



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 Финли

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

ОБЗОРИ

БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПСОРИАЗИС ВУЛАРИС – ДЪЛГОСРОЧНА ЕФЕКТИВНОСТ И СТРАНИЧНИТЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ НАЙ-ЧЕСТО ПРИЛАГАНИТЕ ПРЕПАРАТИ
Маргарита Къчева..... 3

ЗАТЪГЪСТЯВАНЕ И КОЖА
Веселина Михайлова, Теодора Ханджиева-Дърленска, Развигор Дърленски.....13

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ДВУГОДИШНА РЕМИСИЯ НА ПАЦИЕНТ С ПСОРИАЗИС ВУЛАРИС, ЛЕКУВАН С РИФАМПИЦИН
Лилия Тивчева, Стефана Дамевска, Николай Цанков..... 21

САРКОМ НА КАПОШИ ПРИ HIV-ПОЛОЖИТЕЛЕН ПАЦИЕНТ
Хасмик Газазян, Николай Цанков..... 26

ХРОНИКА

XXV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ „ДЕРМАТОЛОГИЯ 2024-FACTUM NON FABULA”
Джамиле Камбер.....32

ИСТОРИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ДЕРМАТОЛОГИЯ

Николай Цанков.....35

ИСТОРИЯ ЗА РАЗВИТИЕТО НА КРЪЖОКА ПО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ПРИ КЛИНИКАТА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ
Илия Петков, Ангел Русанов.....36

МОИТЕ СПОМЕНИ ЗА КРЪЖОКА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ ПРИ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ
Карен Мануелян..... 42

СТУДЕНТСКИ КРЪЖОК ПО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ КЪМ КЛИНИКАТА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК, УМБАЛ „ТОКУДА“
Развигор Дърленски..... 44

ОТЛИЧИЕ ЗА БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОГ

Д-Р ДИМИТЪР ТОДОРОВ ЧЕРКЕЗОВ.....45

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

.....47

REVIEWS

BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIASIS VULGARIS: LONG TERM EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF THE MOST COMMONLY USED MEDICATIONS
Margarita Katcheva..... 3

OBESITY AND THE SKIN
Vesselina Mihailova, Teodora Handjieva-Darlenska, Razvigor Darlenski.....13

RARE CLINICAL CASES

TWO-YEAR REMISSION OF A PATIENT WITH PSORIASIS VULGARIS TREATED WITH RIFAMPICIN
Liliya Tivcheva, Stefana Damevska, Nikolay Tsankov..... 21

KAPOSI SARCOMA IN AN HIV-POSITIVE PATIENT
Hasmik Gazazyan, Nikolay Tsankov..... 26

CHRONICLE

XXV SCIENTIFIC CONFERENCE OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY “DERMATOLOGY 2024-FACTUM NON FABULA”
Djamile Kamber..... 32

HISTORY OF THE BULGARIAN DERMATOLOGY

Nikolay Tsankov.....35

INFORMATION FRO THE DEVELOPMENT OF THE STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOVENEROLOGY. CLINIC OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY, SOFIA
Iliia Petkov, Angel Rusanov.....36

MY MEMORIES ABOUT THE STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY IN THE UNIVERSITY CLINIC SOFIA
Karen Manuelyan.....42

STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOLOGY AT THE CLINIC OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY IN ACIBADEM CITY CLINIC, UMBAL TOKUDA
Razvigor Darlenski.....44

HONOUR FOR THE BULGARIAN DERMATOLOGIST

DR. DIMITAR TODOROV CHERKEZOV..... 45

INSTRUCTIONS TO AUTORS

.....47

ОБЗОРИ

БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС – ДЪЛГОСРОЧНА ЕФЕКТИВНОСТ И СТРАНИЧНИ ЯВЛЕНИЯ ПРИ НАЙ-ЧЕСТО ПРИЛАГАНИТЕ ПРЕПАРАТИ

Маргарита Къчева

*Клиника по Дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник, Токуда Болница, София
mkacheva@outlook.com*

BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIASIS VULGARIS: LONG-TERM EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF THE MOST COMMONLY USED MEDICATIONS

Margarita Kacheva

*Department of Dermatology and venereology, Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital, Sofia
mkacheva@outlook.com*

През последното десетилетие станахме свидетели на огромен напредък в лечението на умерения до тежък плакатен псориазис с появата на системни биологични агенти.

Биологичните агенти представляват протеини, които могат да бъдат извлечени от животински тъкани или получени чрез рекомбинантна ДНК-технология. Те блокират специфични етапи от имунопатогенезата на псориазиса.

Биологичните продукти като цяло са безопасни и се понасят добре, но като всяко лекарство те крият риск от странични явления. Някои от тези странични ефекти са предвидими въз основа на общите познания за ефектите от имунната модулация, други са парадоксални. Също така, предизвиканите от биологични лекарства неблагоприятни ефекти налагат смяна на биологичните продукти с други от по-ново поколение.

Превключването на биологични продукти зачестява и поради намаляващата ефикасност при продължителна употреба.

Биологична терапия – определение

Биологичните продукти са лекарства, чийто активен компонент е получен от биологичен източник чрез производство в микроорганизми и живи клетки (човешки и животински). Това се осъществява с помощта на биотехнологии, при които често се използват сложни клетъчни системи и рекомбинантна ДНК технология. Биологичните продукти революционизираха

лечението на псориазис и увеличиха възможностите за лечение на заболявания като диабет, рак и автоимунни и автоинфламаторни болести. [1] Въз основа на тяхното фармакологично действие, те могат да бъдат категоризирани в такива с регулираща активност (напр. рекомбинантни протеини, цитокини), способност за специфично насочване (напр. моноклонални антитела), ваксини и диагностика.

Повечето биологични агенти за псориазис попадат в подкатегорията на моноклоналните антитела. Моноклоналните антитела (mAbs) са антитела, произведени от единичен клонинг на В клетки, за разлика от поликлоналните антитела, и са моноспецифични и хомогенни. [3]

През последните две десетилетия създаването на биологични лекарства отвори нова ера в лечението на псориазис. През този период от време са одобрени множество биологични агенти за лечение на псориазис, а голяма част от тях са в процес на разработка. [4]

Биологична терапия при псориазис вулгарис

Биологичните агенти за лечение на псориазис се класифицират по това кой цитокин блокират. Те включват TNF-алфа блокери, блокери на интерлевкин (IL)-17, блокери на IL-12/23 и блокери на IL-23. Много биологични лекарства имат одобрени показания за лечение на псориаатричен артрит и други заболявания освен псориазис. [5]

TNF-алфа блокери в лечението на псориазичната болест – приложение, резултати и странични явления

TNF- α съществува като свободна, разтворима молекула под формата на неактивен мономер или като активен комплекс от три мономера, наречен тример. Среща се и трансмембранен TNF- α , който е прикрепен към клетките, които го продуцират, а също и рецепторно-свързан TNF- α , който се открива на повърхността на таргетните клетки (в кожата това са: кератиноцити, Лангерхансови клетки, Т-клетки и ендотелни клетки). Както разтворимият, така и трансмембранный TNF са биологично активни и се свързват с един от двата различни рецептора: TNF рецептор 1 (TNFR1, p55) и TNF рецептор 2 (TNFR2, p75). Това води до активация на NF- κ B, което стимулира възпалението и/или клетъчната апоптоза. В допълнение, трансмембранный TNF може сам по себе си да действа като лиганд на принципа на обратната връзка, като по този начин индуцира активацията на клетките, супресията на цитокини или апоптозата на клетките, по чиято повърхност се намират. Съществуват и разтворими форми на TNF рецептори, които свързвайки и неутрализирайки разтворимия TNF могат да действат като естествени TNF антагонисти. [6]

Тумор некрозис фактор алфа (TNF)- α е ключов цитокин, медиращ възпалението в псориазичната кожа. Произвеждан от активирани дендритни клетки, кератиноцити, Т хелперни 1 клетки и Т хелперни 17 клетки. Съществуват 4 TNF- α инхибитори одобрени за лечение на умерен до тежък псориазис: цертолизумаб пегол, инфликсимаб, адалимумаб и етанерцепт. Въпреки че и четирите молекули блокират TNF- α *in vivo*, те се различават значително по структура и точен механизъм на действие. Всяко лекарство има различен фармакологичен профил, който може да има важни последици определящи избора за лечение от клинициста. [7]

Етанерцепт (Enbrel®)

Етанерцепт е рекомбинантен човешки TNF- α рецепторен протеин, съставен от Fc частта на IgG1, който се свързва с разтворим и мембранно свързан TNF- α и с тумор некрозис фактор- β . Това е първият TNF- α антагонист одобрен за лечение на пациенти с умерено до тежък плакетен псориазис при възрастни и деца над 8-годишна възраст, псориазичен артрит, ревматоиден артрит,

ювенилен ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. [8]

Одобрената дозировка за Етанерцепт при псориазис е 50 mg, прилагани подкожно два пъти седмично през първите 12 седмици, последвани от 50 mg веднъж седмично след това. Абсорбцията на Етанерцепт след подкожната му апликация е бавна, като абсолютната му бионаличност е около 60%, средното време за достигане на пикова концентрация е 51 часа, а плазменият му полуживот е 68 часа. Устойчивата концентрация в серума се достига преди 12 седмица и е приблизително два пъти по-висока при приложение на Етанерцепт в доза 50 mg два пъти седмично, в сравнение с приложението му в доза 25 mg два пъти седмично. [9]

Резултатите от три големи рандомизирани проучвания показват, че Етанерцепт е ефективен при хроничен плакетен псориазис. [10,11,12] Началото на действието му е по-бавно в сравнение с моноклоналните антитела, като клинично значимо подобрене се наблюдава 4-8 седмици след началото на терапията.

Употребата на Етанерцепт е намаляла значително през последните 10 години, когато той очевидно беше лидер, след като ефализумаб (Raptiva®) бе изтеглен от пазара поради връзката му с развитието на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, причинена от човешки полиомавирус 2. [13] През първите три месеца от терапията, при приложението на Етанерцепт два пъти седмично, 49% от пациентите постигат PASI 75 до седмица 12. Ако Етанерцепт се използва при пациенти с псориазис веднъж седмично от самото начало, само 34% от пациентите постигат PASI 75 до седмица 12. [12] На седмица 24, 44% от тези, получаващи 25 mg два пъти седмично, и 59% от тези, получаващи 50 mg два пъти седмично постигнато PASI 75. [12]. Тази ефикасност бе оценена като висока, когато Етанерцепт беше единственият наличен агент, но в наши дни, с появата на други анти-TNF агенти, особено адалимумаб, последван от още по-ефикасните анти-IL-17 и анти-IL-23 агенти, ефикасността на Етанерцепт ясно се разглежда като по-ниска. Въпреки това, дори днес, Етанерцепт е полезен за специални субпопулации. Например, **той има един от най-добрите профили на безопасност за употреба при гериатрични пациенти с тежък псориазис.** Нещо повече, поради изключителните резултати от безопасността на етанерцепт, вече повече от 20 години, той стана **първият биологичен агент за псориазис, одобрен за педиатрична упо-**

трябва до 4-годишна възраст. [14] Етанерцепт има по-малък риск от развитие на туберкулоза в сравнение с други TNF- α агенти (адалимумаб и инфликсимаб).

Установено е, че средното време за настъпване на рецидив след прекратяване на лечението (загуба на PASI 50, при тези пациенти, постигнали PASI 75 след 24 седмици продължително лечение с дози 25 mg или 50 mg два пъти седмично) е 85 и 91 дни, респективно. [12]

Дългосрочният профил на безопасност на Етанерцепт е изследван при пациенти с псориазис вулгарис в серия от клинични проучвания, датиращи от 1993 г. и постмаркетингови данни, събрани от 1998 г. Повече от над четири милиони пациенто-години постмаркетингово излагане на Етанерцепт са показали безопасността на това лекарство. [15,16]

Реакцията на мястото на инжектиране (ISR) е най-честата нежелана реакция по време на приложение на Етанерцепт: в контролирани проучвания при ревматологични показания, приблизително 37% от пациентите, лекувани с Етанерцепт развили реакции на мястото на инжектиране. В контролирани проучвания при възрастни пациенти с псориазис вулгарис, приблизително 14% от пациентите са развили реакции на мястото на инжектиране през първите 3 месеца от лечението. [17]

В литературата се откриват малко и противоречиви доклади относно способността на Етанерцепт да предизвика **алергични реакции като уртикария и ангиоедем**. [18]

Общият процент на възрастни пациенти, съобщаващи за **инфекции** в контролирани проучвания на Етанерцепт, е 30% от лекуваните с Етанерцепт пациенти в сравнение с 26% от тези, получаващи плацебо. Най-често докладваната инфекция засяга горните дихателни пътища. **Сериозни и животозастрашаващи инфекции (напр. пневмония, сепсис, остеомиелит, тежки опортюнистични инфекции)** са нечести и дори по-редки при пациенти, лекувани с Етанерцепт в сравнение с други анти-TNF α . [19]

Често срещано странично явление на TNF α антагонистите е да повишат риска от инфекции, причинени от вътреклетъчни микроорганизми. Както всеки друг анти-TNF α , Етанерцепт може да бъде свързан с **риск от туберкулоза**. Това се проявява в по-малка степен в сравнение с други TNF алфа инхибитори, поради своя по-скоро модулиращ отколкото супресивен ефект върху

T-лимфоцитите, необходими за образуването на грануломи. [20]

Опортюнистични инфекции, като аспергилоза, бластомикоза, кандидоза, кокцидиоидомикоза, криптококоза, хистоплазмоза, легионелоза, листериоза и пневмоцистоза, могат да се появят при пациенти получаващи терапия с Етанерцепт като дисеминирана, а не локализирана инфекция. [17] В литературата се съобщава за случаи на реактивиране на хепатит В и херпес зостер. [21,22]

Карциноми на простатата, белият дроб и на гърдата са докладвани в клинични проучвания и постмаркетингови проучвания за употреба на Етанерцепт. [23] Резултатите от OBSERVE-5, 5-годишно наблюдение на безопасността при пациенти лекувани с Етанерцепт, честотата на злокачествени заболявания, лимфоми, немеланомен кожен рак и инфекции изискващи хоспитализация не са по-високи от очакваното спрямо данните от MarketScan. [24]

Въпреки че ролята на Етанерцепт и други TNF- α антагонисти при хронична сърдечна недостатъчност не е ясна, съществуват постмаркетингови съобщения за **влошаване на налична сърдечна недостатъчност**, при пациенти, приемащи Етанерцепт. [25] Пациенти с диагноза хронична сърдечна недостатъчност клас 3 или 4 или с фракция на изтласкване по-малка от 50% трябва да бъдат внимателни, когато използват Етанерцепт. [25]

Вече е известно, че инхибиторите на TNF- α са свързани с индукция на автоантитела и автоимунни заболявания. [26] В литературата са докладвани случаи на пациенти лекувани с Етанерцепт, които са развили антинуклеарни антитела (ANA), анти-ДНК антитела, анти-кардиолипинови антитела. [27]

Систематичен преглед относно образуването на антилекарствени антитела при пациенти с псориазис, лекувани с TNF- α инхибитори, показва че **сред трите анти-TNF α агента (инфликсимаб, адалимумаб и Етанерцепт), Етанерцепт е този с по-нисък потенциал за развитие на имуногенност**. [28]

За разлика от другите анти-TNF-алфа агенти, Етанерцепт не е с доказана ефикасност и следователно **не е показан за лечение на възпалителна болест на червата**. В литературата са описани случаи на развитие на възпалителна болест на червата на фона на терапия с Етанерцепт. [29]

На фона на терапия с Етанерцепт са докладвани **ниски нива на серумни повишения на АЛАТ** и те обикновено са асимптоматични, преходни и не изискват коригиране на дозата. Няколко изолирани съобщения за случаи на клинично очевидно **чернодробно увреждане** по време на терапия с Етанерцепт се съобщават в литературата, но с по-малка честота по отношение на инфликсимаб. [30] Няколко случая на автоимунен хепатит са докладвани, причинени или влошени от терапия с Етанерцепт. [31]

Адалимумаб (Humira®)

Адалимумаб е рекомбинантно, напълно човешко (IgG1) моноклонално анти-TNF-алфа антитяло, което блокира взаимодействието на TNF с двата му клетъчни рецептора с висок афинитет и специфичност. Адалимумаб може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- α , предотвратявайки по този начин взаимодействието им с TNF-рецепторите, но не може да се свързва с лимфотоксин- α (TNF- β). Теоретично притежава по-слаба имуногенност от неговите предшественици и следователно по-дълготраен ефект при лечение на хронични заболявания, което го прави предпочитан продукт пред другите от същата група. [32]

В продължение на повече от 20 години Адалимумаб се използва в световен мащаб при повече от 1 милион пациенти за **10 различни показания: ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит, болест на Крон при възрастни, болест на Крон при деца, улцерозен колит, плакетен псориазис, гноен хидраденит и увеит**. Счита се за едно от най-ефективните лечения за псориазис артрит дори ако пациентът няма генерализиран псориазис. [33]

След подкожна апликация на Адалимумаб в доза 40 mg, максималната серумна концентрация се достига в рамките на 131 ± 56 часа. Средната абсолютна бионаличност е 64%. Пропорционално повишаване на концентрацията на Адалимумаб в серума се постига при апликация веднъж седмично. Времето на полуживот на Адалимумаб е средно 14 дни. [33]

Дозата на Адалимумаб за лечение на псориазис при възрастни е 80 mg, приложени подкожно на седмица 0, последвани от 40 mg на седмица 1 и на всеки 2 седмици като поддържащо лечение.

