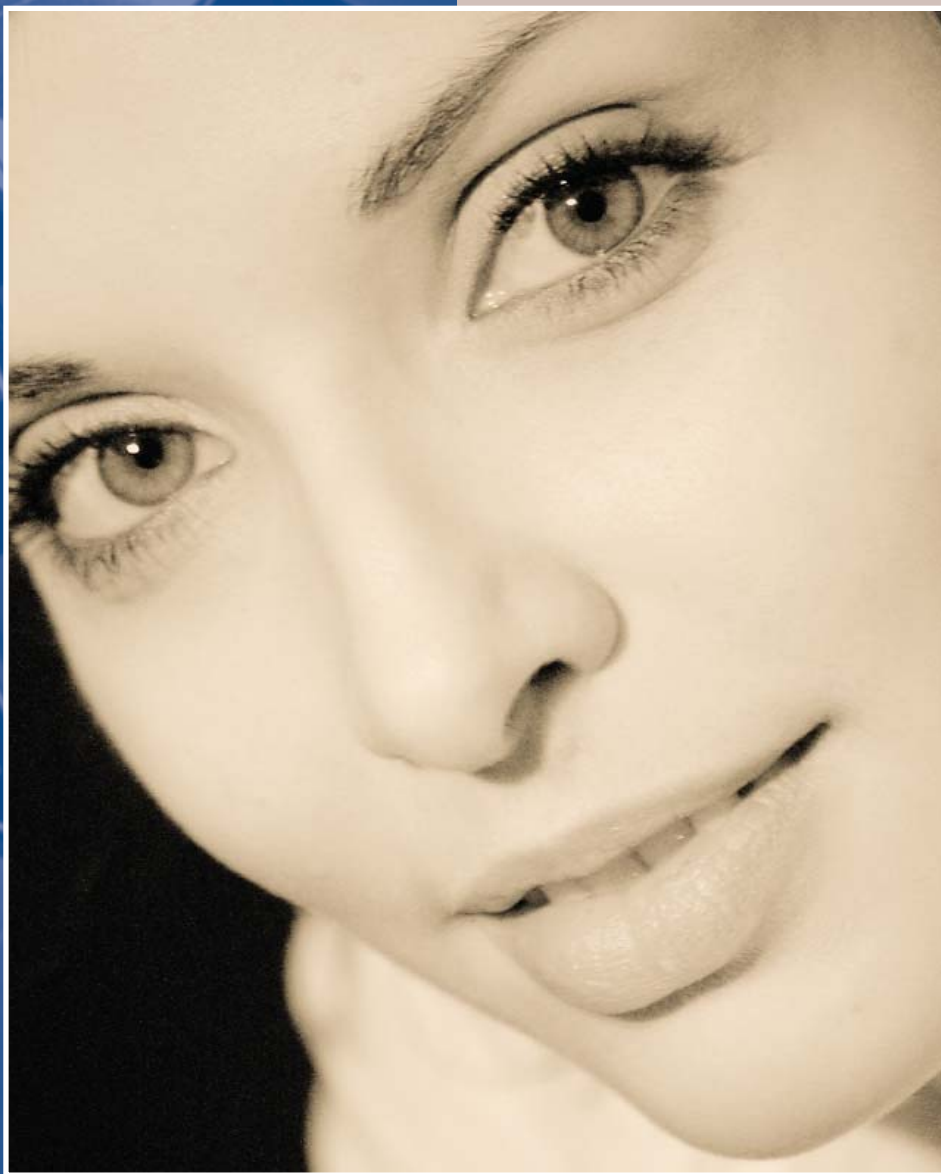




ДЕРМАТОЛОГИЯ

№ 19, 2015



Содержание:

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Взгляд клинического фармаколога на лечение урогенитальных инфекций

Л.Н. Ветошкина, А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, Т.А. Ткаченко

1137

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии

С.С. Вялов

1142

Цитопротективная терапия в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний кожи

Е.И. Касихина

1146

Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт

М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.Б. Шайбакова, Н.В. Полякова, Е.П. Топычанова, Я.В. Кашеева

1150

Современные подходы к лечению псориаза у детей и подростков

А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, В.В. Думченко, Л.П. Макухина

1156

Особенности местной (наружной) терапии осложненного инфекции атопического дерматита

Н.М. Ненашева

1159

Возможности терапии крапивницы препаратом дезлоратадин (Эриус)

С.В. Ключарева

1166

Основные принципы фармакотерапии экземы

В.В. Думченко, М.А. Орлов, И.П. Дорфман

1171

Разноцветный лишай: возможности применения шампуня, содержащего кетоконазол и цинка пиритион

М.В. Устинов, В.А. Чернова

1175

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Необходимость применения метабитотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта

С.А. Бурова

1179

Роль современных наружных средств в профилактике и лечении диабетической стопы

О.С. Полунина, Э.Г. Бахмутова, Е.А. Орлова

1184

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте

Э.Г. Бахмутова, А.Р. Умерова, Т.А. Ткаченко, И.П. Дорфман

1187

Клинические тесты и задачи

1191

РМЖ

№ 19, 2015

105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

и.о. главного редактора

Ж.Г. Оганезова

редакторы-корректоры

Н.А. Виленкина

Т.В. Дека

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 20000 экз. Заказ № 20569

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Взгляд клинического фармаколога на лечение урогенитальных инфекций

К.м.н. Л.Н. Ветошкина¹, д.м.н. А.Р. Умерова¹, к.м.н. И.П. Дорфман¹, Т.А. Ткаченко²

¹ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

Для цитирования. Ветошкина Л.Н., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Ткаченко Т.А. Взгляд клинического фармаколога на лечение урогенитальных инфекций // РМЖ. 2015. № 19. С. 1137–1141.

В последние годы зарегистрирован рост числа случаев урогенитальных инфекций, в т. ч. передающихся половым путем [18]. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются важной медико-социальной проблемой в большинстве стран мира, а в России достигли уровня эпидемии. Среди этиологических агентов, преимущественно передаваемых половым путем и вызывающих воспалительные заболевания урогенитального тракта, наиболее распространены гонорея, трихомониаз и хламидиоз, которыми в совокупности страдают десятки миллионов людей [3]. Ежегодно в мире регистрируется 100 млн случаев заражения хламидиозом, 62 млн – гонореей, 170 млн – трихомониазом. Каждое из этих заболеваний наносит значительный вред здоровью человека.

