевтични възможности“ с модератори проф. д-р Николай Цанков и доц. д-р Гриша Матеев, д-р Радостина Делийска запозна аудиторията с „Терапевтичните алгоритми, новости в лечението на гноения хидраденит и съвременни международни терапевтични консенсуси“, а проф. Христатијева представи „Мястото и ползите от биологичната терапия – данни от клиничните проучвания, 2023 година“. Дискутираха се проблемите, свързани с диагностиката и лечението на заболяването в България, административните стъпки за преминаване към лечение с новите биологични лекарства и необходимостта от създаване на регистър на болните и референтни мрежи в помощ на лекари и пациенти. Направиха се предложения за промени в критериите и изискванията на НЗОК за изпълнението на амбулаторните процедури, както и включване на нови пътеки за диагностика и консервативно и хирургично лечение на заболяването.

В научния форум бяха представени активностите на Центъра, свързани с информационни кампании и обучение на лекари и пациенти, издадената монография по темата, участията в национал-

ни, европейски и световни форуми. Експертният център разполага с квалифициран медицински персонал и съвременна апаратура за сонографска диагностика. Мултидисциплинарният подход е част от стратегията на центъра. Лекарският екип колаборира с водещите чуждестранни експерти в областта на ГХ. Посещения на място в центъра с консултации и презентации са имали проф. Герд Плевиг, проф. Христос Зубулис и проф. Петер Карл Кол от Германия, проф. Ерол Пренс от Нидерландия и др. Лекарите от Центъра в Стара Загора са провели неколкостранни специализации във водещите европейски експертни центрове.

Научно-изследователска дейност в областта на ГХ е приоритет за екипа на ККВБ и Експертния център. През 2021 г. е защитена първата в страната дисертация на тема “Съвременни маркери за диагностика, лечение и прогноза на акне инверса (хидраденитис супуратива)” от д-р Росица Лавчева. Понастоящем има зачислени двама докторанти и се работи по два научно-изследователски проекта свързани с изследване при пациенти с ГХ на серумни нива на цинк и на фекален калпротектин.

На заседание на Управителния съвет на БДД под ръководството на председателя му, доц. д-р Гриша Матеев, се разгледа предложението от работната група по проблемите на гнойния хидраденит за допълнение към Българския консенсус за диагностика и лечение на гноен хидраденит/акне инверса от 2016 г. (публикуван в „Дерматология и венерология“, LVI, бр. 1/2017), въвеждане на новите скали за оценка на тежестта на заболяването, както и включване на нови биологични лекарства, разрешени от Европейските регулаторни органи. Предложението за промените беше детайлно представено от проф. д-р Христатијева и прието от УС на БДД.

Прие се също да се ревизира Българският консенсус през 2024 година след публикуване на новия Европейски консенсус за диагностика и лечение на ГХ.