Три големи рандомизирани контролирани клинични проучвания показват, че Адалимумаб е много ефективен при лечение на хроничен плакетен псориазис. [34,35] Ефектът е бърз, като значително подобрение се наблюдава до 2 седмици от началото на лечението [35], а максимален отговор – между 12-16 седмица. Отговорът е дозо-зависим, като 69% от пациентите постигат PASI 75 на 12-та седмица при доза 40 mg през седмица, докато 80% от тях постигат PASI 75 при доза 40 mg седмично. [35] Отчетено е и клинично значимо подобрение на качеството на живот. [36] Обикновено след спиране на лечението не се наблюдава рецидив на заболяването, но всяко прекъсване на лечението е свързано с риск от загуба на терапевтичен ефект при последващо лечение с Адалимумаб.

Съществуват данни за загуба на ефективността на Адалимумаб във времето в сравнение с по-новите агенти. [37] Наличен е тест за анти-лекарствени антитела срещу Адалимумаб, който може да бъде от полза при определяне на планове за лечение. Образуването на анти-лекарствени антитела се наблюдава при 8,4% от пациентите и е свързано с намаляване на ефективността на продукта. [34]

Възможен е повишен риск от туберкулоза и немеланомен рак на кожата при хора със светла кожа. Медикаментът все още се счита за един от най-добрите агенти от първа линия за лечение на псориазис артрит. [37]

Адалимумаб обикновено се понася добре. При проучване включващо >10 050 случая на пациенти лекувани с Адалимумаб, в <10% от случаите терапията е преустановена поради неблагоприятните събития. [38]

Най-честата нежелана реакция наблюдавана при лечение с Адалимумаб е **реакция на мястото на инжектиране**, която обикновено е лека до умерена и преходна. В плацебо-контролирани проучвания реакции на мястото на инжектиране са докладвани при 17%-20% от пациентите, лекувани с Адалимумаб (срещу 11%-14% от пациентите, получаващи плацебо). [34]

Други дерматологични нежелани реакции, съобщени при Адалимумаб лечение включват **кожни инфекции (най-честите сред дерматологичните прояви), екзема, лекарствени екзантеми, немеланомен кожен рак, васкулит и парадоксална проява на псориазис (или псориазисформни реакции)**. [39]

Парадоксална реакция по време на терапия с биологично средство представлява поя-

вата или екзацербацията на патологично състояние, което по принцип се повлиява от такъв клас медикаменти. [40] Това е добре илюстрирано от индуцирането на „де ново“ псориазис по време на анти-TNF- α терапия. Биологичният агент може също да влоши вече съществуващо състояние (например, псориазисът може да се влоши по време на терапия с анти-TNF- α агент). Парадоксалните реакции са редки и не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за развитие на биологичните агенти.

Парадоксални реакции са описани главно с анти-TNF- α агенти. Докладвани са редица случаи на индукция или екзацербация на псориазис при пациенти, третирани с TNF- α антагонисти по повод ревматологични заболявания или псориазис. [41,42] Други докладвани парадоксални реакции на фона на терапия с Адалимумаб са: **Hydradenitis suppurativa** [43]; ХУК; Болест на Крон [44]; Увеит [45]; Васкулит [46].

Механизмът на проява на тези парадоксални реакции все още не е напълно изяснен. Хипотезата за тяхната патогенеза сочи дисбаланс в цитокиновата среда. [47] Инхибирането на TNF- α води до до свръхекспресия на интерферон-алфа, което предизвиква активиране и миграция на Т-клетките. В допълнение, наскоро бе доказано, че TNF- α е ключов регулатор на трафика на неутрофили в лимфната система, така че неговата блокада може да доведе до парадоксално клетъчно поведение. [47]

Употребата на Адалимумаб се свързва с повишен **риск от инфекция на горните дихателни пътища** (17 срещу 13% за плацебо), синусит (11 срещу 9%), грип (7 срещу 6%) и инфекция на пикочните пътища (8 срещу 5%) [48].

Рискът от реактивиране на туберкулоза се свързва с употребата на TNF- α блокери. Общо 13 случая на туберкулоза, включително милиарна, лимфна, перитонеална и белодробна, са съобщени в клинични проучвания. Повечето от случаите са се проявили в рамките на първите 8 месеца след започване на терапията и може да отразяват рецидив на латентно заболяване [48].

Съществуват данни в литературата и за проява на **дълбоки гъбични инфекции; хистоплазмоза и кокцидиомикоза; септичен артрит, протези и следоперативни инфекции, еризипел, целулит, дивертикулит и пиелонефрит на фона на терапия с Адалимумаб** [48].

Други проблеми, свързани с безопасността на TNF-блокери, включително Адалимумаб, са представени от **нова поява или обостряне на застойна сърдечна недостатъчност**. Около 44 от 10 006 пациенти на терапия с Адалимумаб по повод ревматоиден артрит съобщават за анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, 7% от които съобщават за нежелани събития свързани със сърдечна недостатъчност. [49]

Също така, влошаване или инициране на **демиелинизиращи състояния**, особено множествена склероза, са докладвани на фона на терапия с Адалимумаб. [50]

Установено е, че анти-TNF терапиите са свързани с **индуциране на лупус еритематозус или лупус-подобен синдром**, който е клинично различен както от класическия лекарствено индуциран лупус, така и от идиопатичен лупус. [51] Постмаркетинговото наблюдение на три TNF инхибитора показва честота на лекарствено индуциран лупус в диапазона 0,19%-0,22% с Инфликсимаб, 0,18 с Етанерцепт и 0,10 с лечение с Адалимумаб. [51]

Връзката на TNF- α блокери с развитието на рак, по-специално лимфом, все още се дефинира. **До момента не е установена връзка с развитието на солидни тумори вследствие на терапия с Адалимумаб.** Пациентите с псориазис и ревматоиден артрит имат 2-3 пъти повишен риск за развитие на лимфом. [52,53] Съществуват изолирани доклади, свързващи развитие на лимфом на фона на терапия с Адалимумаб. [54]

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Certolizumab е моновалентен, хуманизиран фрагмент на Fab антители, конюгиран с полиетилен гликол (PEG), който инхибира TNF-алфа по дозозависим начин. Не съдържа фрагментно кристализационен (Fc) участък, който нормално присъства в пълното антители, в резултат на което не се свързва комплементно и не води до антигенозависима клетъчно-медирана цитотоксичност *in vitro*. [55] Има 6 показания: болест на Крон, ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит и умерен до тежък плакетен псориазис.

Certolizumab pegol показва бързо и трайно намаляване на активността на псориазиса и подобряване на качеството на живот на пациентите в основните проучвания CIMPASI-1, CIMPASI-2 и CIMPACT [55,56,57] с благоприятни

ятен профил на безопасност. [58,59,57] Поради молекулата си (без Fc фрагмент), Certolizumab pegol няма или има минимално преминаване от майката към бебето през плацентата и в кърмата и е **единственият биологичен агент с фармакокинетични клинични данни, позволяващи употребата му по време на бременност и кърмене при хронични възпалителни заболявания**. [60] Конюгирането на фрагмента Fab с две молекули полиетилен гликол (PEG) се свързва с увеличен полуживот и намалена антигенност, имуногенност и токсичност. [61] Certolizumab pegol показва по-бързо проникване в тъканите, по-високи нива и по-голяма устойчивост във възпаленият тъкан в сравнение с адалимумаб и инфликсимаб. [62,63]

След подкожно приложение пикови плазмени концентрации на Цертолизумаб пегол се достигат между 54 и 171 часа след инжектирането. Цертолизумаб пегол има бионаличност от порядъка на 80% (от 76% до 88%) след подкожно приложение, в сравнение с интравенозното приложение. [59]

Дозата на Цертолизумаб пегол е 400 mg приложени подкожно на всеки 2 седмици за пациенти над 90 kg, без да се изисква натоварваща доза. За пациенти, които тежат под 90 kg, натоварващата доза е 400 mg на седмици 0,2 и 4 и след това 200 mg приложени подкожно на всеки 2 седмици. По подобие на другите анти-TNF агенти, той е признат като едно от лечението от първа линия на псориатичен артрит. Ефикасността му при лечение на псориатичен артрит се поддържа в продължение на 4 години при пациенти както с така и без предшестваща анти-TNF терапия. [64] В проучвания фаза III 81,6% от пациентите на Цертолизумаб пегол са успели да постигнат PASI 75 до 16-та седмица, което го прави по-висок ефикасен в сравнение с други TNF-алфа инхибитори. [65] Едно от основните предимства на това лекарство е употребата му при бременни или кърмещи пациенти. Ефектите на Цертолизумаб пегол са изследвани по време на бременност и е установено, че има минимален трансфер през плацентата и в кърмата в две различни фармакокинетични проучвания. [60,66]

Certolizumab pegol обикновено се понася добре и има управляем, добре установен профил на безопасност въз основа на обширния клиничен опит при пациенти с други инфламаторни заболявания (напр. ревматоиден артрит, аксиален спондилоартрит, псориатичен артрит) [67,59].

Често съобщавани нежелани реакции, свързани с Цертолизумаб пегол (честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$) въз основа на клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение включват бактериални и вирусни инфекции, главоболие, сензорни аномалии, гадене, еозинофилни нарушения, левкопения, хипертония, хепатит, пирексия, болка (всякаква локализация), астения, пруритус (всяко място) и реакции на мястото на инжектиране. [68]

Въз основа на данни от 1 112 пациенти с умерен до тежък псориазис, участващ в изпитвания до 18 месеца, профилите за безопасност в групите с Certolizumab pegol 200 mg и от 400 mg като цяло са съизмерими. [68] **Най-честите нежелани реакции** докладвани по време на първоначалния период на лечение са **инфекции и инфестации и реакции на мястото на инжектиране**. Сериозни нежелани реакции са докладвани при 3,5% от пациентите. 1,5% от пациентите на Certolizumab pegol са преустановили лечението поради проява на нежелана лекарствена реакция. [68]

Certolizumab pegol е противопоказан при пациенти с активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис или опортюнистични инфекции. Повечето чести инфекции, докладвани по време на изпитвания за плакетен псориазис са тези на горни дихателни пътища и вирусни инфекции. Въз основа на сборни 144-седмични данни от фаза III изпитвания е докладван един случай на туберкулоза в групите на Certolizumab pegol. [69]

Неоплазмите са нечести нежелани реакции (честота $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) при лечение с Цертолизумаб пегол. Данни от фаза II и III проучвания при псориазис, честотата на всички злокачествени заболявания е 0,68. [69]

Certolizumab pegol е противопоказан при пациенти с умерена до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV), с препоръчва за повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Въз основа на сборни 144-седмични данни от фаза III проучвания при плакетен псориазис, девет пациенти (0,9%), получаващи Цертолизумаб пегол съобщават за развитие на сърдечно съдово заболяване. [69]

Употребата на TNF- α антагонисти е свързана с редки случаи на нова поява или обостряне на демиелинизиращо заболяване и ползите и рисковете от лечението с Цертолизумаб пегол трябва внимателно да се обмислят при пациен-

тите с предшестващо или скорошно начало на демиелинизиращи разстройства. **Съобщени са два случая на множествена склероза при реципиенти на Цертолизумаб пегол с плакатен псориазис.** [68]

Инфликсимаб (Remicade®)

Инфликсимаб е химерно (75% човешки и 25% миши) имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално анти тяло, което се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни TNF-алфа молекули. [70] Одобрено е при възрастни за лечение на псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. Също така е одобрен за лечение на болестта на Крон и улцерозен колит както при възрастни, така и при деца. Медикаментът се прилага интравенозно, което обяснява рядкото му използване както в България така и в други страни.

Infliximab може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- α , мономери и тримери, като се спекулира, че може да свързва дори и рецепторно-свързания TNF- α . Наличието на миши ДНК последователности обаче обуславя високата му имуногенност. [70,71]

Infliximab се прилага като краткотрайни интравенозни инфузии за период от около 2 часа и обща доза на инфузията 5 mg/kg. Според протокола за лечение на плакатен тип псориазис инфузиите се извършват на седмица 0, 2 и 6 (индукционна фаза) и след това на всеки 8 седмици (поддържащо лечение). Времето на полуживот на Infliximab е около 8,5-9 дни, но в зависимост от дозата и продължителността на лечение той може да се открива в серума до 28 седмици. [72]

Данните от три големи рандомизирани клинични проучвания [73,74,75] показват, че лечението с Infliximab при пациенти с хроничен плакатен псориазис е много ефективно. Ефектът е бърз, с наличие на значително подобрение още през първите две седмици от лечението, като приблизително 80% от пациентите постигат PASI 75 към 10-та седмица и този резултат се запазва до една година от началото на лечението.