В настоящее время наблюдается неуклонная тенденция к ассоциации этих возбудителей, возникновению так называемых микст-инфекций, что, несомненно, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. Вероятнее всего, причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения – все это приводит лишь к стиханию острых симптомов и развитию хронического процесса. В дальнейшем последующие заражения другими возбудителями формируют ассоциацию, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру [23].

В настоящее время ВОЗ предъявляет к препаратам для лечения ИППП следующие требования:

- эффективность не ниже 95%;
- доступная цена;
- низкая токсичность и хорошая переносимость;
- медленное развитие резистентности возбудителя болезни;
- возможность однократного приема;
- наличие пероральной формы;
- возможность использования во время беременности и лактации;
- возможность применения у детей [9].

Для проведения рациональной антибактериальной терапии урогенитальных инфекций нужно учитывать следующие принципы:

1. Выбор антибактериального препарата должен основываться на:
 - высокой чувствительности возбудителя к данному препарату, т. е. отсутствии бактериальной резистентности;
 - способности антибиотика создавать терапевтически эффективные концентрации;
 - наименьшей токсичности препарата по сравнению с другими, обладающими такой же антимикробной активностью;

- отсутствию противопоказаний к назначению препарата конкретному пациенту (с учетом сопутствующей патологии, особенно печени и почек, взаимодействия с другими лекарственными препаратами, назначаемыми пациенту);
- хорошей переносимости;
- отсутствию выраженного влияния на микробиотоз влагалища и кишечника;
- доступности приобретения и использования.

2. Способ введения и режим дозирования антибиотика должны предусматривать создание его эффективной концентрации в очаге воспаления и поддержание ее на необходимом уровне до стабильного терапевтического эффекта.

3. Выбор продолжительности курса антибактериальной терапии зависит от особенностей цикла развития и размножения возбудителей, характера течения заболевания и тяжести обострения, а также от индивидуальной переносимости антибактериальных препаратов.

4. Обязательное обследование и лечение половых партнеров.

Основными причинами роста резистентности микрофлоры к антибиотикам и неэффективности проводимой терапии могут быть:

- нерациональная антибактериальная терапия с применением двух и более антибиотиков;
- неправильный подбор дозы препарата и недостаточная длительность терапии;
- длительное нахождение пациентов в условиях стационара;
- частое бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, особенно в домашних условиях [20].

Как в зарубежных, так и в российских рекомендациях перечень антибактериальных препаратов, рекомендуемых для лечения бактериальных ИППП, как правило, ограничен 2–3 фармацевтическими группами. При этом в терапии гонореи приоритет принадлежит цефалоспориновым антибиотикам («золотым стандартом» является цефтриаксон), при лечении хламидиоза – препаратам класса макролидов (азитромицин) и тетрациклинов (доксикалин), трихомониаза – производным имидазолов (метронидазол, орнидазол, тинидазол и др.) [9].

Терапия гонококковой инфекции

До настоящего времени, несмотря на наличие высокоэффективных антимикробных препаратов, во всем мире гонорея остается трудноконтролируемым заболеванием, на эпидемиологию которого значительное влияние оказывают социальные, демографические и поведенческие факторы. Наиболее серьезной проблемой в терапии гонореи являются рост и быстрое распространение резистентности гонококка как к традиционно применяющим-

ся, так и к новейшим антибиотикам [18]. Устойчивость гонококков по отношению к различным антибиотикам регистрируется повсеместно, но отношение к конкретному антибиотику зависит от географического региона, т. к. значение определенного спектра тех или иных антибиотиков, так же как и других препаратов, весьма отличается в различных странах и регионах, а следовательно, механизмы и степень развития резистентности будут в значительной степени иметь «географический» характер [1].

Нужно отметить, что в настоящее время во всем мире отмечается рост устойчивости *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам (уровень устойчивости *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам в США вырос с менее 1% в 2001 г. до 13,3% к началу 2006 г., а среди мужчин-гомосексуалистов – с 1,6 до 38%) [39]. В России также уровень устойчивости гонококков к ципрофлоксацину остается стабильно высоким – 50% в 2005–2006 гг. и 49% – в 2007–2008 гг. [33, 34]. Таким образом, рост резистентности превысил допустимый порог в 5%, с которого начинают пересматривать тактику антибиотикотерапии, что привело к пересмотру зарубежных и российских рекомендаций по терапии гонококковой инфекции и исключению фторхинолонов [12, 35, 39]. Согласно данным о профиле резистентности гонококка в Российской Федерации, наблюдаются однонаправленные тенденции роста устойчивости к пенициллинам, тет-

рациклинам, фторхинолонам, азитромицину, и во всех федеральных округах, за исключением Уральского, – к спектиномицину. Лечение гонококковой инфекции препаратами, не вошедшими в российские клинические рекомендации (пенициллины, тетрациклины, фторхинолоны, азитромицин), возможно только при доказанной чувствительности выделенного клинического изолята к ним [10].

Отличительной чертой современных методов лечения не только гонореи, но и других урогенитальных инфекций является преобладание однократных (одномоментных) методик. Препаратом первого выбора для лечения гонореи во всем мире остается цефтриаксон при внутримышечном однократном введении в дозе 250 мг. Цефтриаксон обладает выраженным антибактериальным действием и одновременно оказывает профилактическое трепонемостатическое действие [1]. Цефтриаксон в виде однократной инъекции 250 мг обеспечивает продолжительную высокую бактерицидную концентрацию в крови. Крупномасштабные клинические исследования показывают, что цефтриаксон безопасен и эффективен для лечения неосложненной гонореи различной локализации с эффективностью 99,2% в лечении неосложненной урогенитальной и аноректальной и 98,9% – фарингеальной инфекции. Нет клинических данных, поддерживающих использование цефтриаксона в дозе больше 250 мг [42].