ПАЦИЕНТСКА СРЕЩА НА АСОЦИАЦИЯ „БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА БЪЛГАРИЯ“

Ивелина А. Йорданова, Косара В. Дреновска, Снежина Г. Василева

PATIENT MEETING OF THE BULGARIAN ASSOCIATION „EPIDERMOLYSIS BULLOSA“

Ivelina A. Yordanova, Kossara V. Drenovska, Snezhina G. Vassileva

На 30.09.2023 г., в гр. Пловдив, Групата по булозни дерматози към Българското дерматологично дружество, в лицето на нейния председател проф. Снежина Василева и членове доц. Ивелина Йорданова и доц. Косара Дреновска, взе участие в пациентска среща по покана на новорегистрираната на 11 август 2023 г. пациентска организация „Асоциация Булозна Епидермолиза България“ - АБЕБ. Форумът се проведе паралелно на 14-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, организирана от Института по редки болести на 29 и 30.09.2023 г. в гр. Пловдив. В пациентската среща взе участие и почетният председател и основател на първата организация на пациентите с вродена булозна епидермолиза (epidermolysis bullosa, EB) в България към Клиника по кожни болести в Плевен, доц. д-р Мариана Трашлиева. Гост на събитието бе г-н Владимир Томов, Председател на Националния Алианс на хората с редки болести в България, както и представители на БЛС и други организации. Присъстваха множество пациенти с вродена булозна епидермолиза и членове на техните семейства от градовете Пловдив, Русе, София, Плевен, Луковит, Омуртаг, Шумен и др. В рамките на срещата се проведе пациентска дискусия на тема „Какви са основните проблеми в ежедневието с EB, за които търся решение“. Всеки пациент поотделно постави своите проблеми с лечението на трудно заздравяващите рани и свързаната с тях болка, заболяването, диагностиката и достъпа до социални услуги, социалната изолация, образованието и професионална реализация. Доц. Трашлиева и г-жа Елена Енева – председател на новосъздадената пациентска организация АБЕБ представиха миналото и настоящето на пациентските организации на болните с EB в България. В хода на събитието се проведе симпозиум на тема „Нови хоризонти в лечението на булозната епидермолиза с Filsuvez gel“ с модератор проф. Снежина Василева, в който доц. Ивелина Йорданова представи състава и механизма на действие на този нов препарат, разработен на основата на екстракт от кората на бяла бреза за локално лечение на трудно заздравяващи рани при пациенти с дистрофична и гранична форма на вродена булозна епидермолиза. Доц. Косара Дреновска запозна аудиторията с резултатите от фаза 2 и мултицентровото фаза 3 клинично изпитване (EASE) за лечение с Filsuvez gel на пациенти с гранична и дистрофична форма на EB и синдром на Kindler, както и личните си, първи за България, клинични наблюдения от практическото приложение на гела. Тъй като лекарството е в списъка с неразрешени за употреба в Република България медикаменти, се проведе дискусия относно реда на изписването му по Наредба 2 от 27.03.2019 г., съгласно която лицата до 18-годишна възраст имат право на медицинска помощ извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, която включва и заплащане със средства от държавния бюджет на лекарствени продукти, невключени в списъка по чл. 262, ал. 1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Пациентите имаха възможност да дискутират административния достъп до лечението с Filsuvez gel и с д-р Мила Елисеева, ExCEED Orphan представител за България на фирмата производител Amryt Pharmaceuticals DAC. В дневния ред на събитието се проведе дискусия на тема „Проблеми на диагностиката на EB“ в която пациентите задаваха своите въпроси към експертите в областта – проф. Василева, доц. Дреновска и доц. Йорданова. Срещата завърши с представяне и демонстрация на създадените специално за грижи за раните на пациенти с булозна епидермолиза, незалепащи превръзки на шведската фирма Molnlike и ConvaTec от доц. Йорданова и мед. сестра Незабравка Асенова (член на управителния съвет на АБЕБ). От 2014 г. тези превръзки се реимбурсират от Националната здравно-осигурителна каса за пациенти с вродена EB в България. Мостри от превръзките бяха раздадени по време на работната среща от представители на фирмите вносители за България - Прохелт и РСР.

Срещата протече в дружелюбна и конструктивна атмосфера, в която пациенти и лекари изведоха настоящи проблеми и формираха основни общи насоки за бъдеща работа (Фиг. 1, 2). Няколко-

кратно бе изтъкната ролята на пациентската организация в оптимизирането на грижите за болните с ЕВ. Акцентуира се върху споделянето на стандарта от грижи между експертните центрове за ЕВ, с цел осигуряването на качествено медицинско обслужване и повишаване качеството на живот на пациентите с вродена булозна епидермолиза.

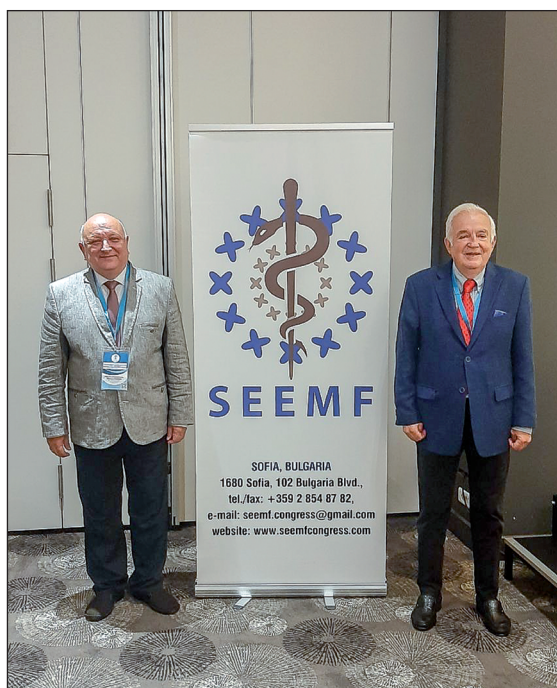


ВИСОКО ОТЛИЧИЕ ЗА БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОГ НА КОНГРЕС В СОЛУН