Загубата на терапевтична ефективност може да се дължи на образуването на антитела. **Установено е, че при пациенти, лекувани с Infliximab, честотата на поява на антитела срещу Infliximab варира между 8 и 61%.** [76,77] Вероятността за образуване на антитела

срещу Infliximab е по-малка при продължително лечение в сравнение с прекъснатите схеми, при които Infliximab се включва при нужда. [78]

Сериозните нежелани реакции свързани с терапията с инфликсимаб включват: развитие на вирусни, гъбични или бактериални инфекциозни заболявания като туберкулоза, листериоза, сепсис, опортюнистични инфекции; реактивиране на вируса на хепатит В; хепатобилиарни нарушения (например влошаване на хепатит С, холецистит и холелитиаза и неинфекциозен хепатит); алергични /свързани с инфузията реакции (например анафилаксия); злокачествени заболявания (например лимфом, немеланомен рак на кожата); образуване на автоантитела (например лупус-подобен синдром); хематологични реакции (например панцитопения, апластична анемия); неврологични разстройства (например оптичен неврит, гърчове, демиелинизиращи разстройства като множествена склероза); и влошаване на застойна сърдечна недостатъчност. [79]

Реакции на мястото на инжектиране или на инфузията възникват при всички инхибитори на TNF – но тъй като Инфликсимаб е химерно анти тяло, е възможна анафилаксия. **Анафилактичните реакции** са нечести при пациенти, получаващи Инфликсимаб. [79] В клинични изпитвания честотата на инфузионните реакции е 4% за Инфликсимаб в сравнение с 1,6% за плацебо. [80] По-голямата част от реакциите на мястото на инфузия са били леки до умерени (например гадене, главоболие, изпотяване, зачервяване). Честотата на сериозните инфузионни реакции е 0,2% за Инфликсимаб и нула за плацебо. [7] Може също да възникне имуногенност (честота от 9 до 17%). [81]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактът, че биологичните агенти взаимодействат със специфичен цитокин (като TNF- α , IL-17 или IL-23) по целенасочен начин, революционизира лечението на псориазис в сравнение с ерата на по-обща имуносупресия и потенциално сериозни странични ефекти, отразени от традиционните перорални лекарства. Насочената имуномодулация потенциално води до по-голяма ефикасност, както и крие риск от по-малко странични ефекти. В наши дни има над десет одобрени биологични агенти за псориазис, като редица други са в клинични изпитвания. [5]

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Schellekens, H., Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol*, 2008; 21(4): 497-502.
2. Giezen, T.J., et al., Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *Jama*, 2008; 300(16): 1887-1896.
3. Leader, B., Q.J. Baca, and D.E. Golan, Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7(1): 21-39.
4. Castelli, M.S., P. McGonigle, and P.J. Hornby, The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*, 2019; 7(6): e00535.
5. Brownstone, N. J. Koo, Introduction to Biologic Therapy for Psoriasis. 2022. 1-8.
6. Доц. д-р М. Кадурина, д.м., Биологична терапия при псориазис вулгарис - терапевтични, хистологични и имунохистохимични аспекти. 2012.
7. Weingarten, M. and M. Lebwohl, TNF-Alpha Class of Biologic Agents in Psoriatic Disease. In *Biologic Therapy for Psoriasis: Cutting Edge Treatment Principles*, N. Brownstone, T. Bhutani, and W. Liao. 2022; Springer International Publishing: 25-32.
8. Gottlieb, A.B., et al., A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. *Arch Dermatol*, 2003; 139(12): 1627-1632.
9. Tan, J., Mechanisms of Action of Etanercept in Psoriasis. *Invest dermatol. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. European Society for Dermatological Research*, 2007; 12: 38-45.
10. Papp, K.A., et al., A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*, 2005; 152(6): 1304-1312.
11. Tying, S. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 2006; 367(9504):29-35.
12. Leonardi, C.L., Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*, 2003; 349(21):2014-2022.
13. Tan, C.S., I.J. Koralnik, Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*, 2010; 9(4): 425-437.
14. Aslam, N. FDA Approved Biologics: Can Etanercept and Ustekinumab be Considered a First-Line Systemic Therapy for Pediatric/Adolescents in Moderate to Severe Psoriasis? A Systematic Review. *Cureus*, 2020; 12(8): e9812.
15. Goffe, B., J.C. Cather, Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49(2 Suppl): 105-111.
16. Tobin, A.M. and B. Kirby, TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Bio-Drugs*, 2005; 19(1): 47-57.
17. Pariser, D.M. Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67(2):245-256.
18. Galvão, V.R., M.C. Castells. Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015; 3(2): 175-185.
19. Campanati, A. Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019; 15(11): 913-925.
20. Tubach, F., Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*, 2009; 60(7): 1884-1894.
21. Strangfeld, A., et al., Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*, 2009; 301(7): 737-744.
22. Loomba, R. and T.J. Liang, Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 2017; 152(6):1297-1309.
23. Chen, Y., Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol*, 2016; 35(1): 1-18.
24. Kimball, A.B. OBSERVE-5 interim analysis: an observational postmarketing safety registry of etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68(5): 756-764.
25. Gottlieb, A., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58(5): 851-864.
26. Papp, K.A., The safety of etanercept for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*, 2007; 3(2): 245-258.
27. Watts, R.A., Musculoskeletal and systemic reactions to biological therapeutic agents. *Curr Opin Rheumatol*, 2000; 12(1):49-52.
28. Bardazzi, F., Autoantibodies in psoriatic patients treated with anti-TNF- α therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014; 12(5): 401-406.
29. Korzenik, J. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF α agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019; 50(3):289-294.
30. Becker, H. Etanercept tolerance in a patient with previous infliximab-induced hepatitis. *Clin Rheumatol*, 2008; 27(12):1597-1598.
31. Rösner, S. Drug-induced liver injury with an autoimmune phenotype following anti-TNF Therapy - presentation of cases and review of literature. *Z Gastroenterol*, 2014; 52(1): 58-63.

32. Burmester, G.R. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv in Ther*, 2020; 37(1): 364-380.
33. Burness, C.B., K. McKeage, Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs*, 2015; 75(18): 2119-2130.
34. Menter, A., Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58(1): 106-115.
35. Gordon, K.B. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55(4): 598-606.
36. Shikier, R. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat*, 2007; 18(1): 25-31.
37. Brownstone, N.D. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics*, 2021; 15: 39-51.
38. Schiff, M.H. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(7): 889-894.
39. Aslanidis, S. Tumor necrosis factor- α antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol*, 2008; 27(3): 377-380.
40. Viguier, M. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- α treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009; 5(4): 421-431.
41. Wollina, U. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9(1): 1-14.
42. Collamer, A.N. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*, 2008; 59(7): 996-1001.
43. Faivre, C. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74(6): 1153-1159.
44. Toussiot, É. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*, 2012; 79(5): 457-463.
45. Ramos-Casals, M. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2007; 86(4): 242-251.
46. Sokumbi, O. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc*, 2012; 87(8): 739-745.
47. Toussiot, É; F. Aubin. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*, 2016; 2(2): e000239.
48. Scheinfeld, N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4(4): 637-641.
49. Wolfe, F., K. Michaud. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*, 2004; 116(5): 305-311.
50. Barešić, M. Demyelinating disease (multiple sclerosis) in a patient with psoriatic arthritis treated with adalimumab: a case-based review. *Rheum Intern*, 2021; 41(12): 2233-2239.
51. Perez-Alvarez, R., M. Pérez-de-Lis, M. Ramos-Casals. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 2013; 25(1): 56-64.
52. Gelfand, J.M. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*, 2003; 139(11): 1425-1429.
53. Ekström, K. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum*, 2003; 48(4): 963-970.
54. Ziakas, P. Lymphoma development in a patient receiving anti-TNF therapy. *Haematologica*, 2003; 88: ECR25.
55. Gordon, K.B. Long-term efficacy of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: 3-year results from two randomized phase III trials (CIMPA-SI-1 and CIMPASI-2). *Br J Dermatol*, 2021. 184(4): 652-662.
56. Lebwohl, M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79(2): 266-276.
57. Blauvelt, A. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33(3): 546-552.
58. Blauvelt, A. Long-term safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled analysis over 3 years from three phase III, randomized, placebo-controlled studies. *Br J Dermatol*, 2021; 184(4): 640-651.
59. Curtis, J.R. Long-term safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease: a pooled analysis of 11 317 patients across clinical trials. *RMD Open*, 2019; 5(1): e000942.
60. Clowse, M.E. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2017. 76(11): 1890-1896.
61. Pasut, G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs*, 2014; (28 Suppl 1): 15-23.
62. Palframan, R. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab

- umab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods*, 2009; 348(1-2): 36-41.
63. Carron, P. Scintigraphic detection of TNF-driven inflammation by radiolabelled certolizumab pegol in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *RMD Open*, 2016; 2(1):e000265.
64. Van der Heijde, D. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open*, 2018; 4(1):e000582.
65. Gottlieb, A.B. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*, 2018; 79(2): 302-314.
66. Mariette, X. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2018; 77(2): 228-233.
67. Bykerk, V.P. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74(1): 96-103.
68. Lee, A., L.J. Scott. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs*, 2020; 34(2): 235-244.
69. Blauvelt, A. Long-Term Safety of Certolizumab Pegol in Plaque Psoriasis: Pooled Analysis over 3 Years from Three Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Studies. *Brit J Dermatol*, 2020; 184.
70. Gottlieb, A.B. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48(1): 68-75.
71. Scallon, B.J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*, 1995; 7(3): 251-259.
72. Pathirana, D. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.
73. Chaudhari, U. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2001; 357(9271): 1842-1847.
74. Gottlieb, A.B. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51(4):534-542.
75. Reich, K. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005; 366(9494): 1367-1374.
76. Baert, F. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348(7): 601-608.
77. Hanauer, S.B. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 2002; 359(9317): 1541-1549.
78. Menter, A. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56(1): 31.e1-15.
79. Smolen, J.S; P. Emery. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Research & Therapy*, 2011; 13(1): p. 2.
80. Westhovens, R. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(4):1075-1086.
81. Khanna, D., M. McMahon, D.E. Furst. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*, 2004; 27(5): 307-324.

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И КОЖАТА

Веселина Г. Михайлова*, Теодора С. Ханджиева-Дърленска*, Развигор Б. Дърленски*****

**Катедра Фармакология и Токсикология, Медицински Факултет, Медицински Университет София*

***Отделение Дерматология и Венерология, Аджибадем Сити Клиник, Токуда Болница, София*

****Секция по дерматовенерология, Медицински Факултет, Тракийски Университет, Стара Загора*
darlenski@gmail.com

OBESITY AND THE SKIN

Vesselina G. Mihaylova*, Teodora S. Handjieva-Darlenska*, Razvigor B. Darlenski*****

** Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia*

***Department of dermatology and venerology Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital, Sofia*

**** Department of dermatology and venereology, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora*
darlenski@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Затлъстяването е мулти-системно заболяване, което засяга целият човешки организъм. Кожата не е изключение от това правило. Кожните промени при пациенти със затлъстяване са широко изследвани, що се отнася до механично триене, кожни инфекции и кожни хипертрофични състояния, като акантозис нигриканс и фиброми (кожни висулки). Почти 60-70% от пациентите със затлъстяване демонстрират разнообразни кожни изменения. Тук обсъждаме собствения си опит и правим преглед на комплексните кожни промени при затлъстяване. Метаболитния синдром и затлъстяването са тясно свързани с епидемиологичното разпространение и участват в патогенезата на хронични възпалителни кожни заболявания, като псориазис, атопичен дерматит и кожни злокачествени новообразувания. Тук коментираме ролята на хранителните интервенции при тези пациенти, тъй като е доказано, че нискокалорийната диета и загубата на тегло са свързани с подобряване на възпалителните кожни заболявания. Предлагаме актуален преглед на връзката между затлъстяването и кожата, което е от практическо значение за всеки клиницист, работещ в тази област.

Ключови думи: акне, лichen планус, псориазис, меланом, лекарства против затлъстяване, наднормено тегло, бариатрична хирургия

SUMMARY

Obesity is a multi-system disease that affects the entire human body. The skin is no exception to this rule. Skin changes in obese patients have been extensively studied regarding mechanical friction, skin infections, and skin hypertrophic conditions such as acanthosis nigricans and fibromas (skin pendulums). Almost 60-70% of obese patients demonstrate a variety of skin changes. Here we discuss our experience and review the complex skin changes in obesity. Metabolic syndrome and obesity are closely related to the epidemiological prevalence and are involved in the pathogenesis of chronic inflammatory skin diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, and cutaneous malignancies. Here we comment on the role of dietary interventions in these patients, as low-calorie diet and weight loss have been shown to improve inflammatory skin diseases. We provide an up-to-date review of the relationship between obesity and the skin, which is relevant to any clinician working in this area.

Keywords: acne, lichen planus, psoriasis, melanoma, anti-obesity drugs, obesity, bariatric surgery

ВЪВЕДЕНИЕ

Кожата позната като най-големия орган, изпълнява множество защитни функции и допринася за хомеостазата на организма на бо-зайниците. Физиологията и патологията на кожата се влияят от взаимодействието на хормони, имунни сигнални молекули и растежни

фактори. Следователно хомеостазата на кожата отразява вътрешното състояние на организма [1,2]. Векове наред кожата се е приемала за „огледало“, в което се отразява вътрешното здравословно състояние. Класически примери за кожни промени при системни заболявания включват паранеопластични кожни синдроми, нарушения на натрупването (напр. болест на Фабри) и генетично унаследени състояния с кожно засягане [3].

През последните десетилетия концепцията за затлъстяването, приемано преди като изолирано състояние, се разви и сега се разглежда като системно заболяване със засягане на множество органи и системи [4]. Съобщава се за множество съпътстващи заболявания извън сърдечно-съдовата система, напр. неалкохолна чернодробна стеатоза, автоимунни заболявания, астма, атопичен дерматит и хронични възпалителни състояния като псориазис, ревматоиден артрит и рак [5].

Кожните промени при затлъстяване са оценени, като почти 50% от пациентите със затлъстяване и наднормено тегло демонстрират съпътстващи кожни заболявания във връзка с метаболитните разстройства [6]. От друга страна множество кожни заболявания, като псориазис, атопичен дерматит (АД) и меланом, се влияят от коморбидното затлъстяване. Като се има предвид нарастващото пандемично разпространение на затлъстяването от една страна и достъпността на кожата за изследване от друга страна, кожните промени при затлъстяване трябва да бъдат добре познати от клиницистите [7].

Целта на тази статия е да обобщи съвременните познания за връзката между затлъстяването и кожата. Ние описваме физиологичните промени на кожата при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло, както и специфични кожни прояви на затлъстяването. Представен е преглед на повлияването на хроничните кожни заболявания от коморбидно затлъстяване, заедно с нежеланите кожни реакции към лекарства за лечение на затлъстяване.

ПРОМЕНИ В АНАТОМИЯТА И ФИЗИОЛОГИЯТА НА КОЖАТА ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И НАДНОРМЕННО ТЕГЛО

Кожата на пациентите със затлъстяване се характеризира с увеличена подкожна мазнина, по-големи кожни гънки и по-голяма неравност

на повърхността [8,9,10]. Ранни проучвания върху животни – при затлъстели мишки с хипергликемия, разкриват увеличена кожна повърхност, аномалии на колагена, свързани с изобието от редуцируеми кръстосани връзки, и гликиран лизин определящ намалената механична устойчивост на кожата [11]. При затлъстели жени се наблюдава намалена експресия на определени видове серамиди (структурни компоненти на епидермалните липиди). Това може да има клинично значение за развитието на стрии (*striae distensae*) и нарушено зарастване на рани при затлъстяване.

Данните за пропускливостта на бариерната функция на кожата, измерена чрез оценката на трансепидермална загуба на вода (ТЕВЗ), са противоречиви. Въпреки че повишена базална ТЕВЗ е разкрита при възрастни [12] и деца [13], което предполага повишена пропускливост на кожната бариера, при някои пациенти могат да се наблюдават обратни стойности. Това може да се дължи на несъответствия в изследването, свързани с аклиматизацията на субектите преди измерване и използването на устройство със затворена камера. Отбелязана е по-ниска ТЕВЗ при пациенти с наднормено тегло и ниска степен на затлъстяване в сравнение със слаби и прекомерно затлъстели индивиди [14]. Авторите обясняват тези несъответствия като механизъм за адаптация на пропускливостта на водната бариера към наддаването на тегло.

Сухотата на кожата е сериозна физиологична характеристика на кожата на пациенти със затлъстяване, което е потвърдено от неинвазивни измервания на електрическата проводимост на кожата [15]. Обективните промени корелират добре със самовъзприемането на кожната ксероза.