Таблица 1. Современные международные и российские рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии гонококковой инфекции

Рекомендации по лечению ИППП Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) (2015 г.) [42]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (2012 г.) [10]
Лечение неосложненной гонококковой инфекции шейки матки, уретры и прямой кишки: Цефтриаксон 250 мг однократно внутримышечно плюс азитромицин 1,0 г перорально однократно Альтернативные препараты В случае непереносимости цефтриаксона: цефиксим 400 мг перорально однократно плюс азитромицин 1,0 г перорально однократно	Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта (A54.0), гонококкового фарингита (A54.5) и гонококковой инфекции аноректальной области (A54.6): Цефтриаксон 250 мг однократно внутримышечно или цефиксим 400 мг однократно внутрь, или спектиномицин* 2,0 г однократно внутримышечно
Лечение гонококкового конъюнктивита: Цефтриаксон 1,0 г однократно внутримышечно плюс азитромицин 1,0 г перорально однократно	Лечение гонококковой инфекции глаз (A54.3) у взрослых: Цефтриаксон 1,0 г однократно внутримышечно
–	Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (A54.1), гонококкового пельвиоперитонита и другой гонококковой инфекции мочеполовых органов (54.2): Цефтриаксон 1,0 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 ч в течение 14 дней, или цефотаксим 1,0 г внутривенно каждые 8 ч в течение 14 дней, или спектиномицин* 2,0 г внутримышечно каждые 12 ч через 24–48 ч после начала парентеральной антибактериальной терапии, при условии исчезновения клинических симптомов заболевания возможно продолжение терапии по схеме: цефиксим 400 мг внутрь 2 р./сут – 14 дней
Лечение беременных: Цефтриаксон 250 мг однократно внутримышечно плюс азитромицин 1,0 г перорально однократно	Лечение беременных: Цефтриаксон 250 мг однократно внутримышечно или цефиксим 400 мг однократно, или спектиномицин* 2,0 г однократно внутримышечно
–	Лечение детей (при массе тела менее 45 кг): Цефтриаксон 125 мг однократно внутримышечно или спектиномицин* 40 мг/кг массы тела (не более 2,0 г) однократно внутримышечно

* – только для Уральского федерального округа

В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (2012 г.), из цефалоспоринов также рекомендуется использовать цефиксим по 400 мг внутрь (однократно) (табл. 1). Для больных, проживающих в Уральском федеральном округе, рекомендуется применять спектиномицин в дозе 2,0 г однократно внутримышечно [10]. Согласно рекомендациям по лечению ИППП Центров США по контролю и профилактике заболеваний (2015 г.), терапией первой линии является комбинация цефтриаксона в дозе 250 мг внутримышечно и азитромицина в дозе 1 г перорально. Двойная терапия препаратами с различными механизмами действия используется для предупреждения развития резистентности. К тому же часто у пациентов встречается сочетание гонококковой инфекции с хламидийной, а данный режим терапии воздействует сразу на два возбудителя. Применение цефиксима перорально в дозе 400 мг может рассматриваться только как альтернативная схема, потому что он не создает такой же высокой устойчивой сывороточной концентрации, как применение

250 мг цефтриаксона внутримышечно. Цефиксим также используется в сочетании с азитромицином [42].

Лечение беременных, больных гонококковой инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушеров-гинекологов. Терапия новорожденных, родившихся от матерей, больных гонококковой инфекцией, проводится при участии неонатологов. Рекомендуется проводить профилактическое лечение даже при отсутствии у них гонококковой инфекции. Лечение гонококковой инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых [10].

Лечение хламидийной инфекции

Препаратами выбора для лечения урогенитального хламидиоза как в российских, так и зарубежных рекомендациях являются азитромицин, который дается в однократной дозе 1 г, и доксициклин по 0,1 г 2 р./сут внутрь в течение 7 дней (табл. 2). В российских рекомендациях кроме азитромицина также присутствует другой представитель макролидов – джозамицин

Таблица 2. Современные международные и российские рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии хламидийной инфекции

Рекомендации по лечению ИППП Центров США по контролю и профилактике заболеваний (2015 г.) [42]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (2012 г.) [10]
<i>Препараты выбора:</i> азитромицин 1,0 г перорально или доксициклин 100 мг перорально 2 р./сут в течение 7 дней <i>Альтернативные препараты:</i> эритромицин основание 500 мг перорально 4 р./сут в течение 7 дней или эритромицин этилсукцинат 800 мг перорально 4 р./сут в течение 7 дней, или левофлоксацин 500 мг перорально 1 р./сут в течение 7 дней, или офлоксацин 300 мг перорально 2 р./сут в течение 7 дней	Лечение хламидийной инфекции нижнего отдела мочеполовой системы (A56.0), аноректальной области (A56.3), хламидийного фарингита (A56.4), хламидийного конъюнктивита (A74.0): <i>Препараты выбора:</i> доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней или джозамицин 500 мг внутрь 3 р./сут в течение 7 дней, или азитромицин 1,0 г внутрь однократно <i>Альтернативные препараты:</i> левофлоксацин 500 мг внутрь 1 р./сут в течение 7 дней или офлоксацин 400 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней
—	Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов (A56.1, A56.8): <i>Препараты выбора:</i> доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 р./сут в течение 14–21 дня или джозамицин 500 мг внутрь 3 р./сут в течение 14–21 дня <i>Альтернативные препараты:</i> левофлоксацин 500 мг внутрь 1 р./сут в течение 14–21 дня или офлоксацин 400 мг внутрь 2 р./сут в течение 14–21 дня
Лечение беременных: <i>Препараты выбора:</i> азитромицин 1,0 г перорально однократно <i>Альтернативные препараты:</i> амоксициллин 500 мг перорально 3 р./сут в течение 7 дней или эритромицин основание 500 мг перорально 4 р./сут в течение 7 дней, или эритромицина основание 250 мг перорально 4 р./сут в течение 14 дней, или эритромицина этилсукцинат 800 мг перорально 4 р./сут в течение 7 дней, или эритромицина этилсукцинат 400 мг перорально 4 р./сут в течение 14 дней	Лечение беременных: джозамицин 500 мг внутрь 3 р./сут в течение 7 дней
Лечение детей (с массой тела менее 45 кг): Эритромицин основание или этилсукцинат в дозе 50 мг/кг перорально, разделенной на 4 приема в течение 14 дней. Данные об эффективности и оптимальной дозе азитромицина для лечения хламидийной инфекции у детей с массой тела менее 45 кг ограничены	Лечение детей (с массой тела менее 45 кг): джозамицин 50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 3 приема, в течение 7 дней
Лечение детей (с массой тела более 45 кг, но младше 8 лет): азитромицин 1,0 г перорально однократно Лечение детей старше 8 лет: азитромицин 1,0 г перорально или доксициклин 100 мг перорально 2 р./сут в течение 7 дней	Лечение хламидийной инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний

[10, 42]. Согласно данным метаанализа, у мужчин с хламидийным уретритом использование доксициклина в дозе 100 мг в течение 7 дней достоверно чаще приводит к эрадикации *C. trachomatis* на 4-й нед. после начала терапии, чем применение азитромицина в дозе 1 г однократно. При этом не выявлено достоверных различий в частоте эрадикации возбудителя и клинической эффективности на 2-й нед. после начала лечения, частоте достижения стойкого клинического ответа и развития нежелательных лекарственных реакций [11].