Тодор Д. Черкезов

HIGH DISTINCTION FOR A BULGARIAN DERMATOLOGIST AT A CONGRESS IN THESSALONIKI

Todor D. Cherkezov



В периода от 06.09. до 10.09.2023 г. в гр. Солун, Гърция се проведе XII международен медицински конгрес на Югоизточноевропейския медицински форум. Участваха 150 делегати от 22 страни от Централна и Източна Европа. Изнесени бяха 60 доклада в областта на имунологията, онкологията, кардиологията, акушерството, гинекологията, дерматовенерологията.

Наред с известни учени от клиничната медицина, във форума се включиха за първи път и медицински сестри от Българската асоциация на професионалистите по здравни грижи, както и студенти и специализанти от МУ-Пловдив.

Под ръководството на президента на ЮЕМФ проф. д-р Андрей Кехайов, дм се проведе кръгла маса по проблемите на лекарската миграция, която е основна причина за недостиг на лекари, както в България, така и в Европа.

В научната програма на конгреса се включиха двама български дерматолози – проф. д-р Николай

Цанков, дмн от кожна клиника „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда” гр. София и проф. д-р Тодор Черкезов, дм от МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски” - АД, гр.Кърджали.

Голям интерес сред участниците предизвика докладът на проф. д-р Николай Цанков, дмн на тема „Рифампицин и псориазис. Съществува ли ТВС-свързан псориазис”. Авторът представи интересни клинични случаи в подкрепа на разглежданата тема, подробен литературен обзор, богат снимков материал преди и след лечение с рифампицин на пациенти с плакатен псориазис.

Проф. д-р Тодор Черкезов, дм се включи с два доклада: проблеми на продължаващото медицинско образование в България за дискусията в кръглата маса, а в секция дерматовенерология презентацията беше свързана с практическите подходи при HPV-инфекцията.

В края на конгреса със специалната награда на ЮЕМФ „За принос в развитието на медицинската наука” бе удостоен чл.-кор. проф. д-р Николай Цанков, дмн. При връчване на наградата президентът на ЮЕМФ проф. д-р Андрей Кехайов, дм подчерта международната известност и значителния принос на изтъкнатия български учен за развитието на дерматологията и медицината в България и в чужбина.

Награда за развитието на имунологията в България бе връчена на проф. д-р Елисавета Наумова, дмн, дфн, президент на Българската асоциация по клинична имунология, която представи Национална стратегия за защита на имунното здраве и превенцията на имуномедианите заболявания.

Проф. д-р Мариана Мурджева, дмн, ректор на МУ-Пловдив, сподели научни резултати от Центъра за компетентност “Персонализирана медицина”, който се реализира по европейски проект.

Известният български акушер-гинеколог и специалист по асистирана репродукция проф. д-р Атанас Щерев, дмн бе обявен за заслужил лекар на Югоизточна Европа.

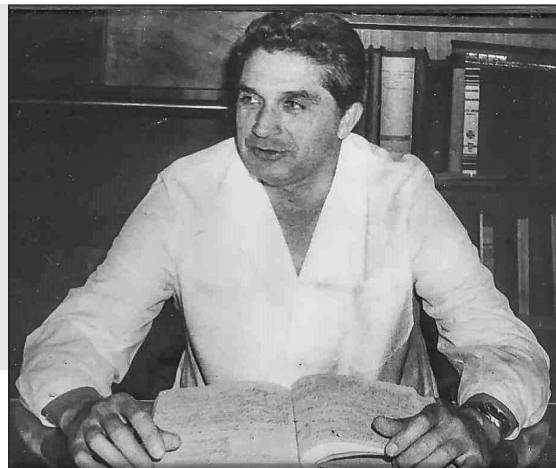
IN MEMORIAM

ДОЦЕНТ Д-Р ЛЮБОМИР ДЪСКАРЕВ
21.03.1930-28.06.1999

Огнян Л. Дъскарев

ASSOCIATE PROFESSOR LUBOMIR
DASKAREV
21.03.1930-28.06.1999

Ognyan L. Daskarev



Любомир Дъскарев е роден на 21 март 1930 г. в Благоевград. Завършва Втора мъжка гимназия в София през 1947 г. с отличен успех.