Еритемът е увеличен при пациенти със затлъстяване във връзка с увеличения кръвен поток на кожата. Въпреки това, няколко проучвания противоречат на тези данни, като изтъкват, че еритемът се дължи на намалена кожна микроциркулация и неадекватна съдова реактивност на кожните капиляри, които са били максимално ангажирани в началото [16,17]. Това, заедно с намаления лимфен дренаж на кожата при затлъстяване може да обясни затрудненото зарастване на рани и развитието на стазисни състояния и лимфедем.

СПЕЦИФИЧНО ЗАСЯГАНЕ НА КОЖАТА ПРИ ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

Затлъстяването и наднорменото тегло са свързани със специфични кожни промени. Връзката между моногенните синдроми на затлъстяване, като Prader-Willy, McCune-Albright и синдромите на чупливата X, и кожната патология, е извън обхвата на този преглед. Затова читателите се насочват към работата на Millington за по-подробна информация [17]. С дедуктивни цели предлагаме следната класификация на специфични кожни промени, свързани със затлъстяването.

Механични усложнения

Анализът на 156 пациенти със затлъстяване разкри плантарната хиперкератоза, подобна на подкова, като най-типичната кожна стигма в тази популация [19]. Тази реакция, заедно със спадането на плантарния свод, е защитен механизъм на кожата срещу механичното триене и повишеното гравитационно натоварване на петите.

Лечението на това състояние изисква локални кератолитични средства (най-често на базата на урея или салицилова киселина).

Striae cutis distensae, известни също като „стрии“, са резултат от механичното разтягане и разкъсване на дермалните еластични влакна. Те представляват надлъжни атрофични следи най-често по гърдите, корема, бедрата и задните части [20]. Докато новопоявилите се лезии са еритематозни, с времето те стават перлени и атрофични. Такива промени могат да бъдат проява на синдрома на Къшинг и повишени нива на кортизол. Следователно, пациентите със стрии трябва да потърсят медицински преглед. Въпреки множеството методи за лечение предлагани от естетичните дерматолози, понастоящем няма ефективно лечение за това състояние.

Кожни промени, дължащи се на хиперинсулинемия и инсулинова резистентност

Доказано е, че инсулиновата резистентност е често срещана находка при пациенти със затлъстяване [21], предизвиква специфични кожни промени. Acanthosis nigricans, която се проявява с кадифени пигментирани и верукозни плаки по кожните гънки (шията, аксилите, ингвиналната и субмамарната гънка), е ре-

зултат от стимулиране на пролиферацията на дермални фибробласти и епидермалните кератиноцити от инсулин и инсулино-подобен растежен фактор 1 (IGFR1), [22]. Това състояние трябва да се разграничава от задължителния паранеопластичен акантозис нигриканс [23]. Намалването на теглото, локалните ретиноиди, кератолитичните средства и препарати, насочени срещу инсулинова резистентност, са показали, че са ефективни при лечението на това състояние [24].

Fibroma pendulum (кожни висулки, акрохордони) представляват педункулирани папули с цвета на кожата, най-често засягащи местата на склонност на кожата към акантозис нигриканс, а именно кожните гънки [25]. Броят и разпределението на кожните фиброми е свързан със степента на хиперинсулинемия [26]. Лечението на фиброми изисква хирургично изрязване и е обект на третиране от естетичната медицина.

Keratosis pilaris е широко разпространено състояние, което се свързва с повишен Индекс на Телесна Маса (ИТМ) [27]. То се характеризира с малки хиперкератотични фоликуларни папули по латералната страна на мишниците, задните части, бедрата и бузите. Локални емолиенти, кератолитични средства и ретиноиди могат да бъдат полезни при лечението на кератозис пиларис [28].

Кожни състояния в резултат на хиперандрогенизъм

Хиперандрогенизмът, произтичащ от производството на андрогени от мастната тъкан или от яйчниците, е свързан с вирилизъм, проявяващ се с хирзутизъм (най-често по лицето), акне, андрогенна алопеция, себорея и няколко синдрома като: HAIR-AN: хиперандрогенизъм, инсулинова резистентност, acanthosis nigricans и SANA (seborrhea, acne, hirsutism, alopecia) [29]. Антиандрогенната хормонална терапия е лечение на избор при тези състояния.

Кожни инфекции

Усложненията при кожни инфекции са свързани със затлъстяване и наднормено тегло. Типични са стафилококовата и стрептококовата инфекция на кожата и нейните придатъци [30,31]. Интертриго, често срещана инфекция в кожните гънки (ингвинална, аксиларна, субма-

марна), свързана със затлъстяването, се дължи на повишеното триене, оклузия и мацерация в тези места и най-често се свързва със свръхрастеж на Кандида или Грам положителни бактерии [32]. Тя не трябва да се бърка с еритразма – коринебактериална инфекция на кожните гънки, която също се наблюдава при затлъстяване.

Онихомикозата, причинена от различни видове дерматофити, често се наблюдава при пациенти със затлъстяване. Особено е, че пациентите с това заболяване, проявяват резистентност към терапията. Тази резистентност е още по-типична при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло [33].

Кожни промени поради хронична венозна недостатъчност

Повишеното интраабдоминално налягане при пациенти със затлъстяване води до хронична венозна недостатъчност (ХВН), която се проявява като варици, оток на долните крайници, язви на краката и лимфедем [34]. Ние сме наблюдавали рядък случай на елефантиазис nostra веррукоза, която е резултат от ХВН и вторичен лимфедем на долните крайници, характеризиращ се с епидермална папиломатоза.

ХРОНИЧНИ КОЖНИ СЪСТОЯНИЯ, ПОВЛИЯНИ ОТ КОМОРБИДНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

През последните десетилетия ролята на затлъстяването при хронични кожни заболявания като псориазис, гноен хидраденит (ХС) и atopичен дерматит беше преоценена. Далеч от чисто механичната връзка, общи патофизиологични механизми са разкрити между хроничните възпалителни кожни заболявания и затлъстяването [35].

Псориазис

Псориазисът се разглежда като хронично системно възпалително заболяване, което споделя общи провъзпалителни механизми със затлъстяването, включително Th1 секретирани цитокини [интерферон- γ , интерлевкин (IL)-2, IL-12 и тумор некрозис фактор (TNF)- α] [36]. Съвсем наскоро се откри, че семейството на адипокините участва в предизвиканото от затлъстяването възпаление при псориазис

[37]. Затлъстяването е независим рисков фактор, свързан с тежестта на псориазиса и отговора към системната терапия (напр. метотрексат, циклоспорин, апремиласт и биологични агенти) [38,39,40]. Не на последно място диетичните интервенции и загубата на тегло подобряват хода на заболяването и тежестта на коморбидния псориазис [41,42].

Гноен Хидраденит

Hidradenitis suppurativa (ХС), ангажира кожните гънки и се характеризира с хронични възпалителни възли, кисти и абсцеси, преминаващи с образуване на белег. Затлъстяването е рисков фактор за ХС както при деца, така и при възрастни [43,44]. Загубата на тегло е свързана с подобряване на заболяването [45], докато бариатричната хирургия е показала, че влошава или предизвиква "де ново" тази патология [46]. Проучване разкрива, че западната диета, богатата на храни с висок гликемичен индекс и мазнини, влошава хода на ХС, докато богатите на плодове и зеленчуци диети облекчават симптомите на ХС. Все пак са необходими проспективни кохортни проучвания, за да се оцени ефектът от диетата върху прогнозата на заболяването.

Атопичен дерматит

Връзката между атопията и затлъстяването е разкрита и преразгледана от няколко проучвания [47]. Тежестта на атопичния дерматит (АД) корелира добре с ИТМ [48]. В допълнение, децата, чиито майки са имали затлъстяване и наднормено тегло преди бременността, са имали по-висок риск от развитие на АД в ранна детска възраст [49]. Логична връзка между повишената честота и коморбидното представяне на АД и затлъстяването е субклиничното системно възпаление с повишаване на ИТМ, както и имуномодулиращите свойства на адипокини като лептин, резистин и грелин [50,51]. Намаляването на теглото води до по-добри резултати от лечението на АД.

Меланом

Повишеният ИТМ е разкрит като рисков фактор за кожния меланом. Връзката обаче не е толкова силна, колкото при други злокачествени заболявания [52,53]. За разлика от тях, при меланом дори се открива „парадоксът на затлъстяването“ [52]. Модулиране на микро-

биома на червата чрез диета може да бъде обяснението и вероятно връзката между затлъстяването и меланома [54]. Все още остават да бъдат изяснени молекулярните механизми на това взаимодействие.

Разни

Акне вулгарис е често срещано заболяване с нарастващо разпространение. Има известна връзка между затлъстяването, инсулиновата резистентност и променената чувствителност на периферните рецептори в кожата към половите хормони [55,56]. Високият гликемичен индекс и западната диета са свързани с влошаване на акнето [57].

Лихен планус асоциира с абдоминално затлъстяване и други характеристики на метаболичния синдром [58].

Системният лупус еритематозус, като аутоимунно заболяване, се влошава с повишаването на ИТМ. Освен това е доказано, че физическата активност редуцира провъзпалителния ефект на по-голямата телесна маса [59]. Връзката между затлъстяването и аутоимунният процес е разкрита при мишки. Следователно диетата с ниско съдържание на фибри може да бъде крайъгълният камък в сложните взаимодействия на болестта [60].

НЕЖЕЛАНИ КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ

Пандемичното разпространение на затлъстяването доведе до разработването на множество лекарства и медицински интервенции за неговото лечение. Съобщава се, че Orlistat предизвиква левкоцитокластичен васкулит [61,62] и лихеноиден кожен обрив [63,64]. Dextfenfluramine и fentermine са свързани с развитието на обрив (2%), алопеция, изпотяване, уртикария и пруритус [65]. Sibutramine може да провокира обрив (3,8%), изпотяване (2,5%), херпес симплекс (1,3%), акне (1,0%) и макар и рядко, булозни лекарствени ерупции [66]. Нови вещества, като Liraglutide, предизвикват реакции на мястото на инжектиране като еритем, пруритус и обрив. Понастоящем са докладвани и случаи на 4-ти тип, късна алергична реакция на мястото на интра-дермалната апликация, последвана от адекватна дерматологична те-

рапия и индукция на толеранс, позволил продължаващото лечение с Liraglutide [67]. Единичен доклад също разкрива везикулопузлуозна дерматоза причинена от този агент [68,69]. Освен реакциите на мястото на инжектиране, се предполага, че Semaglutide причинява косопад. Това обаче не е потвърдено от други проучвания [69,70]. Насочваме читателя към предишен труд на нашия екип, разкриващ нежелани кожни реакции към metformin, често използван не по предписание за лечение на затлъстяване [71]. Рядко са документирани реакции към хранителни добавки против затлъстяване, както в случая с лихен планус пемфигоидес [72].

Бариатричната хирургия предизвиква специфични кожни прояви, които могат да бъдат разделени на: (1) заболявания, дължащи се на метаболитни и хранителни разстройства и (2) такива, произтичащи от структурни кожни промени след значително намаляване на теглото [73]. Най-специфичните неблагоприятни кожни реакции към тази интервенция включват: свързана с червата дерматоза и синдром на артрит, обрив от еритемни макули с неутрофилен инфилтрат, несърбящ папулозен обрив с отлагане на IgG и C3 и еритема нодозум [73,74]. Освен това е описана нова подгрупа на ХС, свързана с малабсорбция и дефицит на микро-нутриенти [75]. Дефицитът на цинк в резултат на малабсорбция при бариатрична хирургия е свързан с развитието на рядкото състояние, известно като erythema necrolyticum migrans [76].

Въпреки клиничното подобрене на акантозис нигриканс, развитието на алопеция е описано във връзка с малабсорбция, в кохортата след бариатрична хирургия [77]. При постбариатрична абдоминопластика е доказано, че забавеното заздравяване на рани, кожните инфекции и некрозата на пъпа са значително свързани с определени фактори като начален ИТМ, диабет тип 2, тютюнопушене, както и количеството и времето на абдоминопластиката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразието от съпътстващи кожни заболявания при затлъстяването е богато и тяхното разбиране е от значение както за дерматолозите, така и за лекарите, участващи в лечението на затлъстяването. Най-честите специфични стигми на затлъстяването върху кожата включват „подобната на подкова“ плантарна хиперкератоза, кожни фиброми (fibroma pendulum)

и акантозис нигриканс, като последната е специфична за инсулиновата резистентност при затлъстяване. Следователно, тези признаци се считат за подходящи за скрининг, при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло.

От друга страна, връзката между някои хронични кожни заболявания и затлъстяването е обект на все по-голям интерес. Следователно, пациенти с хронични възпалителни кожни заболявания като псориазис, АД, гноен хидраденит и системен лупус еритематозус трябва да бъдат наблюдавани за затлъстяване, с основна цел превенция на затлъстяването и загуба на тегло. Доказателствата сочат, че загубата на тегло може да подобри хода и тежестта на хроничните кожни съпътстващи заболявания като АД и псориазис [48,77]. В литературата липсва връзката между специфичните типове пациенти със затлъстяване (напр. патологично затлъстяване, абдоминално затлъстяване) и конкретни кожни заболявания. Остава отворен въпросът дали има праг на загубата на тегло, който да води до подобряване на кожните лезии.

Профилът на безопасност на лекарствата и процедурите против затлъстяване по отношение на кожата и нейните придатъци е обогатен с множество докладвани случаи, а реалните постмаркетингови данни ще разширят нашето разбиране за разнообразната природа на затлъстяването.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Sampaio AL, Bressan AL, Vasconcelos BN et al. Skin manifestations associated with systemic diseases – part I. *An Bras Dermatol*, 2021; 96:655-671.
2. Tsankov N, Kazandjieva J, Darlenski R. The skin as a target organ in multisystemic diseases II. *Clin Dermatol*, 2015; 33:509-511.
3. Manuelyan KL, Bogdanov IA, Darlenski RB. Skin signs of systemic infections and neoplastic diseases. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017; 152:489-499.
4. Fruhbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*, 2019; 12:131-136.
5. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care*, 2009; 36:271-285.
6. Lecerf JM, Reitz C, de Chasteigner A. Evaluation of discomfort and complications in a population of 18,102 patients overweight or obese patients. *Presse Med*, 2003; 32:689-695.
7. Guida B, Nino M, Perrino NR et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24:191-195.
8. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G et al. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81:1037-1057.
9. Mori S, Shiraishi A, Epplen K et al. Characterization of skin function associated with obesity and specific correlation to local/systemic parameters in American women. *Lipids Health Dis*, 2017; 16:214.
10. Enser M, Avery NC. Mechanical and chemical properties of the skin and its collagen from lean and obese-hyperglycaemic ob/ob mice. *Diabetologia*, 1984; 27:44-49.
11. Loffler H, Aramaki JU, Effendy I. The influence of body mass index on skin susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Skin Res Technol*, 2002; 8:19-22.
12. Nino M, Franzese A, Ruggiero Perrino N et al. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol*, 2012; 29:567-570.
13. Monteiro Rodrigues LM, Palma L, Santos O et al. Excessive weight favours skin physiology – up to a point: another expression of the obesity paradox. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017; 30:94-101.
14. de Farias Pires T, Azambuja AP, Horimoto AR et al. A population-based study of the stratum corneum moisture. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016; 9:79-87.
15. Andreieva IO, Riznyk OI, Myrnyi SP et al. State of cutaneous microcirculation in patients with obesity. *Wiad Lek*, 2021; 74:2039-2043.
16. Francischetti EA, Tibirica E, da Silva EG et al. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvasc Res*, 2011; 81:325-330.
17. Millington GW. Obesity, genetics and the skin. *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38:50-56.
18. Garcia-Hidalgo L, Orozco-Topete R, Gonzalez-Barranco J et al. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res*, 1999; 7:299-302.
19. Garcia Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol*, 2002; 3:497-506.
20. Klimontov VV, Semenova JF. Glucose variability in subjects with normal glucose tolerance: relations with body composition, insulin secretion and sensitivity. *Diabetes Metab Syndr*, 2022; 16:102387.
21. Zhang L, Li G, Su L et al. Correlation between total testosterone levels and insulin resistance in patients with acanthosis nigricans and non-acanthosis nigricans. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2021; 41(12):1780-1786.
22. Fonia A, Baran R. Cutaneous paraneoplastic syndromes with nail involvement. *Dermatol Clin*, 2021; 39:175-182.
23. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diab*, 2021; 12:616-629.
24. Uzuncakmak TK, Akdeniz N, Karadag AS. Cutaneous manifestations of obesity and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 2018; 36:81-88.