Рекомендуется использовать доксициклина моногидрат, который переносится гораздо лучше, чем доксициклин в форме гидрохлорида. В этой форме он обладает меньшим раздражающим действием на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Риск развития побочных эффектов при применении доксициклина моногидрата минимален. Также этот препарат показал высокую эффективность в лечении различных форм хламидийной инфекции [13]. Недостатком доксициклина является противопоказание к назначению детям до 8 лет и беременным женщинам [8].

Важной фармакокинетической особенностью азитромицина является создание высоких и стабильных концентраций в тканях и средах репродуктивных органов, причем это достигается даже при однократном приеме. Концентрации азитромицина в слизистой цервикального канала в первый день после приема 1,0 г (однократно) в 9,5 раза, а через 7 дней – в 5,5 раза превышали концентрации препарата в сыворотке [19]. К дополнительным достоинствам азитромицина следует отнести его хорошую переносимость и низкую частоту развития побочных эффектов.

Альтернативные режимы предусматривают назначение фторхинолонов (левофлоксацин 500 мг внутрь 1 р./сут или офлоксацин 400 мг внутрь 2 р./сут) в течение 7 дней [10]. Нужно отметить, что левофлоксацин является левовращающим изомером офлоксацина. *In vitro* левофлоксацин в 2 раза активнее офлоксацина и близок к нему по фармакокинетическим параметрам. На основании широкого применения в клинике этот препарат рассматривается как фторхинолон с наилучшими показателями в отношении переносимости и рекомендуется для применения, в зависимости от тяжести или локализации инфекции, 1–2 р./сут [15, 16, 24]. В рекомендациях по лечению ИППП, выпущенных Центром США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), к альтернативным режимам также относится применение эритромицина [42].

Имеются различия в лечении беременных и детей в российских и зарубежных рекомендациях. В российских рекомендациях препаратом выбора у беременных женщин и детей является джозамицин [10], в зарубежных – азитромицин, в качестве альтернативных препаратов рекомендуются эритромицин и амоксициллин [10, 42].

Несмотря на то, что джозамицин включен в европейские и российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин, данные о его эффективности и безопасности у этой категории пациенток практически отсутствуют. Сведений о степени проникновения препарата через плаценту найти не удалось. Опыт клинического применения джозамицина для лечения инфекций во время беременности весьма ограничен, крупномасштабные исследования эффективности и безопасности данного антибиотика у беременных не проводились, возможные неблагоприятные перинатальные исходы могли остаться незамеченными, следовательно, нет оснований рекомендовать джозамицин в качестве препарата выбора для лечения беременных женщин [21]. По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований [25, 26,

28–31, 38, 41], сравнивавших эффективность и безопасность применения однократной дозы азитромицина (1 г) с таковыми эритромицина или амоксициллина при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин [36], азитромицин по эффективности не уступал 7-дневным курсам лечения препаратами сравнения (относительный шанс (ОШ) = 1,45; 95% ДИ 0,82–2,57 в популяции пациенток, пригодных для клинической оценки, n=344) [14]. Кроме того, использование азитромицина сопровождалось меньшим числом побочных эффектов, особенно гастроэнтерологических, и большей комплаентностью [19, 36, 37]. Таким образом, азитромицин является эффективным антибиотиком в лечении хламидийной инфекции и обладает благоприятным профилем безопасности во время беременности, что подтверждается результатами исследований.

Лечение урогенитального трихомониаза

Единственной группой лекарственных препаратов, эффективных в отношении *T. vaginalis*, являются производные 5-нитроимидазолов (5-НИМЗ), антипротозойная активность которых была установлена в 1956 г. В 1960 г. впервые для лечения трихомонадной инфекции был применен метронидазол, который является родоначальником этой группы препаратов [6]. В последнее десятилетие на основе ядра имидазола созданы препараты с улучшенными фармакокинетическими параметрами (секнидазол, орнидазол, тинидазол и др.), которые позволяют снижать дозировки и уменьшать длительность лечения, обладают лучшей переносимостью у больных отмечается хорошая приверженность лечению такими препаратами [7]. Хотя однотипный механизм действия обуславливает возможность развития перекрестной резистентности трихомонад к нитроимидазолам, она тем не менее является неполной и выявляется относительно редко [2]. Препараты этой группы обладают высокой активностью в отношении простейших и анаэробных бактерий: *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. caccae*, *B. uniformis*; *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*; *Trichomonas spp.*, в т. ч. *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Lamblia intestinalis*), *Leishmania spp.* Производные 5-НИМЗ отличаются быстрым бактерицидным действием: величины минимальных бактерицидных концентраций в отношении большинства анаэробных бактерий чаще всего равны или превышают МПК в 2–4 раза [6]. При наличии как *T. vaginalis*, так и анаэробных бактерий (например, при бактериальном вагинозе) нитроимидазолы проникают внутрь через клеточную стенку возбудителя [7]. В настоящее время синтезированные препараты из группы нитроимидазолов используют как для системного, так и для местного применения [17].

Производные 5-НИМЗ характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении (80–100%), что позволяет использовать внутривенное введение только при тяжелых формах анаэробной инфекции. Препараты имеют большой объем распределения, проникают в жидкости и ткани организма, грудное молоко, преодолевают плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Нитроимидазолы медленно выводятся из организма и обеспечивают после приема однократной дозы терапевтический уровень в отношении анаэробов и простейших в течение 2 дней. Их отличительной особенностью является оказание длительного постантибиотического эффекта в отношении анаэробных бактерий и простейших [6, 7].

В современных рекомендациях по лечению ИППП Центра США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) 2015 г. для лечения трихомонадной инфекции реко-

мендуется использование метронидазола и тинидазола (табл. 3). Из всех препаратов они одобрены FDA для перорального и парентерального лечения трихомониаза. В качестве терапии первой линии рассматривается назначение этих препаратов в дозе 2 г однократно [42]. Сравнительные исследования по использованию метронидазола и других нитроимидазолов при трихомонадной инфекции показали, что однократный прием большинства препаратов в дозе 1,5–2 г сопровождается хорошим клиническим эффектом при относительно благоприятном профиле безопасности [2, 27]. Альтернативная терапия – метронидазол по 500 мг 2 р./сут в течение 7 сут [42].