В 1947 г. е приет в Медицинския факултет на Софийския университет. Д-р Дъскарев учи при прочутите светили на българската медицинска наука: акад. Методи Попов, биология и сравнителна анатомия, проф. Александър Спасов, химия, проф. Димитър Каданов, анатомия, проф. Димитър Ораховац, физиология, проф. Асен Хаджиолов, хистология, проф. Владимир Марков, микробиология, проф. Георги Капитанов, хирургия.

Д-р Дъскарев завършва Медицинския факултет в 1953 г. с отличен успех и добива право на лекарска правоспособност.

През 1953 г. д-р Дъскарев сключва граждански брак с д-р Радка Дъскарева, зъболекарка.

За времето от 1953-1965 г. д-р Дъскарев живее със семейството си в Разлог, Банско и Благоевград. В 1965 г. той е назначен като ординатор във Висшия военномедицински институт /сега ВМА/.

В 1967 г. д-р Дъскарев полага успешно изпит за специалност по кожни и венерически болести.

През 1976 г. в София му е присъдена научната степен “Кандидат на медицинските науки” и званието “доцент”.

В 1980 г. доц. д-р Дъскарев става началник на Кожната клиника във ВВМИ /ВМА/ и остава на тази длъжност до пенсионирането си през 1990 г.

През горния период доц. д-р Дъскарев е главен дерматолог на Българската армия и като такъв пътува често до съседните страни, за да помага при случаи на необходимост. Пътува често и из страната, главно във военните поделения, за да оказва помощ при трудни за диагноза случаи.

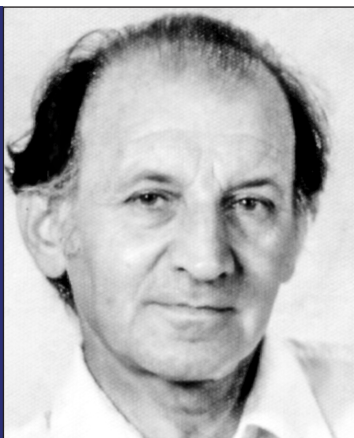
Доц. д-р Дъскарев е автор на много публикации в специализираните издания, включително и за връзката между псориазиса, диабета и затлъстяването, публикувана в сп. “Дерматология и венерология” в 1980 г.

Д-р Дъскарев има двама сина: Огнян Дъскарев, преводач и журналист, живее в България и САЩ, и д-р Златин Дъскарев, хирург, живее в Канада.

Доц. д-р Любомир Дъскарев остави следа в българската дерматология и венерология.

Жизненият му път приключва на 28 юни 1999 г. в София.