25. Shaheen MA, Abdel Fattah NS, Sayed YA et al. Assessment of serum leptin, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26:1552-1557.
26. Yosipovitch G, Mevorah B, Mashiach J et al. High body mass index, dry scaly leg skin and atopic conditions are highly associated with keratosis pilaris. *Dermatology*, 2000; 201:34-36.
27. Reddy S, Brahmabhatt H. A narrative review on the role of acids, steroids, and kinase inhibitors in the treatment of keratosis pilaris. *Cureus*, 2021; 13:e18917.
28. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56:901-916.
29. Cranendonk DR, Lavrijsen APM, Prins JM et al. Cellulitis: current insights into pathophysiology and clinical management. *Neth J Med*, 2017; 75:366-378.
30. Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. *Ostomy Wound Manage*, 2006; 52(6):34-36.
31. Mathur AN, Goebel L. Skin findings associated with obesity. *Adolesc Med State Art Rev*, 2011; 22:146-156.
32. Rosen T. Evaluation of gender as a clinically relevant outcome variable in the treatment of onychomycosis with efinaconazole topical solution 10. *Cutis*, 2015; 96:197-201.
33. Schneider C, Stratman S, Kirsner RS. Lower extremity ulcers. *Med Clin North Am*, 2021; 105:663-679.
34. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*, 2014; 32:343-350.
35. Onsun N, Akaslan TC, Sallahoglu K et al. Effects of TNF inhibitors and an IL12/23 inhibitor on Enos CW, O'Connell KA, Harrison RW, McLean RR, Dube B, Van Voorhees AS. Psoriasis severity, comorbidities, and treatment response differ among geographic regions in the United States. *JID Innov*, 2021; 1:100025.
36. Ruiyang B, Panayi A, Ruifang W et al. Adiponectin in psoriasis and its comorbidities: a review. *Lipids Health Dis*, 2021; 20:87.
37. Zachariae C, Skov L. Obesity as a risk factor for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34:915-916.
38. Enos CW, O'Connell KA, Harrison RW et al. Psoriasis severity, comorbidities, and treatment response differ among geographic regions in the United States. *JID Innov*, 2021; 1:100025.
39. Graier T, Weger W, Sator PG et al. Effectiveness and clinical predictors of drug survival in psoriasis patients receiving apremilast: a registry analysis. *JAAD Int*, 2021; 2:62-75.
40. Castaldo G, Pagano I, Grimaldi M et al. Effect of very-low-calorie ketogenic diet on psoriasis patients: a nuclear magnetic resonance-based metabolomic study. *J Proteome Res*, 2021; 20:1509-1521.
41. Klingberg E, Bjorkman S, Eliasson B et al. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther*, 2020; 22:254.
42. Garcovich S, Fania L, Caposiena D et al. Pediatric hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study on clinical features and treatment approaches. *J Cutan Med Surg*, 2021; 26(2):127-134.
43. Fabbrocini G, Ruina G, Giovanardi G et al. Hidradenitis suppurativa in a large cohort of Italian patients: evaluation of the burden of disease. *Dermatology*, 2021; 238(3):487-497.
44. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S et al. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*, 2014; 171:819-824.
45. Choi F, Lehmer L, Ekelem C et al. Dietary and metabolic factors in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Int J Dermatol*, 2020; 59:143-153.
46. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72:606-616.
47. Jung MJ, Kim HR, Kang SY et al. Effect of weight reduction on treatment outcomes for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*, 2020; 32:319-326.
48. Wei X, Huang P, Gao C et al. Associations of maternal weight status with the risk of offspring atopic dermatitis and wheezing by 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022; 33:e13703.
49. Jimenez-Cortegana C, Ortiz-Garcia G, Serrano A et al. Possible role of leptin in atopic dermatitis: a literature review. *Biomolecules*, 2021; 11:1642.
50. Jaworek AK, Szepletowski JC, Szafraniec K et al. Adipokines as biomarkers of atopic dermatitis in adults. *J Clin Med*, 2020; 9:2858.
51. Pellegrini M, D'Eusebio C, Ponzo V et al. Nutritional interventions for patients with melanoma: from prevention to therapy-an update. *Nutrients*, 2021; 13:4018.
52. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS et al. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci Basel*, 2021; 20;9(4):63
53. Warner AB, McQuade JL. Modifiable host factors in melanoma: emerging evidence for obesity, diet, exercise, and the microbiome. *Curr Oncol Rep*, 2019; 21(8):72.
54. Alshammrie FF, Alshammari R, Alharbi RM et al. Epidemiology of acne vulgaris and its association with lifestyle among adolescents and young adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: a community-based study. *Cureus*, 2020; 12:e9277.
55. Sas K, Reich A. High body mass index is a risk factor for acne severity in adolescents: a preliminary report. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2019; 27:81-85.
56. Clatici VG, Voicu C, Barinova E et al. Butterfly effect and acne-the role of diet. *Dermatol Ther*, 2020; 33:e13832.
57. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Anei-

ros-Fernandez J et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med*, 2011; 124:543-548.

58. Sola-Rodriguez S, Vargas-Hitos JA, Gavilan-Carrera B et al. Physical fitness attenuates the impact of higher body mass and adiposity on inflammation in women with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*, 2021; 12:729672.

59. Schafer AL, Eichhorst A, Hentze C et al. Low dietary fiber intake links development of obesity and lupus pathogenesis. *Front Immunol*, 2021; 12:696810.

60. Lazic T, Fonder M, Robinson-Bostom L et al. Orlistat-induced bullous leukocytoclastic vasculitis. *Cutis*, 2013; 91:148-149.

61. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Lueiro M et al. Orlistat-induced cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2002; 47:567.

62. Koca Kalkan I, Kalpaklioglu AF, Atasoy P et al. Orlistat and obesity: be aware of lichenoid drug eruption. *Eur J Dermatol*, 2011; 21:456-457.

63. Sergeant A, Milne G, Shaffrali F. Lichenoid eruption associated with orlistat. *Br J Dermatol*, 2006; 154:1020-1021.

64. Dexfenfluramine. *Lancet*, 1991; 337 (8753): 1315-1316.

65. Goh BK, Ng PP, Giam YC. Severe bullous drug eruption due to sibutramine. *Br J Dermatol*, 2003; 149: 215-216.

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

67. Vosoughi K, Atieh J, Khanna L et al. Association of glucagon-like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med*, 2021; 42:101213.

68. Srivastava G, Kumar RB. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021; 385:e4.

69. Yaneva M, Demerdjieva Z, Darlenski R. Adverse skin reactions to metformin: a case report and mini review. *EMJ Dermatol*, 2020; 8:50-53.

70. Rosmaninho A, Sanches M, Oliveira A et al. Lichen planus pemphigoides induced by a weight reduction drug. *Cutan Ocul Toxicol*, 2011; 30:306-308.

71. Manzoni AP, Weber MB. Skin changes after bariatric surgery. *An Bras Dermatol*, 2015; 90:157-166.

72. Rosen J, Darwin E, Tuchayi SM et al. Skin changes and manifestations associated with the treatment of obesity. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81:1059-1069.

73. Garcovich S, De Simone C, Giovanardi G et al. Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: a new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44:283-289.

74. Salaheldin Y, El Ansari W, Aljaloudi E et al. Third reported case of rare necrolytic migratory erythema associated with bacteraemia due to severe zinc deficiency after revisional Roux-En-Y gastric bypass: case report and literature review. *Eat Weight Disord*, 2021; 27(3):1235-1241.

75. Itthipanichpong Y, Damkerngsuntorn W, Tangkijngamvong N et al. Skin manifestations after bariatric surgery. *BMC Dermatol*, 2020; 20(1):21

76. De Paep K, Van Campenhout I, Van Cauwenberge S et al. Post-bariatric abdominoplasty: identification of risk factors for complications. *Obes Surg*, 2021; 31:3203-3209.

77. Mahil SK, McSweeney SM, Kloczko E et al. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A critically appraised topic. *Br J Dermatol*, 2019; 18:946-953.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ДВУГОДИШНА РЕМИСИЯ НА ПАЦИЕНТ С ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС, ЛЕКУВАН С РИФАМПИЦИН

Лилия Тивчева*, Стефана Дамевска*, Николай Цанков*

*Клиника по дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София
liliyativ@gmail.com

TWO-YEAR REMISSION OF A PATIENT WITH PSORIASIS VULGARIS TREATED WITH RIFAMPICIN

Liliya Tivcheva*, Stefana Damevska*, Nikolay Tsankov*

*Department of Dermatology and Venereology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital
liliyativ@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Псориазисът е системно възпалително заболяване с хронично-рецидивиращ ход, по последни данни засягащ 2-3% от световното население. За лечението на псориазис има утвърдени ръководства, които включват локални и системни средства. През последните две десетилетия на световната сцена излизат и биологичните терапии, повлияващи успешно заболяването чрез модулиране на имунната система на пациента. Прилагането на биологична терапия обаче налага дългогодишно лечение и специално внимание към нежеланите лекарствени реакции, които не трябва да бъдат подценявани. Българската дерматологична школа е натрупала над 30-годишен опит с използването на рифампицин, полусинтетичен антибиотик за лечение на туберкулоза, при болни с псориазис вулгарис. Представяме случай на двугодишна ремисия на пациент с еруптивен псориазис, лекуван с рифампицин.

Ключови думи: псориазис; рифампицин; ремисия

ABSTRACT

Psoriasis is a systemic inflammatory disease with a chronic relapsing course, affecting 2-3% of the world's population according to recent data. There are established guidelines for the treatment of psoriasis, which include local and systemic agents. In the last two decades, biological therapies have also appeared on the world stage, successfully affecting the disease by modulating the

patient's immune system. However, the use of biological therapy requires long-term treatment and special attention to adverse drug reactions, which should not be underestimated. The Bulgarian dermatological school has accumulated over 30 years of experience with the use of rifampicin, a semi-synthetic antibiotic for the treatment of tuberculosis, in patients with psoriasis vulgaris. We present a case of a two-year remission of a patient with eruptive psoriasis treated with rifampicin.

Key words: psoriasis; rifampicin; remission

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е заболяване с мултифакторна патогенеза с генетичен компонент и с нарушения във вродения и адаптивния имуноен отговор на кожата, водещи до хронично възпаление [1]. Смята се, че различните клинични форми на псориазис са свързани с различни патомеханизми, което би обяснило защо определен вид лечение по-успешно повлиява на някои подтипове на заболяването спрямо други.

Ефектът на рифампицин върху псориазис, и особено върху еруптивната форма на болестта, е обект на изследване на българските дерматолози от над 30 години. Хипотезите за механизма на повлияване от медикамента са се променяли през годините вследствие на множество проведени изследвания, но независимо от това ефектът е налице – при някои пациенти рифампицин успява да предизвика дълготрайна ремисия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 39-годишен мъж без придружаващи заболявания, при когото един месец преди прегледа внезапно се появил обрив по цялото тяло. Той отрича прием на лекарства или боледуване преди появата на обрива и няма фамилна анамнеза за кожни заболявания.

Дерматологичен статус: патологичният процес ангажира кожата на трункус, горни и долни крайници и се изразява в добре отграничени от околната кожа дисеминирани еритемо-инфилтративни папули и монетовидни плаки със сребристо-бяла десквамация, на места конфлуират помежду си (фиг. 1,2).

Проведено е хистопатологично изследване на кожна биопсия с хистологични данни за ранна лезия на псориазис вулгарис: ортохиперкератоза, вертикално алтернираща с паракератоза, фокално липсващ гранулозен слой, равномерна акантоза, неутрофилна екзоцитоза, дилатирани капилярни бримки в папиларна дерма, умерен смесен инфламаторен инфилтрат с доста полиморфонуклеари в горен дермален сегмент.

С цел изключване на стрептококова и туберкулозна инфекция са проведени микробиологични, серологични и образни изследвания. От носен и фарингеален секрет не се установява растеж на бактерии и гъбички. Направеното из-



Фиг. 1, 2. Дерматологичен статус към момента на първичния преглед

следване QuantiFERON-TB Gold е отрицателно. Рентгенография на бял дроб: няма данни за наличие на туберкулозна инфекция в областта на белите дробове.

С пациента са обсъдени множество варианти за терапия според европейския консенсус за лечение на псориазис, сред които и метотрексат и биологични средства, но пациентът ги отхвърля поради притеснения от причиняване на системна имunosупресия. По тази причина е приложен нестандартен подход и е назначена терапия с рифампицин 300 милиграма капсули 2 пъти дневно по 1 капсула за 6 месеца и локално единствено емолиенти. Два месеца по-къс-

но е включена и фототерапия с тесноспектръни УВБ лъчи с увеличаване на дозата по схема.

Един месец след стартиране на терапията с рифампицин е налице клинично подобрене с намаляване на еритема и инфилтрацията на лезиите. На втория месец от лечението се наблюдава почти пълно изчистване на кожните изменения. Още на третия месец от лечението, след приключване и на курс от 20 процедури фототерапия, са налице единствено постинфламаторни хиперпигментации (фиг. 3,4). Приемът на рифампицин е продължен до шестия месец. Пациентът е проследен и 18 месеца след приключване на терапевтичния курс, когато продължава да бъде клинично здрав (фиг. 5,6).



Фиг. 3, 4. Дерматологичен статус 3 месеца след стартиране на терапия с Рифампицин



Фиг. 5, 6. Дерматологичен статус 18 месеца след приключване на лечението с рифампицин - клинично здрав пациент

ОБСЪЖДАНЕ

Рифампицинът е полусинтетичен антибиотик, инхибиращ бактериалната РНК полимераза [2]. Той има действие срещу повечето Грам-положителни и някои Грам-отрицателни бактерии. Това е първа линия медикамент в лечението на туберкулоза и има 60-годишна история с добре познат профил на безопасност [3].

Голям принос за въвеждането на рифампицина в лечението на псориазис има българската дерматологична школа. Още през 1992 г. Цанков и Кръстева провеждат изследване на пациенти с генерализиран псориазис, лекувани с

рифампицин, при 60% от които се наблюдава подобрение или ремисия на заболяването [4]. През 2006 г. Цанков, Гроздев и Казанджиева проследяват 76-има пациенти с еруптивен псориазис на лечение с рифампицин, разделени в две групи спрямо наличието на стрептококова инфекция, и заключват, че ефектът на рифампицин при псориазис не е вследствие на антимикробното му действие [5]. През 2010 г. Цанков и Гроздев провеждат рандомизирано изследване с 82-ма пациенти и предлагат хипотезата, че ефектът на рифампицин се дължи на действието му на лек имуносупресор [6], а 8 години по-късно от същия колектив се ражда идеята за тип псориазис, асоцииран с наличи-

ето на туберкулозна инфекция [7]. Доказателството за представената хипотеза са и наблюденията в последните години случаи с клинично подобрене и клинично излекуване на болни с псориазис, лекувани с изониазид по повод на туберкулозна инфекция [8,9]. Преди една година в списание Дерматология и венерология Къчева, Шокър и Дамевска описват случай на 5-годишна ремисия на пациент с псориазис, лекуван с рифампицин. Това са само малка част от публикациите по темата с българско участие [10].