Тинидазол достигает более высоких концентраций в сыворотке и урогенитальном тракте, имеет больший период полувыведения по сравнению с метронидазолом (12,5 против 7,3 ч) и вызывает меньше гастроинтестинальных побочных эффектов. В рандомизированных клинических исследованиях с использованием рекомендованных режимов метронидазола частота излечения составила приблизительно 84–98%, тинидазола – 92–100%. Рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие однократный прием в дозе 2 г метронидазола и тинидазола, показали, что тинидазол равнозначно или лучше метронидазола способствует паразитологическому излечению и уменьшению интенсивности симптомов [42].

В российских рекомендациях кроме вышеуказанных препаратов также рекомендуется использование орнидазола. В качестве первой линии указано курсовое применение препаратов, однократное введение рекомендуется как альтернативная терапия [10].

Орнидазол имеет ряд клинических и фармакокинетических преимуществ по сравнению с метронидазолом. Препарат более длительное время поддерживает эффективные значения минимальной подавляющей концентрации, т. к. имеет более длительный период полувыведения (13–14 ч у орнидазола против 7,3 ч у метронидазола) и высокие показатели свободной фракции (связь с белками плазмы менее 15% для орнидазола и более 20% – у метронидазола). В сравнительном исследовании эффективности метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза клиническая эффективность метронидазола составила 57,6% по сравнению с 94,5% для орнидазола [32]. Меньшая частота приема и удобство применения повышают приверженность пациентов к лечению. Со структурными особенностями молекулы орнидазола связана более низкая частота развития нежелательных реакций, в т. ч. со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта [4, 22]. Препарат можно применять вместе с антикоагулянтами, орнидазол не взаимодействует с алкоголем. Проведенные исследования также показали хорошую переносимость препарата. Так, частота нежелательных реакций на фоне приема метронидазола составила 59%, орнидазола – 3,7% [5, 32].

Во время лечения имидазолами необходимо избегать приема алкоголя. В зависимости от физико-химических свойств препаратов этой группы наблюдается различное их взаимодействие с алкоголем. Метронидазол и тинидазол ингибируют в организме активность фермента альдегиддегидрогеназы, вследствие чего возникает дисульфирамоподобная реакция, в то время как орнидазол и некоторые другие производные этой группы совместимы с алкоголем [6]. Дисульфирамоподобная реакция проявляется такими симптомами, как тахикардия, тревожность, пульсирующая головная боль, покраснение лица, слабость, головокружение, тошнота, рвота, гипотензия, аритмия и зуд. Эти реакции – результат увеличения уровня ацетальдегида вследствие ингибирования его метаболизма. Повышение уровня ацетальдегида вызывает описанные проявления как вследствие прямого эффекта, так и из-за высвобождения гистамина. Реакции различаются по тяжести и даже могут приводить к смертельному исходу, особенно вследствие аритмий. Для снижения риска развития дисульфирамоподобной реакции воздерживаться от приема алкоголя необходимо в течение 24 ч после применения метронидазола и в течение 72 ч – после приема тинидазола [40, 42].

Метронидазол проникает через плацентарный барьер, однако данные проведенных исследований свидетельствуют, что он представляет низкий риск для беременных женщин. Для предотвращения преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и низкой массы плода лечение беременных может осуществляться на любом сроке беременности с однократным применением метронидазола в дозе 2,0 г. Такой режим введения указан как в зарубежных, так и в российских рекомендациях [10, 42].

В заключение можно сказать, что внедрение в практику современных клинических рекомендаций по диагностике и тактике ведения больных с ИППП будет способствовать улучшению качества лечения этих пациентов, что приведет к дальнейшему повышению контроля за ИППП, являющимися социально значимыми заболеваниями.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 3. Современные международные и российские рекомендации по выбору антимикробных препаратов для терапии урогенитального трихомониаза

Рекомендации по лечению ИППП Центров США по контролю и профилактике заболеваний (2015 г.) [42]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (2012 г.) [10]
Рекомендованные схемы лечения: метронидазол 2 г внутрь однократно или тинидазол 2 г внутрь однократно Альтернативные схемы лечения: метронидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней	Рекомендованные схемы лечения: метронидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней или орнидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 5 дней, или тинидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 5 дней Альтернативные схемы лечения: метронидазол 2,0 г внутрь однократно или орнидазол 1,5 г внутрь однократно, или тинидазол 2,0 г внутрь однократно
–	Лечение осложненного рецидивирующего трихомониаза и трихомониаза других локализаций: метронидазол 500 мг внутрь 3 р./сут в течение 7 дней или 2,0 г внутрь 1 р./сут в течение 5 дней, или орнидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 10 дней, или тинидазол 2,0 г внутрь 1 р./сут в течение 3 дней
Лечение беременных: метронидазол 2,0 г однократно	Лечение беременных: метронидазол 2,0 г однократно
–	Лечение детей: метронидазол 10 мг/кг массы тела внутрь 3 р./сут в течение 5 дней или орнидазол 25 мг/кг массы тела 1 р./сут в течение 5 дней

Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии

Клиника GMS, РУДН

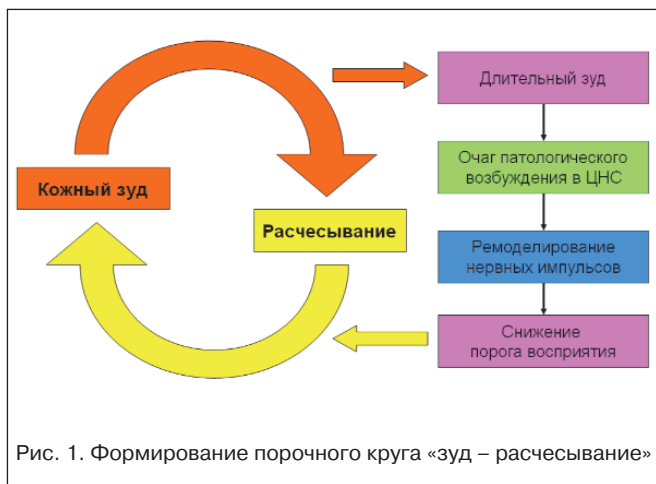
Профессор С.С. Вялов

Для цитирования. Вялов С.С. Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии // РМЖ. 2015. № 19. С. 1142–1145.