IN MEMORIAM

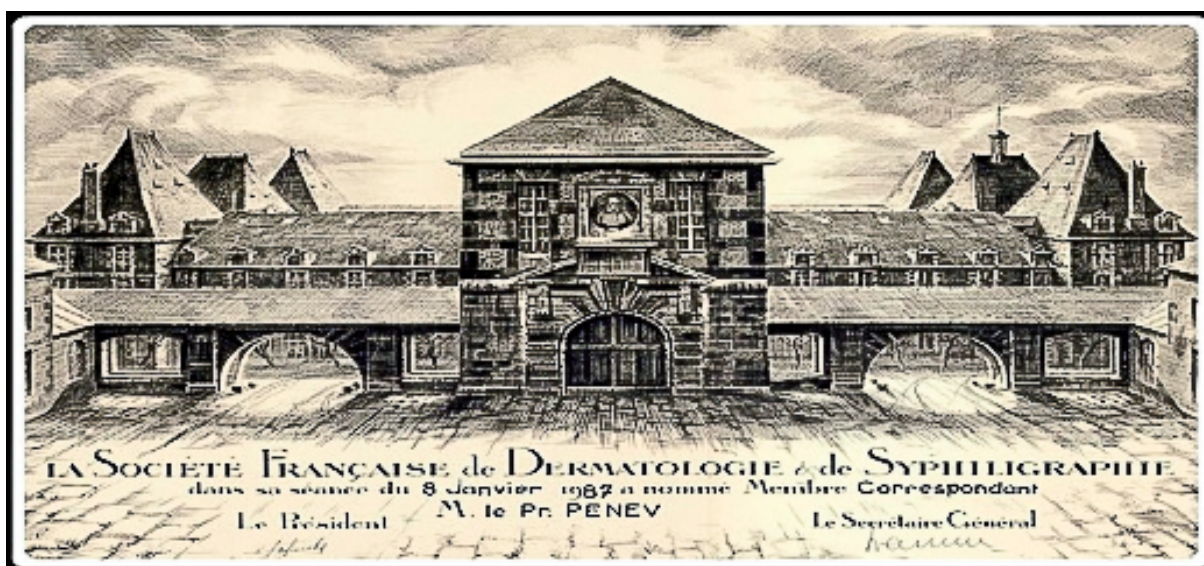


**ОТ ДЕЛИОРМАНА ДО АЙФЕЛОВАТА КУЛА –
СПОМЕНИ ЗА ЕДИН ПРОФЕСОР И ЕДНА КЛИНИКА**

Юлиян З. Пенев

**FROM THE DELIORMAN TO THE EIFFEL TOWER –
MEMORIES OF A PROFESSOR AND A CLINIC**

Julian Z. Penev



Някъде през 90-те баща ми, професор Златко Пенев, посещава Париж и разбира се, отива да види емблематичното Марсово поле. Избира бистро с изглед към Айфеловата кула и сядна на кафе и цигара. Облечен е с пардесю, а на главата е с неизменната филцова федора, изпод която се подават старомодните му прошарени бакенбарди. Отнякъде се появява голяма група японски туристи с характерните за тях в тези времена фотоапарати. Един се обръща към него с помощта на разговорник, обяснявайки, че всички от групата биха желали да се снимат с истински французин, защото до този момент не могли да срещнат някой, който да отговаря на представата им за такъв. Пенев отговаря с премерена добронамерена усмивка на гимназиалния си френски „bien sûr, avec le plus grand plaisir”. И така, един по един японците от цялата група сядат на масата до него, за да се увековечат с „истински французин” и Айфеловата кула на заден план. Видимо щастливи, те му благодарят и се сбогват с традиционни поклони, като никога няма да разберат, че са се снимали с човек, роден в сърцето на Делиормана. Проф. Пенев е роден в село Ломци, Поповска околия.

В Париж професорът е по линия на някакъв научен обмен и участва в сутрешните визитации на парижка дерматологична клиника. На една такава визитация неговият колега, френски професор, заедно с група млади лекари разглежда един заплетен случай на тежък пруритус и обширна кожна импетигинизация, които не се поддават на никакво лечение. Пациентът е изтощен от непрекъснато безсъние и е обхванат от отчаяние. Този пациент е внук на знаменитата за Франция личност, построил емблематичната кула – Густав Айфел. Въпреки проведените различни и скъпо струващи изследвания и разнообразни терапии, упоритият сърбеж продължава. Участващите във визитацията лекари оглеждат съблечения пациент и правят екзотични диагностични пред-

положения. Професор Пенев хвърлил бърз поглед на окаения пациент и започнал да оглежда съблеченото му бельо, повдигайки го с върха на химикалката. Възкликва светкавично „...воала, колеги..., човекът има въшки“. Френските му колеги са още по-учудени, когато „балканският професор“ помолва един стажант да му купи вестник и някакъв френски мухозол от най-близкия магазин. Минути по-късно той напръсква с пестицида учудения внук на Айфел и дрехите му върху разстлан на земята „Le Monde“. Пациентът е излекуван за няколко франка и е отпратен с инструкции на хотел, докато жилището му се обеззарази. Интересното в случая е, че френският му колега публикува казуса и дискутира как в стремежа за провеждане на скъпоструващо лечение може да се стигне до излишна хипердиагностика, като се забравя за баналните болести.