През последните две десетилетия ролята на рифампицин в лечението на псориазис става обект на обсъждане и на глобалната дерматологична сцена. Натрупват се все повече данни за ефикасността и безопасността на рифампицин за лечение на псориазис, публикувани и от чуждестранни автори в световно признати дерматологични журналы, като много от тях стъпват на основите, положени от Цанков и сътрудници. През 2000 г. в Индийския дерматологичен журнал е публикувано изследване на Masood et al. с 60-има пациенти за ефекта на рифампицин за лечение на еруптивен гутатен псориазис [11]. Четири години по-късно, Ziglam et al. отдават имуномодулиращото действие на рифампицин на инхибирането на секрецията на тумор-некротизиращ-фактор-алфа (TNF- α) и интерлевкин-1 бета (IL-1 β) и повишаването на нивата на интерлевкин-6 (IL-6) и интерлевкин-10 (IL-10) [12]. В две обзорни статии от последните пет години, от Tsai et al. и Sitton et al., изследващи ефекта на различни антибиотици върху псориазис, рифампицинът и изследванията на Цанков и Гроздев се споменават неведнъж [13,14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният случай подчертава потенциала на рифампицин за лечение на определени пациенти с псориазис, с постигане на ремисия на заболяването след единичен курс на терапия. Изследването на ролята на рифампицин при лечението на псориазис дължи много на българската дерматологична школа. В зората на ерата на биологичните средства, със значителното им имуносупресивно действие и нуждата от дългогодишно лечение, рифампицинът е ценно средство в арсенала на дерматолога.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
2. Mosaei H, Zenkin N. Inhibition of RNA Polymerase by Rifampicin and Rifamycin-Like Molecules. *EcoSal Plus*, 2020; 9(1).
3. Sensi P, Margalith P, Timbal MT. Rifomycin, a new anti-biotic; preliminary report. *Farmaco Sci*, 1959; 14(2):146-147.
4. Tsankov N, Krasteva M. Rifampin in severe forms of psoriasis. *J Dermatol Treat*, 1992; 118:143-144.
5. Tsankov N, Grozdev I, Kazandjieva J. Old drug–new indication. rifampicin in psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2006; 17(1):18-23.
6. Tsankov N, Grozdev I. Rifampicin – a mild immunosuppressive agent for psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2010; 22(2):62-64.
7. Tsankov N, Grozdev I. Tuberculosis-related type of psoriasis. *Med Hypotheses*, 2018; 117, 31-32.
8. Chiriac A, Ferariu D, Solovan C, et al. Improvement in severe psoriasis associated with isoniazid treatment. *Dermatol Online J.* 2014;20(5):22617.
9. Partarrieu-Mejías F, Hernández-Bel P, Gíacamán-von der Weth M, et al. Severe psoriasis entering remission after treatment for latent tuberculosis with isoniazid: Report of two cases. *J Dermatol.* 2019;46(9):798-801.
10. Къчева М, Шокър С, Дамевска С и сътр. Пет-годишна ремисия на пациентка с псориазис вулгарис, лекувана с Рифампицин. *Дерматол и Венерол*, 2023; 62(1), 10-14.
11. Masood Q, Manzoor S, Rukhsana A. Treatment of acute guttate psoriasis with rifampicin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000;66:296-298
12. Ziglam H, Daniels I, Finch R. Immunomodulating activity of rifampicin. *J Chemotherapy*, 2004; 16(4):357-361.
13. Tsai Y-C, Tsai T-F. A review of antibiotics and psoriasis: Induction, exacerbation, and Amelioration. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2019;12(10):981-989.
14. Sitton B, Walker T, Mital R, et al. Antistreptococcal treatment of psoriasis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2024; 316(7).

САРКОМ НА КАПОШИ ПРИ ХИВ-ПОЛОЖИТЕЛЕН ПАЦИЕНТ

Хасмик З. Газазян*, Николай К. Цанков*

*Клиника по дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София
gazazyanhasmik@gmail.com

KAPOSI SARCOMA IN AN HIV-POSITIVE PATIENT

Hasmik Z. Gazazyan*, Nikolay K. Tsankov*

*Department of Dermatology and Venereology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia
gazazyanhasmik@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Саркомът на Капоши (СК) е рядко срещано антипролиферативно злокачествено системно заболяване, произхождащо от ендотелните клетки на кръвоносните и лимфни съдове. СК се среща предимно при имunosупресирани пациенти – с ХИВ инфекция, след органна трансплантация или на имunosупресивна терапия. Честотата на заболяването е значително намаляло след въвеждането на комбинирана антиретровирусна терапия (АРТ), но въпреки това то остава едно от най-честите СПИН-дефиниращи състояния.

Ключови думи: сарком на Капоши, ХИВ, СПИН (синдром на придобита имунна недостатъчност)

ABSTRACT

Kaposi Sarcoma (KS) is a rare antiproliferative malignant systemic disease, originating from endothelial cells lining the lymphatic and blood vessels. KS mainly affects immunosuppressed patients – with HIV infection, after solid organ transplantation, and on immunosuppressive therapy. The incidence of the disease has significantly decreased following the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), nevertheless, it remains one of the most common AIDS-defining conditions.

Keywords: Kaposi sarcoma, HIV, AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)

ВЪВЕДЕНИЕ

Саркомът на Капоши получава своето наименование от унгарския дерматолог Moritz

Kaposi, който за първи път описва заболяването през 1872 г. като мултифокален пигментен сарком на кожата при възрастни мъже от европейски произход. Днес са широко признати четири основни епидемиологични форми на заболяването. Формата, изначално описана от Moritz Kaposi, става известна като класически (спорадичен) Сарком на Капоши. Той се среща при възвратни мъже от еврейски и средиземноморски произход с предимно засягане на долните крайници. През 1947 г. се описват няколко случая на СК в Африка, като тази форма придобива названието африкански (ендемичен) СК. Ендемичният СК е по-агресивен от класическата форма, с обширно засягане на кожата и вътрешните органи. През 1960 г. се наблюдава трета форма – ятрогенен СК при пациенти след органна трансплантация и пациенти на агресивна имunosупресивна терапия [1]. В началото на СПИН епидемията през 1981 г. е описана най-агресивната форма на заболяването при млади хомосексуални мъже, заразени с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ). Тази форма на заболяването става известна като СПИН-асоцииран (епидемичен) СК. В последните години се наблюдава СК при мъже, правещи секс с мъже (MSM) без ХИВ инфекция и се признава като възможна отделна пета форма на заболяването [2].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 49-годишен хомосексуален ХИВ-положителен пациент, който съобщава за поява на болезнени и несърбящи образувания, първоначално локализирани в областта на горни крайници, след което разпространили се по цялото тяло, съпроводени с чувство на отпадналост и загуба на тегло. Пациентът отрича

наличие на абдоминални болки, разстройство, повръщане, тежко протичащи бактериални и вирусни инфекции. Обривът и системните симптоми се появяват 4 месеца преди поставянето на диагноза ХИВ инфекция. От предоставената медицинска документация се наблюдават стойности на $CD4 + 177$ клетки/ mm^3 (реф. ст. 500-1600). Пациентът е включен на комбинирана антиретровирусна терапия.

Status dermatologicus

Патологичните изменения ангажират кожата на горни и долни крайници, шия, трункус и

интердигитални гънки на дясно стъпало. Изразяват се в множество симетрично разположени по линиите на Лангер ливидни нодуларни лезии (фиг. 1-2). Няма данни за засягане на оралната мукоза и гениталиите.

Изследвания

Взета е биопсия от кожна лезия за хистопатологично изследване. Резултатите (проф. М. Кадурина) показват данни за наличие на субепителна нодуларна пролиферация на атипични вретеновидни клетки, формиращи снопчета и множество разнокалибрани тънкостенни съдо-



Фиг. 1. В областта на трункуса и горните крайници се наблюдават множество симетрично разположени по линиите на Лангер ливидни нодуларни лезии



Фиг. 2. Ливидни нодуларни лезии в областта на шията

ве; в стромата се виждат разпръснати лимфоцити и плазмócити. Хистологичната картина е съвместима със Сарком на Капоши (фиг. 3).

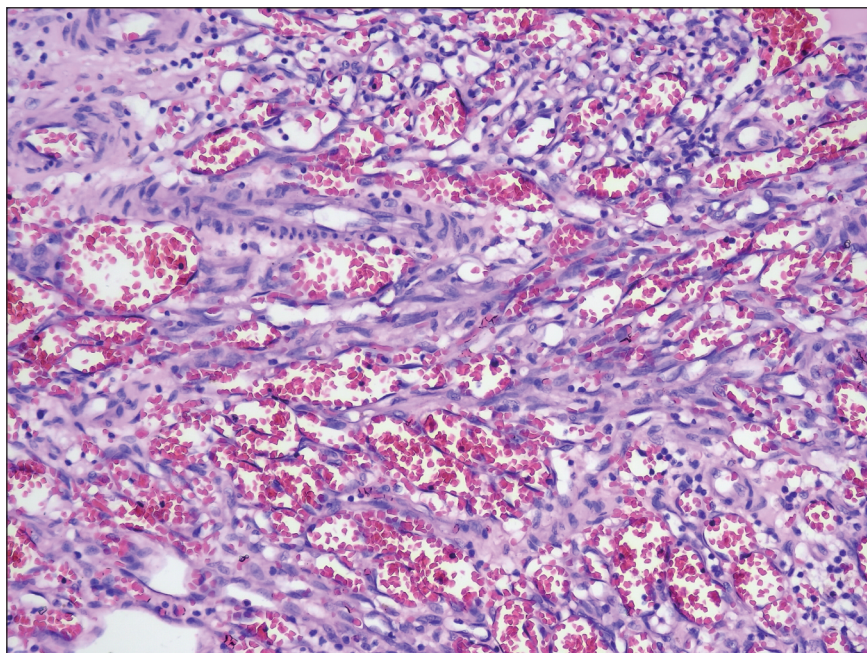
На фона на провежданата от пациента комбинирана антиретровирусна терапия, е приложена локално криотерапия по кожните лезии един път месечно в продължение на 5 месеца. След проведения курс се наблюдава намаляване на лезиите, постинфламаторните хиперпигментации и атрофичните cicатрикси (фиг. 4-5).

ОБСЪЖДАНЕ

Етиологията на СК не е известна до 1994 г., когато Yuan Chang и колегите му откриват нов

човешки херпес вирус – човешки херпес вирус 8 (HHV-8), в повече от 90% от лезиите на СК, включително и от тези несвързани с ХИВ инфекция. Впоследствие, HHV-8 е документиран при повече от 95% от пациентите със СК и от четирите форми на заболяването (3). HHV-8 се смята за един от най-силно изразените онкогенни вируси, който предимно се предава по полов път и чрез слюнчана секреция. HHV-8 е необходим за развитието на заболяването, но решаващи рискови фактори са имунодефицитът, срещан при пациенти с ХИВ инфекция или на имunosупресивна терапия [2].

Саркомът на Капоши е най-честото злокачествено заболяване при ХИВ-положителни пациенти и е едно от СПИН-дефиниращите



Фиг. 3. Наличие на субепителна нодуларна пролиферация от атипични вретеновидни клетки формиращи снопчета и множество разнокалибрени тънкостенни съдове. В стромата се виждат разпръснати лимфоцити и плазмоцити



Фиг. 4. Постинфламаторни хиперпигментации и атрофични катрикиси в областта на трункуса след проведената криотерапия



Фиг. 5. Постинфламаторни хиперпигментации и атрофични цикатрикси в областта на шията след проведената криотерапия

състояния. При ХИВ-положителните хомосексуални мъже рискът за развитие на СК е 5-10 пъти по-висок в сравнение с този при жените с ХИВ инфекция [4]. Съществува също така и обратна връзка между нивата на CD4⁺ клетки и риска за развитие на заболяването. Смята се, че при ХИВ вирусен товар > 100,000 копия/мл и CD4⁺ < 200 клетки/мм³ има висок риск за развитието на СК, но при една трета от случаите заболяването се развива при неоткриваем вирусен товар и нива на CD4⁺ > 300 клетки/мм³ [5].

Клиничната картина на СПИН-асоцииран СК варира от безсимптомни кожно-лигавични лезии до фулминантни форми с ангажиране на вътрешните органи [6]. Най-често лезиите са локализирани по лицето (особено носа и ретроаурикуларната област), оралната мукоза, трункуса и долните крайници, като често са симетрично разположени по линиите на Лангер. Първоначално се изразяват в бледо-розови, лилави макули, които в хода на заболяването ево-

люират в нодули. Нодулите могат да конфлуират помежду си, формирайки плаки. Лезиите първоначално са асимптоматични, но в хода на заболяването могат да улцерират, водейки до силно изразена болка.

В напреднал стадий на заболяването се наблюдава едем, особено в долните крайници, лицето и гениталиите, дължащ се на вторична обструкция на лимфните съдове. От вътрешните органи най-често са засегнати респираторният и гастроинтестиналният тракт [7].

Въпреки характерната клинична картина, потвърждаването на диагнозата изисква биопсия от кожните лезии за хистопатологично изследване и имунохистохимия. Хистологичните данни за наличие на вретеновидни клетки и положителното им маркиране с моноклоналното антитяло срещу HHV8 потвърждават диагнозата [8].

Саркомът на Капоши е неизлечимо заболяване и целта на терапията е продължителна ремисия, с подобряване на продължителността и качеството на живот на пациента.

Комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ) е задължителна и е основна терапия при всички пациенти със СПИН-асоцииран СК. При 80% от пациентите може да се наблюдава регресия на кожните лезии в рамките на 3 до 8 месеца при прилагане на комбинирана АРТ, без допълнителни терапевтични средства.

Локална терапия се прилага при единични кожни лезии или с палиативна цел. Важно е да се знае, че локалната терапия не може да предотврати появата на нови лезии в незасегнатите области. Тя включва интралезионални химиотерапевтици, радиотерапия, хирургична ексцизия и криотерапия [9]. Системна химиотерапия е показана при бързо прогресиращо заболяване без подобрение от комбинираната АРТ, засягане на вътрешните органи, обширно кожно засягане, неотговарящо на локална терапия, като най-често се използват липозомалните антрациклини [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ерата на антиретровирусната терапия представяме рядък случай на СПИН-асоцииран Сарком на Капоши. От изключително значение за правилното лечение на СК е разпознаването на заболяването и провеждането на изследване за причините за имунокомпрометиране на организма, като ХИВ инфекция.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Cesarman E, Damania B, Krown, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019; 5(1): 1-21.
2. Grabar S, Costagliola D. Epidemiology of Kaposi's Sarcoma. *Cancers (Basel)*, 2021; 13(22): 7-11.
3. Ablashi D, Chatlynne L, Whitman J, et al. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(3): 439-464.
4. Cronin K, Desai A, Hookim K, et al. Kaposi sarcoma in an individual recently diagnosed with HIV. *ID-Cases*, 2024; 36: 3-4.
5. Kalsi S, Curtis K, Nocco S, et al. Cutaneous Kaposi Sarcoma as a Presenting Sign of HIV: A Case Report. *Cureus*, 2023; 15(12): 1-6.
6. Траянова Е., Чудомирова К., Комитова Р. HIV-Асоцииран Саркома Капоши. *Медицински преглед*. 2015; 51(2): 18-21.
7. Von Roenn J. Clinical presentations and standard therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003; 17(3): 747-762.
8. Lebbe C, Garbe C, Stratigos A, et al. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EO-RTC). *Eur J Cancer*, 2019; 114: 117-127.
9. Gonçalves P, Uldrick T, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS*, 2017; 31(14): 1903-1916.
10. Esser S, Schöfer H, Hoffmann C, et al. S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022; 20(6): 892-904.