Зуд является частым симптомом при многих клинических состояниях, таких как дерматологические нарушения, невропатические заболевания, системные и психиатрические болезни. В дополнение к физическим эффектам (повреждение кожи, вторичные инфекции, шрамы и нарушение сна) зуд может провоцировать и эмоциональную нестабильность, агитацию и депрессию, а в тяжелых случаях – стать невыносимым. Пусковые факторы зуда, его сила и тяжесть влияют на подход к лечению. В то время как у одних пациентов зуд достаточно легкий и быстро поддается лечению, в других случаях терапия должна подбираться индивидуально. Для лечения зуда используется большое количество различных препаратов, относящихся к разным терапевтическим группам, тем не менее данные об их эффективности ограничены. Используются как фармакологические, так и немедикаментозные методы лечения. Местное лечение обычно применяется при локализованном зуде, системные средства чаще используются у пациентов, имеющих генерализованный зуд [1–3].

Механизм развития зуда

Зуд вызывается стимуляцией безмиелиновых гистамин-чувствительных периферических нервных волокон С-типа. Негистаминовые нервные волокна также принимают участие в передаче сигнала зуда. Медиаторами, ответственными за передачу зуда от периферии к центру, являются: гистамин, протеазы, катепсин, гастрин-связанный пептид, опиоиды, вещество Р, фактор роста нервов, интерлейкины и простагландины. В отличие от боли, вызывающей рефлекс «отстранения и избегания», при зуде возникает рефлекс «обработки». Почесывание, трение, разминание, согревание, щипание зудящих участков приводят к моментальному, но не длительному удовлетворению. Сильный зуд облегчается только путем тяжелых самоповреждений, приводящих к замещению ощущения зуда чувством боли [4–6].



При длительном зуде в коре головного мозга формируется очаг патологического возбуждения. В такой ситуации зуд из защитной реакции становится стандартной реакцией кожи на различные раздражители. В ответ на длительное расчесывание изменяется состояние периферических нервных рецепторов, что приводит к снижению порога восприятия зуда. Таким образом, формируется порочный круг, наличие которого объясняет трудности терапии зуда (рис. 1) [7, 8].

Диагностика зуда

Критерием дифференциации острого и хронического зуда считается интервал 6 нед. По происхождению выделяют следующие категории зуда (табл. 1): дерматологический зуд вследствие первичного повреждения кожи (например, при ксерозе, атопическом дерматите, псориазе, кожных инфекциях, Т-клеточной лимфоме) и системный зуд при различных заболеваниях (например, при хронической почечной недостаточности, заболеваниях печени, лимфопролиферативных или заболеваниях крови, малигнизации). Кроме того, с клинической точки зрения крайне важным представляется неврогенный зуд вследствие нарушений периферической или центральной нервной системы (парестезии, брахиорадиальный зуд, множественный склероз). Особые затруднения в диагностике и дифференциальной диагностике вызывает психогенный зуд, возникающий при психических нарушениях, депрессии, тревожности, психогенных эксфолиациях, бреде, поскольку объективного метода определения этого вида зуда так и не разработано. Если причину зуда при детальном обследовании вы-

Таблица 1. Этиология зуда

Дерматологические причины зуда	Системные причины зуда
Ксероз	Уремический зуд (заболевания почек)
Атопический дерматит	Холестатический (заболевания печени)
Контактный дерматит	Паранеопластический зуд
Крапивница	Заболевания щитовидной железы
Дерматофития	Сахарный диабет
Плоский лишай	Зуд беременных
Псориаз	Заболевания соединительной ткани
Чесотка	Медикаментозный зуд
Педикулез	Неврологические расстройства
Буллезный пемфигоид	Психогенный зуд
Аллергия	Сенильный зуд

явить не удастся, его определяют как первичный, или идиопатический, зуд.

Сухость кожи, возможно, является одной из причин идиопатического зуда, в ряде случаев он обусловлен воспалительными заболеваниями кожи, такими как экзема, чесотка, или системными заболеваниями, например, холестазом, почечной недостаточностью, железодефицитной анемией. Связанные с возрастом изменения в нервных волокнах и ухудшение восприятия боли приводят к нарушению центрального ингибирования зуда, что может играть роль в развитии сенильного зуда. Однако в большинстве случаев причину установить не удается. Идиопатический зуд остается диагнозом исключения [9, 10].

Первичное обследование

При отсутствии выраженных симптомов, кроме зуда или изменений кожи, необходимо проведение обследования. Многие рекомендации предлагают проведение обследования на основании наличия или отсутствия ответа на назначение короткого курса противозудной терапии. Если причина зуда остается недиагностированной, согласно рекомендациям, проводится скрининговое обследование пациента (табл. 2).

Вторичное исследование исходит из полученных при скрининге данных и обычно включает иммунофлуоресцентные методы для исключения буллезного пемфигоида, серологические анализы на гепатит В и С, анализ мочи, биохимическое исследование крови (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин, холестерин, мочевая кислота, кислая фосфатаза, общий белок), электрофорез и иммуноэлектрофорез белков, анализ кала на скрытую кровь, гельминты и яйца глистов. При наличии дополнительных показаний проводятся уточняющие лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и гистологические исследования (рис. 2).

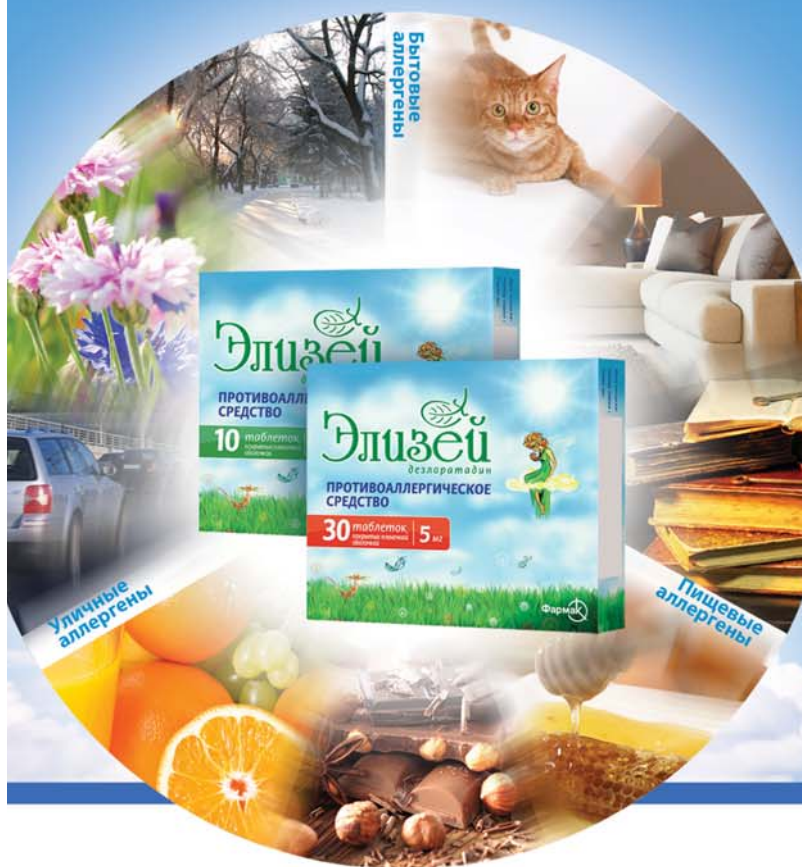
Лечение зуда

На подход к выбору терапии влияют пусковой фактор, длительность и тяжесть симптомов кожного зуда. В то время как части пациентов необходима терапия легкой интенсивности, для отдельных больных требуется экстремальная терапия. Для лечения зуда используется