Историята за лечението на първата жена космонавт Валентина Терешкова от д-р Златко Пенев и как това е помогнало за строителството на Кожна клиника - Варна, вече се е превърнала в своеобразен митологичен епос в родните дерматологични среди. Да, построяването на клиниката е възложено именно от първия секретар Тодор Живков и е ръководено от Милко Балев. Всичко се случва на една тържествена вечеря с обаятелната космонавтка, на която е поканен и баща ми, когато тя, с вродената си женска хитрост, кокетно се обръща към първия *„...дорогой товарищ Живков, сделайте что-нибудь для этого замечательного врача, который меня вылечил.“* До този момент Терешкова е лекувана безуспешно както в Москва, така и в Париж. Живков веднага му предлага апартамент, както е правил това за заслужили артисти, но баща ми отказва и дръзко заявява, че иска клиника. Клиника за Варна и България. Настъпва пауза, в която усмивката на първия изчезва. Дали от евксиноградското вино, от чаровната усмивка на Терешкова или от това, което му е прошепнал „сивият кардинал“ в ухото, но Живков се съгласява охотно, усмивката му грейва отново и чашите звънват. Милко Балев много бързо преценява, че в тази ситуация няма да може да се мине само с един апартамент. Терешкова в тези години присъства неизменно на всички официални чествания и вечери в Кремъл, а първият секретар на КПСС Леонид Брежнев вече е подарил няколко големи завода, за които Живков е плащал само с горещи прегръдки и страстни целувки. Строителството на клиниката е осъществено много бързо, за година и половина. Контролирано е непрекъснато от Пето (УБО), шефът му ген. Кашев чрез един специален енергичен оперативен работник с китара. Тази история е преразказвана и разкрасявана и може би е добре да остане в съкратен вид, особено в настоящия момент, защото някой би я определил като политически некоректна. Тук само ще я допълня с една комична версия, дочута от съседна маса в ресторант: *„... как, вие не знаете ли, че професор Пенев е излекувал Валентина Терешкова от много рядка форма на космически дерматит“*.

Но извън всякакви интерпретации, построяването на модерна кожна клиника не би било възможно без ентузиазма и благородната амбиция на проф. Пенев. Клиника с модерна европейска визия, построена далеч преди демократичните промени, и то извън столицата. Клиника на пет етажа – два етажа амбулаторни кабинети, серологични, микологични и алергологични лаборатории, конферентна зала и библиотека, зали за обучение на студенти, специализанти и кръжочници, хистопатология с флуоресцентен микроскоп, два етажа стационарни отделения, мъжко и женско, с много легла и два ВИП апартамента. Клиника, за която Факира Мити написва в книгата за впечатления: *„тук са по големи факири и от мен“*. Клиника, в която са лекувани пациенти, чиито имена още си спомняме – Франсоа Митеран и Херберт фон Караян. Клиника, в която аз като студент и син (връзка) на професора разполагах с лаборатория в мазата до парното отделение. Именно там и разработих самостоятелно първия дерматологичен лазер на медни пари със скромно финансиране по ТНТМ към института. Тук заедно с моя приятел и състудент Волфганг Щендер (активен кръжочник) провеждахме експерименти с фотодинамично въздействие върху клетъчни култури на ракови клетки, като тези експерименти бяха наблюдавани и напътствани лично от проф. Черноземски и проф. Пенев.

В Кожна клиника Варна са специализирали много наши дерматолози, такива от „братски“ страни и всички раси. Проф. Пенев е научен ръководител на докторанти, много от които днес са изявени и признати имена в дерматологията. Няма да ги изброявам, защото списъкът е дълъг и ще доскучае, а може и да пропусна някой. Той е завладяващ лектор и преподавател и умееше да поднесе учебният материал интересно и запомнящо се. Лекарят писател д-р Людмил Станев ми припомни наскоро за простото правило в терапията на кожните болести, запомнено от лекция - *„на сухото - мокро, а на мокрото - сухо“*. Проф. Пенев бе енергичен, възискателен и отговорен и си

спечелва прякора „Наполеон” заради способността му едновременно да диктува на секретарката Валя, докато разговаря по два телефона. Мисля, че тук е уместно да споделя за неговата предана адютантка Марлена, която всъщност беше санитарка и която по цял ден търчеше между Ректората, фото документацията, съпровождаше различни пациенти до други специалисти за консулт, купуваше му цигари, хигиенизираше, не се уморяваше и никога не се оплакваше. В клиниката имаше своеобразна военна дисциплина и строга йерархия, която той най-вероятно е заимствал от разпределението си като лекар в Гранични войски. Единствено лаборантката Стеня можеше да опонира на егото на „главнокомандващия” с удивителната си способност да поднесе неудобната истина ядосано прямо и в същото време някак си лъчезарно. Професор Пенев бе противоречива личност и понякога почти театрално вдигаше „голяма пушилка”, „не цепеше басма” и можеше да бъде много гневен и саркастичен. Минаваше му бързо. Друг път в поведението и излъчването му можеше да се открие сходство с комизма на Луи дьо Финес и Никола Анастасов. На галавечерята на Световния конгрес по дерматология в Берлин той е единственият, който се съгласява на предложението на робот да танцува танго с него. Същият робот е използван в клипа към песента “Hi, hi, hi” на знойната в онези години Сандра.