ХРОНИКА

XXV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ „ДЕРМАТОЛОГИЯ 2024 – FACTUM, NON FABULA“ 28 НОЕМВРИ - 1 ДЕКЕМВРИ, ГР. ТРЯВНА

Джамиле Камбер

XXV SCIENTIFIC CONFERENCE OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY “DERMATOLOGY 2024-FACTUM NON FABULA”

Djamile Kamber

От 28 ноември до 1 декември 2024 гр. Трявна стана център на дерматологичната общност, която се събра за ежегодната и XXV по ред Научно-практическа конференция по дерматология и венерология. Събитието се организира от Катедрата по дерматология и венерология и Плевенският клон на Българското дерматологично дружество, като тази година бе посветена на 50-годишнината от създаването на Медицинския университет в Плевен. Скъпи гости бяха доц. д-р Мариана Трашлиева-Койчева, основател на катедрата, и проф. д-р Константин Койчев, един от основателите на университета и катедрата по Анатомия.

По време на конференцията проф. д-р Добромир Димитров, Ректор на Медицински университет Плевен, поздрави участниците и екипа на Катедрата по дерматология и венерология, пожела успех на конференцията. В знак на признание за изключителния им принос към университета и медицината, почетни plakети бяха връчени на доц. М. Трашлиева и проф. К. Койчев.

Началото на конференцията бе дадено от председателя на БДД доц. д-р Гриша Матеев и доц. д-р Ивелина Йорданова, които поставиха основата на научната програма с пленарни лекции. След тях започна сесията с клинични случаи, която предостави сцена на младите лекари от клиниките в Плевен, Варна и София – д-р Преслав Василев, д-р Симона Тодорова, д-р Емил Стоименов, д-р Явор Пенев, д-р Александър Попов, д-р Жана Петрова, д-р Михаела Петракиева, д-р Бояна Анатолиева и д-р Джамиле Камбер. Те представиха интересни и предизвикателни клинични случаи. Всеки от тях демонстрира както аналитичен подход, така и иновативни решения в диагностиката и лечението.

Важен акцент в програмата беше представянето на новосъздадения Експертен център за Булозна епидермолиза в Плевен – единствен за момента в България. Ръководен от доц. д-р И. Йорданова, центърът ще цели значителен напредък в предоставянето на специализирана грижа за пациенти с редки заболявания. Лекциите на проф. Румен Стефанов, директор на института по редки болести в България и Елена Енева, председател на пациентската организация „Асоциация Булозна епидермолиза в България“ допълниха значимостта на този момент, акцентирайки върху иновативните подходи в диагностиката и комплексната подкрепа за пациентите.

Програмата продължи с пленарна сесия „Иновации“, където доц. Косара Дреновска разгледа дермалните автоимунни булозни дерматози, а д-р Евгени Христозов и д-р П. Василев представиха предизвикателствата, които изкуственият интелект поставя пред дерматолозите, предизвиквайки оживена дискусия сред аудиторията.

Сесията, посветена на естетичната дерматология и ръководена от доц. Даниела Грозева, привлече вниманието с практическата си насоченост. Workshop, ръководен от нея, демонстрира при-

ложението на химичните пилинги и позволи на участниците активно да изпробват техниките под нейно ръководство. Доц. Дончо Етугов представи принципите на естетичната дерматохирургия, а д-р Юлиян Пенев и Мина Балабанова допълниха сесията с иновативен подход в естетичната лазерна терапия, съчетаващ технологии и персонализирана грижа. Денят завърши с лекция на доц. Стоян Павлов, посветена на ролята на антимикробния пептид кателицидин LL-37 в патогенезата на псориазичната болест.

На 30-и ноември програмата продължи с пленарна сесия „Онкология и дерматология“ започна с лекцията на проф. Снежина Василева за паранеопластичния автоимунен органен синдром, последвана от проф. Петранка Троянова, която развенча митовите за кожния рак. Сесията завърши с лекцията на проф. Павел Станимиров, който акцентира върху значението на резекционните линии при оперативното лечение на кожни карциноми. В сесията „Инфламаторни дерматози“, проф. Мирослава Кадурина разгледа карцинома от клетките на Меркел като „великият имитатор“, а доц. Румяна Янкова представи лихен склерозус, който продължава да бъде предизвикателство за клиничната практика.

Пленарната сесия „Влияние на околната среда“, започна с лекцията на проф. Развигор Дърленски, който разказа за въздействието на замърсяването и фините прахови частици върху кожата. Последван от доц. Климентина Господинова, която разгледа алергичния контактен дерматит от акрилати, а доц. Жана Казанджиева представи фотоалергичния контактен дерматит.

В пленарната сесия чл.кор. проф. д-р Николай Цанков разказа за татуировките през погледа на дерматолога, а проф. д-р Димитър Господинов разгледа лечението на сифилиса от миналото до настоящето, с което завърши научната част на програмата.

Продуктовата изложба демонстрира новости във фармакологичната и естетичната индустрия, свързани с модерната патогенетична терапия на автоинфламаторните дерматози, както и с продукти, представляващи физиологични методи за подържане на здравето и красотата на кожата. По време на фирмените симпозиуми бяха разисквани сложните имунологични молекулярни алтерации, причина за заболяванията и методите за техния контрол чрез биологични средства и JAK-инхибитори. Лекциите бяха представени от водещи специалисти – проф. Евгения Христатиева, проф. Мери Ганчева, проф. Здравка Демерджиева, доц. Иван Богданов, д-р Вероника Гинчева, д-р Ива Стоилова и др.

Традиционната празнична гала вечер тази година бе с тема „Митове и легенди“, събра участниците в дух на приятелство. Гостите се преобразиха в различни митологични и легендарни фигури – от гръцки, римски и скандинавски богове и богини, както и митични същества от българския национален фолклор като Баба Яга и Торбалан. Присъстваха футболистът Гунди, европейски и азиатски крале и кралици, мускетари и нинджи. Атмосферата беше изпълнена с музика, танци и радост с бандата на Самуел Мануелян, за когото всички „стискахме палци“ в концертите на живо в „Гласът на България“ в неделя на 1 декември.

За пореден път конференцията успява да разширява хоризонтите на знанието, както и да укрепва професионалните и лични контакти сред българските дерматолози.

За перфектната организация и протичане на събитието сърдечно благодарим на Полина Илиева и „Брандеа“, за екипа на които „едно събитие никога не е въпрос само на едно събитие“!



Снимка 1: Голямата плевенска снимка (съставът на катедрата през годините и днес)
Седнали (от ляво на дясно): д-р Мая Алексиева, проф. Петя Троянова, доц. Мариана Трашлиева и д-р Петя Попова;
Прави (от ляво на дясно): ас. д-р Бояна Анатолиева, д-р Емил Стоименов, д-р Симона Тодорова, д-р Мария Бинова, ас. д-р Преслав Василев, д-р Джамиле Камбер, доц. Климентина Господинова, гл.ас. д-р Вероника Гинчева, доц. Даниела Грозева, доц. Ивелина Йорданова, проф. Димитър Господинов, д-р Гурприйт Сингх Вариаах, д-р Теодор Димитров, гл.ас. д-р Александър Попов, д-р Михаела Петракиева.
Отсъстват: доц. Жана Казанджиева, доц. Валентин Вълчев, д-р Верка Павлова, д-р Валери Попов



Снимка 2: В карнавалните одежди (от гръмовежерещът Зевс и богините от Олимп до Юнакът със златната ябълка)

ИСТОРИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ДЕРМАТОЛОГИЯ

Уважаеми колеги,

Рубриката към списание "Дерматология и Венерология", наречена "История на българската дерматология", е открита през 2017 г.

Статии и очерци за славното минало на българската дерматология и нейните изтъкнати представители са били отпечатвани винаги в нашето списание. Те ни дават представа за значимостта на нашата любима специалност в национален и международен мащаб. Те са необходими на всички нас, за да помним каква е била българската дерматология, как са били обучавани младите дерматолози, които са поели бъдещия си път в академичните или клинични болнични заведения и кабинети.

Това е особено необходимо сега, когато дигиталните системи и умения заемат нови пространства и в областта на клиничната медицина, а изкуственият интелект ще започне да налага своя приоритет над знанията и уменията придобити чрез четене и клиничен опит.

В кръжока по кожни и венерически болести са получили първите си умения и подтик за научни проучвания бъдещите изтъкнати лекари, доценти и професори от нашата специалност – Иван Киряков, Стефан Хлебаров, Невена Берова, Георги Спиров, Васил Горанов, Маргарита Костова, Васил Проданов, Асен Дурмишев, Димитър Дограмаджиев, Кирил Праматаров, Дилиана Няголова, Николай Цанков, Любомир Странски, Людмила Попова, Светлана Каваклиева, Развигор Дърленски, Карен Мануелян...

Списъкът далеч не е пълен. Със сигурност пропускам много изтъкнати наши колеги, които са започнали своя трудов път и научни проучвания в кръжока по кожни и венерически болести.

Аз като главен редактор и членовете на редакционната колегия на списанието ще бъдем благодарни на всеки, който изпрати имена на пропуснати наши колеги, както и сведения и спомени за кръжока по Кожни и Венерически болести през изминалите години, както и спомени за колеги и събития, белязали славното минало на нашата любима специалност.

Професор Николай К. Цанков

Главен редактор на списание "Дерматология и Венерология".

P.S. Информация за основаването и развитието на Кръжока по дерматология при клиниката по кожни и венерически болести – София е била отпечатана през 2017 г. (Дерматол и Венерол, 2017; 66(1): 41-44).

Повторното отпечатване цели възразждането на кръжочната дейност в университетските клиники в Р. България.

ИСТОРИЯ ЗА РАЗВИТИЕТО НА КРЪЖОКА ПО ДЕРМАТОТОВЕНЕРОЛОГИЯ ПРИ КЛИНИКАТА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ

Илия Петков, Ангел Русанов

INFORMATION FOR THE DEVELOPMENT OF THE STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOVENEROLOGY. CLINIC OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY, SOFIA

Ilia Petkov, Angel Rusanov

УТВЪРЖДАВАМ:

Зав. Катедрата по кожни и венерически
болести при ВМИ
———/проф. Кр. Балабанов/
7 март 1963

ИНФОРМАЦИЯ

за развитието на кръжока по дерматовенерология при клиниката
по кожни и венерически болести

Кръжокът по дерматовенерология е основан през м. октомври 1950 г. Група ентузиазирани младежи, между които четем имената на Иван Киряков, Ст. Хлебаров и др. /сега научни сътрудници към НИКВИ/ при близкото съдействие на студентската организация и ръководството на Катедрата полагат основите на кръжока, за да стигне до днешното състояние.

Първ научен ръководител на кръжока е бил проф. д-р Кр. Балабанов, а първият председател - Иван Киряков. Първата сбирка на кръжока е проведена на 15 октомври 1950 год. в присъствието на тогавашния шеф на Катедрата проф. д-р Л. Попов. По устни данни на д-р Витан Анчев от Катедрата по организация на здравеопазването през 1947 г. е имало кръжок по дерматовенерология от 6 души, на когото той е бил председател, а научен ръководител проф. д-р Л. Попов. Но този кръжок не е развил достатъчна дейност, вследствие на което следващата година се разпада. Липсват всякакви писмени документи.

Кадрово кръжокът се е развивал така:

1950/51 г. Научен ръководител	- проф. д-р К. Балабанов
Председател	- Иван Киряков
	/сега научен сътрудник в НИКВИ/
1951/52 г. Научен ръководител	
Брой на кръжочниците	- 9 души
1951/52 г. Научен ръководител	- проф. д-р К. Балабанов
Пом. ръковод.	- д-р В. Балабанов
Председател	- Георги Миленчев /сега работи като фтизиатър в Тубсанаториума – Перник/
Брой на кръжочниците	- 6 души

1951/53 г. Научен ръководител	- проф. д-р К. Балабанов
Пом. научен ръководител	- д-р В. Балабанов
Председател	- Г. Миленчев
Брой на кръжочниците	- 17 души
1953/54 г. Научен ръководител	- проф. д-р К. Балабанов
Пом. научен ръководител	- д-р В. Балабанов
Председател	- Адриана Христова /сега работи във Варна като недерматолог/
Брой на кръжочниците	- 14 души
1954/55 г. Научен ръководител	- д-р Г. Георгиев, сега доцент към клиниката
Председател	- Георги Спиров - сега работи в НИКВИ
Брой на кръжочниците	- 15 души
1955/56 г. Научен ръководител	- д-р Г. Георгиев
	- д-р Й. Григоров - бивш главен асистент на клиниката
Председател	- Иван Спиров
Брой на кръжочниците	12 души
1956/57 г. Научен ръководител	- д-р Г. Георгиев
	- д-р Й. Григоров
Председател	- Силияна Минкова
Брой на кръжочниците	- 14 души /от тях трима изключени през годината/
1957/58 г. Научен ръководител	- д-р В. Балабанов, ст. асистент, лауреат на Димитровска награда
	- д-р Б. Баждеков, ст. асистент, канд. на медицинските науки
Председател	- Силияна Минкова
Брой на кръжочниците	- 6 души
1958/59 г. Научен ръководител	- д-р В. Балабанов и
	- д-р Б. Баждеков
Председател	- Пенка Цоневска
Брой на кръжочниците	- 8 души

1959/60 г. Научен ръководител	- д-р Б. Баждеков
Председател	- Маргарита Костова /сега на работа в клиниката като ординатор/
Брой на кръжочниците	- 16 души /двама напуснали/
1960/61 г. Научен ръководител	- д-р Б. Баждеков
Председател	- д-р В. Стойновски
	- Йордан Русев /сега военен лекар/
Брой на кръжочниците	- 10 души
1961/62 г. Научни ръководители	- д-р Б. Баждеков
Председател	- д-р В. Стойновски
	- Ангел Русанов /студент IV мед. курс/
Брой на кръжочниците	- 20 души /един изключен за отсъствие/
1962/63 г. Научен ръководител	- доц. д-р И. Петков - канд. на мед. науки
Председател	- д-р Б. Баждеков
	- Ангел Русанов /студент V мед. курс/
Брой на кръжочниците	- 20 души /един изключен за отсъствие/
1962/63 г. Научен ръководител	- доц. д-р И. Петков - канд. на мед. Науки
Председател	- д-р Б. Баждеков
	- Ангел Русанов /студент V мед. курс/
Брой на кръжочниците	- 20 души

От научните ръководители, най-много време са били такива проф. д-р Балабанов, д-р Б. Баждеков и д-р В. Балабанов. Общо за 13 години през кръжока са преминали 166 души студенти, без да считаме 6-те души от 1947 г., с които стават 172 души.

НАУЧНА РАБОТА НА КРЪЖОКА

Досега кръжокът по дерматовенерология се е радвал на едно от първите места в института. През изтеклия период са разработвани теми от най-различно естество, някои от които са наградени.

През 1951 г. кръжокът е работил по следните теми:

"Перифокални и алергични реакции при лечението с нови антибиотични средства" /Боснев/.

"Клинико-статистични проучвания и хистологични изследвания при кожния рак" /Арнауудов, Ненов/

"Опити "ин витро" с растителни хормони на Аргут в органи" /Ставрев/.

"Взаимозаимност между кожата ТБК и туберкулозата на други органи" /Ставрев/.

"Медикаментозна цитодиагностика на кожния рак" /Тихолова/.

"Диагноза и диференциална диагноза на епидермитите" /Киряков/.