Таблица 2. Первичное скрининговое обследование при кожном зуде

Название исследования	Цель исследования
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ	Для исключения опухолевых образований, миелопролиферативных заболеваний, дефицита железа
Билирубин сыворотки, трансаминазы (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ)	Для оценки подтверждения заболеваний печени
ТТГ (тиреотропный гормон)	Для исключения заболеваний щитовидной железы
Мочевина, креатинин	Для исключения патологии почек
Рентген грудной клетки	Для исключения лимфаденопатии
Антитела к ВИЧ	У пациентов высокого риска
Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза	

ДЫШИ, ЧУВСТВУЙ, НАСЛАЖДАЙСЯ КРУГЛЫЙ ГОД!



ЭЛИЗЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ

- ✓ **Заложенность носа и чихание**
- ✓ **Покраснение, зуд глаз и слезотечение**
- ✓ **Кожный зуд**

ВСЕГО ОДНА ТАБЛЕТКА 1 РАЗ В СУТКИ



Рег. номер: ЛП-002426. Представительство ПАО «Фармак» в России: 121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5, офис 44. Тел.: +7 (495) 269-08-14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

большое число препаратов из различных терапевтических групп, данные по которым имеют существенные различия, а иногда даже противоречия. Эффективно как медикаментозное, так и немедикаментозное лечение. Топические формы чаще используются в лечении локализованного местного зуда, в то время как системная терапия обычно необходима пациентам с генерализованным зудом [11].

Немедикаментозное лечение

Принципы немедикаментозной терапии заключаются в устранении пускового фактора, приведшего к появлению или развитию зуда, а также факторов, усиливающих тяжесть зуда. Увлажнение кожи (купание, водные процедуры) является обязательным компонентом немедикаментозного лечения, особенно в тех случаях, когда у пациента наблюдается выраженная сухость кожных покровов, вызванная расчесыванием. Пациентам с генерализованным зудом необходимо обучение уходу за кожей и гигиене. Крайне важно больным с зудом следить за гигиеной рук и обрезать ногти. Также симптомы зуда могут усиливаться при нагревании и экспозиции тепла. В связи с этим необходимы местный холод и охлаждение кожи (легкая одежда, кондиционирование помещений). Рекомендуются ношение проветриваемой одежды, предпочтение теплого душа (против горячих ванн), что может уменьшить симптомы. Могут быть использованы охлаждающие лосьоны, например 4% ментол. Избегание раздражения (прямой контакт с кожей) поврежденной и зудящей кожи представляется очевидным, так же как и снижение общего уровня стресса и уменьшение тревожности (йога, акупунктура). Крайне важно в лечении прерывание цикла «зуд – расчесывание» [12–14].

Местное лечение

Большую роль в лечении зуда играет наружная терапия, но большинство местных препаратов действуют кратковременно. Местная терапия показана для большинства пациентов с локализованными формами зуда, например, при дерматитах, лишае, парестезиях, брахиорадиальном зуде. В качестве местной терапии применяются топические кортикостероиды, капсаицин, ингибиторы кальциневрина, местные анестетики и антигистаминные препараты. Общим для всех наружных средств лечения зуда является противопоказание к использованию при наличии признаков воспаления, а так-

же короткие курсы терапии от 2 до 4 нед. и возможность абсорбции в системный кровоток [15].

Топические кортикостероиды эффективны для лечения воспалительных заболеваний кожи, ассоциированных с кожным зудом. В отсутствие признаков воспаления применение кортикостероидов не показано. Потенциальные побочные эффекты топических стероидов включают атрофию кожи и супрессию гипоталамо-гипофизарной оси [16].

Капсаицин (вещество, добываемое из перца чили) также используется в местном лечении кожного зуда. Механизм его действия связан с воздействием на ванилоидные рецепторы VR1 (TRPV1) и ионные каналы в кожных нервах. Общее действие ингибирует нервную передачу боли и зуда. Исследования капсаицина показывают хорошие результаты в лечении аквагенного зуда и зуда при хронической почечной недостаточности [17].

Ингибиторы кальциневрина используются для лечения многих воспалительных заболеваний кожи. Сегодня доступны такролимус и пимекролимус, которые значительно уменьшают зуд при atopическом дерматите, аногенитальном и неврогенном зуде, плоском лишае [18, 19].

Местные анестетики (лидокаин, прилокаин) демонстрируют местное противозудное действие при уремическом и невропатическом зуде, экзематозном дерматите и псориазе [20].

Таким образом, у пациентов с легкими или нечастыми симптомами, а также локализованным зудом фокус терапии направлен на общие мероприятия, построение взаимодействия с врачом, симптоматическую и местную терапию (рис. 3).

Системная терапия

Хотя местные препараты имеют определенный эффект в лечении локальных проявлений зуда, для лечения генерализованного, или нелокализованного, зуда применяются системные препараты. В числе общих средств лечения зуда используются антигистаминные препараты и препараты, действующие на центральную нервную систему. Кроме этого, системная терапия может включать использование седативных средств (антидепрессанты, антиконвульсанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), стабилизаторов мембран тучных клеток, гипосенсибилизирующих средств, секвестрантов, энтеросорбентов, салицилатов. Пациенты с умеренными симптомами или генерализованным зудом, ухудшающим качество жизни, должны получать системную терапию. Препаратами первого выбора являются антигистаминные средства в широком диапазоне дозировок – от стандартных до четырехкратных [21, 22].