Резултат от дългогодишното сътрудничество на проф. Пенев с най-големите български производители на лекарствени и козметични продукти като „Фармахим“, „Ален мак“ и „Българска роза“, са неговите над 10 изобретения, повече от 40 рационализации и редица нововнедрени иновативни продукти. Проф. д.м.н. Златко Пенев се ползваше с голям авторитет като международен експерт и оторизиран оценител на лекарствени и козметични продукти. Той е автор на над 250 научни публикации, автор и съавтор на повече от 20 учебници, монографии, специализирани справочници. Член-кореспондент е на Френската академия по дерматология и венерология, поддържаше лични и професионални контакти с Люк Монтание и Пиер Фабер.

Професионалните интереси на проф. Пенев са в няколко основни направления, сред които алергични кожни болести, професионални кожни и такива, предавани по полов път. Той създава картотека на болните от сифилис и издирва контактните им лица с помощта на Държавна сигурност с методи, които днес могат да бъдат определени като недемократични или нарушаващи личните свободи, но са били подход, особено ефективен в борбата срещу разпространението на тази коварна „срамна” болест. След появата на СПИН картотеката се допълва. Серологично се изследват всички рискови групи, чочарки (използваше този термин за леки жени и проститутки), спасители, затворници, моряци, градски тарикати, бабаити и „меки китки”. Две лаборантки на смени едвам смогваха да обработят пробите за деня, взети от пациенти, дошли за други заболявания. Главата на Одеския сифилис бе отрязана.

Специално място в интересите и дейността му заема дерматокосметологията със създаването и внедряването в промишленото производство на нови продукти. За първи път в България през 1984 г., по моя инициатива и с неговата подкрепа, в Кожна клиника Варна, е клинично изпитана и внедрена иновативна лазертерапия за амбулаторно лечение на много съдови, пигментни и пролиферативни дерматози, и по този начин проф. Пенев реално допринася за проходащото апаратно естетично направление в родната дерматология.

След демократичните промени, проф. Пенев заедно с майка ми, магистър фармацевт Гергана Пенева, брат ми д-р Станицвет Пенев и сформирани производствен екип, регистрира фирма “Талодерма - фармацевтични лаборатории” (1991 г.). Създаването на „Талодерма” е и донякъде опит за преодоляване на голямото огорчение от разпарчетосването етаж по етаж и впоследствие, тоталното ликвидиране на клиниката.

Поклон пред паметта му!

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Изпращането на ръкописите става по електронен път на e-mail: **buldermsociety@gmail.com**

В списанието се публикуват статии, които не са публикувани в други български или чуждестранни списания. Всички статии подлежат на рецензия. Авторите могат да предложат от 1 до 3 рецензенти, като задължително изпращат и техните e-mail адреси. Авторите посочват рубриката, за която считат, че е насочена тяхната статия. Окончателното решение за това може да бъде взето от главния редактор.

СПИСАНИЕ „ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ” ПУБЛИКУВА СТАТИИ В СЛЕДНИТЕ РУБРИКИ

- ▶ Уводни статии;
- ▶ Обзори;
- ▶ Оригинални научни статии;
- ▶ Терапия на кожните болести и болестите, предавани по полов път;
- ▶ Редки клинични случаи;
- ▶ Писма до редакцията;
- ▶ Репортажи и съобщения за предстоящи конгреси, новини от международната дерматологична общност и дейността на БДД.

НАЧИН НА НАПИСВАНЕ НА СТАТИЯТА

Всяка страница от изпратената статия трябва да бъде номерирана, като се започне от заглавната страница. Тя трябва да съдържа:

1. Заглавие на статията на български и английски език
2. Имената на авторите, които са написани както следва: собствено име, инициал на бащино име, фамилно име (Иван П. Великов) на български и английски език
3. Пълен адрес на университетската клиника, болницата, отделението, ДКЦ или частния кабинет на автора на български и английски език. Служебните адреси се отбелязват със звездичка (*), поставена след името на автора. Ако статията е написана от автори, работещи на различни места, адресът на следващия автор се отбелязва с две звездички (**) и т.н.