През същата година кръжокът участва с три работи на научната студентска конференция в Пловдив, които са били наградени /Берова, Минева/.

През 1952 г. Георги Миленчев получава 200 лв. награда от МНЗСГ за доклада "Лечение на кожните болести в светлината на нервизма", четена на Националната студентска научна конференция. През същата година кръжокът работи по теми върху антимиотици; обмяната на веществата, някои кожни заболявания, влиянието на флуора върху кожата и пр.

През 1954 и 1955 г. се работи върху лечението на улкус крурис варикоzum с конгорот, лечението на еритематодеса с атебрин /Христова/. Лечението на невродермита и хроничните екзема с химин-урея.

Същата година Спиров получава награда за работата си "Върху профилактиката на професионалните дерматози от динитрохлорбензол".

През 1956/57 г. е работено върху следните теми:

"Лечението на псориазис вулгарис с аптерин" Проданов. Сега научен сътрудник към централната биохимична лаборатория /Едка Генчева и Анета Иванова/.

"Опита на кожната клиника и лечението на изгарянията" Милета Глоговац /Югославия/, Исак Видас и Димитър Трифонов.

"Лечението на еритематодеса с интерадемални инфилтрации с атебрин" - Спиров, Видас, Минкова - получавала втора награда на научната конференция.

През 1957/58 г. кръжокът разработва две теми, едната от които – "Експериментални проучвания върху язвените процеси на опитни животни при лечението с унгвент от биомидин, вит. А, и пр." с Минкова и Глоговац е била прочетена на конференцията на СИД и получава втора награда на научната конференция.

През 1956/57 г. е работено върху следните теми: "Лечението на кожната туберкулоза с комбинации от съвременни лечебни средства" /Костова, Цоневска, Лазарова/, с която кръжокът се е представил на научната конференция. "Епикутанни кожни проби при дерматози от професионални отрови" /В. Александрова/.

През 1959/60 г. кръжокът работи по въпросите за кожната туберкулоза сред селското население и влиянието на дитранола върху пилогенезата, които бяха прочетени на научната конференция през 1961 г.

През 1960/61 г. кръжокът разработи три теми, с които се представи на конференцията на СНД. "Влиянието на дитранола върху пилогенезата у морски свинчета" от Елена Димитрова, "Ножна реактивност у здрави и кожно болни във връзка със сезона и климата" от Йордан Русев и Стефка Калъпчиева /науч. рък. д-р Козловски/, която получи първа награда на научната конференция и "Заболеваемостта на селското население от кожна туберкулоза през последните 10 години" от Стефка Калъпчиева. Същата година кръжокът участва на Републикански конгрес с две работи, на Русев-Калъпчиева и Е. Димитрова.

През 1961/62 г. кръжокът разработи следните теми: "Клинико-статистически проучвания върху пемфигуса по материалите на кожната клиника за последните 10 години" от Мария Казакова с науч. ръков. д-р Георгиева, "Влиянието на серума на болни от т.н. колагенози, върху тъканни култури от човешки фибробласти" от А. Русков и В. Чавдарова /от кръжока по микробиология/ с научни ръков.: д-р Баждеков и д-р Нинов, получила втора награда на конференцията на СНД и "Съвременното състояние на въпроса за т.н. колагеноза" /лит. обзор/ от А. Русанов. При гостуването на нашата студентска делегация в гр. Сараево - НРЮ, в която беше и А. Русинов, делегацията беше представена с експерименталната работа за колагенозите на същия. Работата беше оценена високо и бе взета за отпечатване в студентското научно списание "Медицинар" - Загреб.

През настоящата учебна година кръжокът работи следните теми: "Лечение на псориазис вулгарис с хидрохинон" от А. Русанов, А. Дурмишев и Ст. Стоянов с научен ръководител д-р Баждеков "Фосфо-хексезо изомеразата при някои заболявания придружени с мускулен разпад" от

Станка Маркова и Янка Табакова с научен ръководител д-р Козловски и д-р Проданов и "Кожни промени при психично болни" от М. Казакова и Цв. Никифоров с научен ръководител д-р Б. Баждеков и д-р Т. Димитров, с които ще се представи на научната конференция. Освен това се работи върху руброфитията на Тодорова и Баголеева.

На всяка сбирка на кръжока се изнасят реферати или доклади върху научни статии от почти всички раздели на дерматовенерологията. Още от началото на своето съществуване кръжокът е провеждал своите сбирки през седмица, само не в четвъртък. Всяка сбирка, наред с реферата или доклада, са се придружавали от демонстрации на болни обикновено от двама кръжочници, някои от които се изнасят на високо научно равнище. Много от кръжочниците са участвували в нощни дежурства. Общо работата на амбулаторията във визитациите, в съботните сбирки на секцията на дерматолозите кръжочници са излизали пред предприятия, събрания, училища и пр. с научно-популярни беседи по кожните заболявания /за кожната ТБК, за пиодермиите, крастата, венерични заболявания и пр./.

През 1953 г. е имало едно оригинално начинание на кръжока - научна сесия, на която са четени доклади от кръжочници и присъствието на професори и асистенти от клиниката. Кръжокът е провеждал съвместни сбирки с други кръжоци по теми, интересували двата кръжока /1961 г. с кръжока по терапия по въпроса за колагенозите/.

През 1953 г. е проведен по радиоредбата на института час, посветен на кръжока. Проведени са посещения в Градския кожно-венерологичен диспансер. На няколко пъти във вестниците "Здравен фронт", "Медицинска трибуна" са печатани статии и снимки на дейността на кръжока. Освен това кръжокът е участвувал със снимки и експонати в изложите на СНД.

Многократно са провеждани екскурзии по различни маршрути /Търново, Варна, Русе, Пловдив/ през време на които кръжочниците са се запознавали с дейността на кожно-венеричните диспансери и са чели доклади и реферати пред лекарите.

Понастоящем кръжокът има председател, зам. председател и секретар. За всяка сбирка на кръжока се води протокол. По инициатива на тазгодишното ръководство на кръжока, от тази година се заведе "Тетрадка на кръжочника", в която се описват имената и данни от дейността на всеки кръжочник, както и данни, които са интересни за историята на кръжока.

Досега от кръжока са излезли много дерматолози, някои от които са на научна работа – д-р Киряков, д-р Хлебаров, д-р Борова, д-р Горанов, д-р Спиров - научен сътрудник към НИКВИ, д-р В. Проданов научен сътрудник към централната биохимична лаборатория, д-р М. Костова, ординатор в кожната клиника и др. През своето 13-годишно съществуване, кръжокът е бил многократно награждаван и сочен, като един от първите кръжоци. През 1953 г. и през 1962 г. кръжокът е бил награждаван от ректората, като един от най-добрите кръжоци. Такава награда получи и през 1962 г. председателят на кръжока, като председател на един от най-добрите. Почетна грамота бе връчена освен това на председателя на кръжока от ГК на ДКМС - София по същите мотиви. Грамотата му беше връчена и в ФНРЮ за участие в научната работа на югославските студенти медици и стоматолози.

Ръководството на катедрата отблизо следи работата на кръжока и оказва добро научно и организационно ръководство. Кръжочниците са получавали винаги качествени консултации, от които са се ползвали. Работата на кръжока е била обсъждана на катедрен съвет. Традиция е експерименталните научни работи на кръжочниците да се четат пред разширени сбирки на кръжока в присъствието на професори и асистенти, на които се правят допълнения и корекция на работите.

Със своята 13-год. работа, кръжокът по дерматовенерология утвърди името си като помощник на клиниката за подбора и подготовката на млади дерматологични кадри.

7 март 1963 г.
София

Научен ръководител на кръжока:
доц. Илия Петков

Председател на кръжока
Ангел Русанов, студент

Отпечатано в 6 екз.
Дадена на Ректората,
проф. Балабанов,
д-р Баждекова, Библиотеката,
А. Русинов и архивата на кръжока.

P. S. Информацията за кръжока по дерматовенерология е предоставена от д-р Веселин Илиев,
и е част то архива на неговата майка професор Сладина Георгиева.

МОИТЕ СПОМЕНИ ЗА КРЪЖОКА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ В КЛИНИКАТА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ-МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Карен Мануелян

Клиника по дерматология, Тракийски Университет, Стара Загора.

MY MEMORIES ABOUT THE STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY IN THE UNIVERSITY CLINIC – SOFIA

Karen Manuelyan

Department of dermatology, Trakia University, Stara Zagora

Моите спомени от кръжока по кожни болести започват през 2004 година, когато негов ръководител беше Проф. Любомир Странски. Председател от страна на студентите беше Развигор Дърленски, който наследи Светлана Каваклиева. Сред участниците в кръжока през годините до 2007-2008 г. бяхме още Валентин Вълчев, Даниела Грозева, Карен Мануелян, Биляна Мирчевска, Лидия Михайлова, Милена Петрова, Малена Тодорова, Мария Христова, Мина Чилянска, Айлин Шеф, Валерия Матеева и други, които несъзнателно може би пропускам.

Въпреки непривлекателното звучене на думата «кръжочник», студентите получаваха добра възможност да се запознаят с преподавателите си, да влязат в клинична и академична среда и за първи път да участват на научни конференции. Екипът работеше заедно с кръжока по психиатрия, ръководен от доц. Георги Койчев и неговия син Иван Койчев. Основните теми на съвместните разработки бяха свързани с депресивност, тревожност и качество на живот при пациенти с кожни болести. За целта, студентите от дерматологичния кръжок преминаваха обучение в катедрата по психиатрия, за да могат да използват някои от скалите, използвани в психиатрията. Тези инструменти след това се прилагаха върху пациенти с хронични дерматози от Кожна клиника.

Резултатите от съвместната работа доведоха до публикуването на статия в Българския психиатричен журнал «Рецептор» през 2005 г. Същата година кръжокът спечели първа награда за най-добра презентация на студентския конгрес в София (на снимката заедно с кръжока по психиатрия пред болница Св. Екатерина). На конференцията през 2007 г. беше спечелена втора награда за постер.

Статия и участия:

1. Дърленски Р, Христова М, Билюков Р, Койчев И, Тодорова М, Тодорова М, Вълчев В, Грозева Д, Петрова М, Мануелян К, Христова Д, Маринова П, Лалева Л, Кънчева Л, Странски Л, Койчев Г. Тревожност, депресия и суициден риск при пациенти с хронични кожни заболявания. Психосоматични дерматози. Български психиатричен журнал Рецептор. 2005; 4:34-41.

2. Evaluation of depression, anxiety and suicidal risk in the patients with chronic dermatological disorders **(1st Award for oral presentation)**. IV International Congress of Medical Sciences (ICMS). 12-15 май 2005. София, България.

3. Quality of life assessment in patients with psoriasis **(2nd Award for poster presentation)**. VI International Congress of Medical Sciences (ICMS). 10-13 май 2007. София, България.



Кръжок по Дерматология и Венерология, 2005 г.

**СТУДЕНТСКИ КРЪЖОК ПО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
КЪМ КЛИНИКАТА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
В АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК - УМБАЛ ТОКУДА, СОФИЯ**

Развигор Б. Дърленски

Клиника по кожни и венерически заболявания, Аджибадем Сити Клиник, УМБАЛ Токуда, София

**STUDENT STUDY GROUP OF DERMATOLOGY AT THE CLINIC OF
DERMATOLOGY AND VENEROLOGY IN ACIBADEM CITY CLINIC-
UMBAL TOKUDA, SOFIA**

Razvigor B. Darlenski

Department of dermatology and venerology Acibadem City Clinic, Tokuda Hospital, Sofia

След закриването на кръжока към клиниката по дерматология и венерология при МУ-София, в духа на добрата традиция, от 2011 г. в клиниката по кожни и венерически заболявания в УМБАЛ Токуда се организира студентски кръжок по дерматовенерология.

Заниманията се провеждат всяка сряда от 13,00 часа в клиниката под ръководството на проф. Здравка Демерджиева.

Обучението на кръжочниците включва обсъждане на трудни за диагноза клинични случаи, клинична работа с пациенти, визитация в стационара на клиниката, участие на студентите в различни научни проекти и изследвания.

Възпитаници на кръжока в годините са много бъдещи дерматолози, между които д-р Деница Желева, д-р Димитър Черкезов, д-р Даниела Делчева, д-р Балкиз Ел Дарауиш, д-р Маргарита Къчева, д-р Мартина Янева, д-р Десислава Николаева и д-р Надежда Хаджиева.

Избрани публикации на участници в студентския кръжок:

1. Чепилев А., Пашов Г., Николаева Д., Нацов К., Димчова Н., Богданов И., Woolly hair nevus в съчетание с пигментен мозаицизъм по хода на линиите на Блашко. Дерматол и Венерол, 2019; 3: 35-38.
2. Гончарова А., Янева М., Котиркова Д., Цветкова Н., Ботева К., Богданов И. Keratoderma palmoplantaris тип Thost-Unna. Дерматол и Венерол, 2018; 3: 19-22.
3. Нацов И., Нацов К., Чепилев А., Георгиева Г., Дърленски Р. Концепцията за „патомимия“ или автоагресията в дерматологичната практика. Дерматол и Венерол, 2021; 1: 3-8.

Нашите кръжочници подготвят клинични случаи, които ще представят на следващите дерматологични събития през 2025 г.

ОТЛИЧИЕ ЗА БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОГ

HONOUR FOR THE BULGARIAN DERMATOLOGIST

Българският дерматолог Д-р Димитър Тодоров Черкезов е избран за младежки редактор на елитното европейско дерматологично списание "Journal of European Academy of Dermatology and Venerology". Поместваме уведомителното писмо на Професор Karl Paul, Главен Редактор на списанието.

ЧЕСТИТО !

Редакционната колегия на списание "Дерматология и Венерология"





Junior Editors for the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)

Lugano, 22.01.2025

Dear Dr. Dimitar Todorov Cherkezev,

On behalf of the JEADV Editorial Team, I would like to extend our heartfelt gratitude for finding the time to apply for the position of Junior Editor.

Among all the many applications received, your experience and cover letter have stood out and we are pleased to announce that **you have been selected for the role of Junior Editor of the JEADV.**

Joining the JEADV Editorial Team as a Junior Editor is a unique opportunity to advance your career in dermatology and venereology, contribute to scientific innovations that will enhance clinical knowledge and patient care, and grow under the guidance of experienced editors.

Specifically, you will be dedicated to section "*STI and genital dermatology*". You will be working alongside *Prof. Elektra Nicolaidou*, who holds the position of Section Editor.

Your appointment comes into force on the **14th of February 2025**, the date of the **JEADV Junior Editor - Inaugural Meeting that will take place from 9:30 to 10:30 AM CET.**

You are kindly invited to join online, where you and other selected junior editors will be presented to the entire JEADV Editorial Team.

During the meeting, the outline of your role will be presented, together with the type and frequency of tasks involved (e.g. Editorial Team Meeting, indication of the amount of paper to review etc.) and you will also have an opportunity to ask any questions you may have.

In addition, a general Editorial Training session will also be conducted on 14th March 2025 from 9:30 to 11:00 AM CET.

All information will follow in due time and should you not be able to attend, recordings will be available.

Please note that the role will continue for a period of four years (until Autumn 2028).

I would like to personally thank you for your commitment to the JEADV and I'm really looking forward to having you as active member of the JEADV editorial team.

Together we will be a driving force to improve the lives of patients with skin diseases worldwide!

Best wishes,

Professor Carle Paul
JEADV Editor-in-Chief

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.

ВСИЧКИ НОМЕРА ОТ БИБЛИОГРАФИЯТА В ТЕКСТА НА СТАТИЯТА СЕ СЛАГАТ В СРЕДНИ СКОБИ.

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.

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 dpi 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 - 2024.

© Авторите на статиите - 2024.