Пример:

Иван П. Великов*, Иванка К. Пенчева**, Кирил С. Ганев***

* Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, София

** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, Пловдив

***Отделение по дерматология и венерология, ОБ, Кърджали

Към адресите следва да бъде поставен и e-mail на автора.

ИЗПРАТЕНИТЕ СТАТИИ ТРЯБВА ДА ИМАТ СЛЕДНАТА СТРУКТУРА

1. Заглавна страница
2. Резюме на български и английски език не повече от 250 думи.
3. Ключови думи 3-5. Поставят се след резюметата, съответно на български и английски език.
4. Въведение
5. Материал и методи
6. Резултати
7. Обсъждане на резултатите
8. Библиография
9. Таблицы (номерирани) и заглавията към таблиците се поставят непосредствено след номера на таблицата
10. Фигури (номерирани) и заглавията към фигурите се поставят непосредствено след номера на фигурата

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Имената на авторите.
2. Заглавие на статията,
3. Година; том: начална страница - последна страница.

Пример:

Петров Н, Иванов Н, Иванов Г. Атопичен дерматит. Дерматол и Венерол, 2016; 53: 34-39.
Barband A., F. Granel, How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? Eur J Dermatol, 2011; 21: 667-674.

МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИ ПОМАГАЛА И КНИГИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:
Автор и/или автори. Заглавие. Под редакцията (П/р) на редактор(и). Град, Издателство, Година

Пример:

Дурмишев А, Дурмишев Л, Приложна дерматотерапия. С., Марин Дринов, 2004. (град София се изписва като „С.”)

Manual of Gender Dermatology. Parish L. C., Brenner S., Parish J.L. Editors. London, Jones&Bartlett Learning. 2011.

ГЛАВИ ОТ МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИ ПОМАГАЛА И КНИГИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

Автор(и). Заглавие В: Редактор(и). Заглавие на монографията, учебно помагало, Книга. Град, Издателство, Година: Страници от-до.

Пример:

Берова Н, Попов Я, Златков Н. Уртикария, Пруриго, Пруритус. В: Никола Ботев-Златков (Редактор), Дерматология и сексуално предавани болести. С., Арсо, 1997:217-234.

Weinstein L, Swartz M. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Zoderman W. jr., Zoderman W, Editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia. Saunders, 1974, 457-472.

Всички номера от библиографията в текста на статията се слагат в средни скоби.

Когато авторите на съответните статии, учебници, монографии са повече от трима се цитират имената само на първите трима автори, като се добавя за българските публикации: „и сътр”, а за чуждестранните публикации: „et al.”

ДИСЕРТАЦИИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

Автор. Заглавие. Описание на дисертацията (д.м. или д.м.н.) Катедра или Клиника, Факултет или Болница, Град, Година.

Пример:

Иван С. Гроздев., Терапевтични подходи при болни от псориазис. Дис., Д.М. Катедра по дерматология и венерология, МУ, С., 2008.

ТЕХНИЧЕСКИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Авторите трябва да изпращат статиите си с монтираните в тях снимки, диаграми, таблици и т.н. като текстови файл във формат „WORD”.
2. Таблици, графики, схеми и др. трябва да са черно-бели и да бъдат изпращани всеки от тях като отделен файл върху отделна страница във формат „WORD”.
3. Наименованията на снимките, таблици, графики, схеми и др. трябва да са същите като тези в текста на статията.
4. Снимките /файловете/ към статиите да бъдат:
 - ♦ снимани само с фотоапарат /желателно във формат „RAW”/. Ако са снимани във формат „JPEG” да са с големина над 1 MB, разделителна способност – 300 ppi и минимум 1120 x 1800 px.
 - ♦ снимките се изпращат в оригинал /без каквато и да било обработка/. Те се изпращат най-късно 30 дни преди датата на издаването на списанието за предпечатна обработка.
5. Авторите не трябва да изпращат файлове във формат „PDF” с вградени снимки, таблици, графики, текстове и др.

© Space Vision, графично оформление, предпечат, печат - 2023.

© Авторите на статиите - 2023.