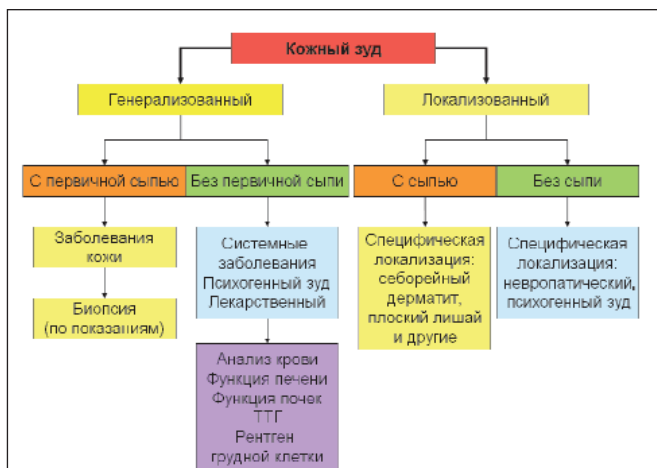


Рис. 2. Дифференциальная диагностика кожного зуда (по G. Yosipovitch, A.G. Dawn, M.W. Greaves, 2008, с изм.)

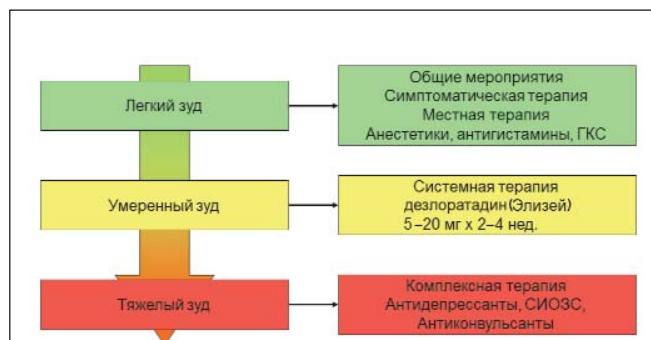


Рис. 3. Схема ведения пациентов в зависимости от интенсивности зуда
Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды

Пероральный прием блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в высоких дозах приводит к уменьшению передачи возбуждения по афферентным нервным волокнам С-типа, а также к снижению выброса медиаторов зуда из тучных клеток кожи. Благодаря высокому профилю безопасности и широкой доступности антигистаминные препараты являются средством первого выбора для лечения кожного зуда.

Однако данные об эффективности системных антигистаминных препаратов (за исключением данных об их применении при крапивнице и мастоцитозе) ограничены. Системный обзор рандомизированных клинических исследований не подтвердил и не опроверг эффективность антигистаминных препаратов в лечении пациентов с атопическим дерматитом. Несмотря на то, что в ряде случаев механизм действия антигистаминных препаратов при кожном зуде, как и механизм развития самого зуда, остается неясным, седативный эффект антигистаминных препаратов первого поколения приводит к улучшению сна у пациентов с прогрессирующим зудом [23–25].

Перспективным является применение препарата **Элизей** (дезлоратадин), который представляет собой первичный активный метаболит лоратадина. Препарат ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток, которые играют наиболее важную роль в патогенезе кожного зуда. Он уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры. Препарат практически не имеет седативного эффекта и при приеме в дозе 7,5 мг не влияет на скорость психомоторных реакций, не обладает адренолитической и холинолитической активностью.

По механизму действия Элизей отличается от дифенгидрамина и других противогистаминных препаратов первого поколения: он не только блокирует H_1 -рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина в тканях. Элизей относится ко второму поколению антигистаминных препаратов, оказывает выраженное противозудное и антиэкссудативное действие продолжительного характера. Стандарты дерматологических обществ, как Европейского, так и Российского, содержат рекомендации по использованию антигистаминных препаратов второго поколения в качестве первой линии терапии кожного зуда. Рекомендованная дозировка Элизея (дезлоратадина) для лечения заболеваний, сопровождающихся зудом, может составлять от 5 до 20 мг в сутки. При приеме препарата не наблюдают изменений биохимических показателей крови и мочи, он не влияет на уровень АД, показатели ЭКГ и ЭЭГ, содержание глюкозы и холестерина в крови.

Таким образом, Элизей обладает выраженным противозудным действием (характерным для антигистаминных препаратов первого поколения), а также высокой селективностью и безопасностью. Поэтому данное средство может быть препаратом выбора в лечении кожного зуда.

При наличии дополнительных показаний, недостаточном эффекте или отсутствии эффекта от антигистаминных препаратов в лечении используются другие системные лекарственные средства.

Антагонисты опиоидных рецепторов оказывают центральное влияние на зуд за счет воздействия на болевые передающие пути и нейроны, воспринимающие зуд. Некоторые антагонисты μ -рецепторов, такие как налтрексон, налоксон, налмефен, показывают положительные результаты при кожном зуде. В рандомизированных исследованиях эти препараты показали хоро-

ший эффект при вторичном холестазах, хронической крапивнице, атопическом дерматите и аквагенном зуде. Однако применение данных средств ограничено высокой частотой начальных побочных эффектов [26].

Агонисты опиоидных рецепторов, такие как буторфанол и налфурафин, активизируют κ -опиоидные рецепторы центральной нервной системы, которые блокируют восприятие зуда. В исследованиях эти препараты уменьшали зуд, вызванный хронической почечной недостаточностью и воспалительными заболеваниями кожи [27].

СИОЗС, такие как пароксетин и флувоксамин, эффективны при атопическом дерматите и системном лимфоме. Другой СИОЗС – сертралин – демонстрирует эффективность при зуде, ассоциированном с холестазом [28].

Механизм действия антиконвульсантов при кожном зуде до конца не изучен, но в исследованиях они демонстрируют высокую эффективность. Габапентин и прегабалин показывают эффект при невропатическом зуде. Пероральные иммуносупрессанты, циклоспорин, азатиоприн оказывают противозудный эффект при атопическом дерматите. В некоторых исследованиях установлено, что габапентин обладает противозудным действием при идиопатическом зуде [29].

Будущее терапии зуда заключается в исследовании и внедрении в практику новых препаратов. Основную ставку делают на ингибиторы интерлейкина-31, который стимулирует зуд и уровень которого является повышенным у пациентов с атопическим дерматитом. В исследованиях доказали эффективность в лечении зуда местные препараты налтрексона, местные каннабиноиды, простаноид и антагонисты H_4 -гистаминовых рецепторов.

Выводы

При выявлении локального идиопатического кожного зуда необходимо начинать терапию с местных средств, таких как топические кортикостероиды, местные анестетики и местные ингибиторы кальциневрина. Топические кортикостероиды должны использоваться только при наличии признаков воспалительных дерматозов.

Пациенты с генерализованным кожным зудом при отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий требуют начала системной терапии. Первой линией противозудной терапии являются антигистаминные препараты.

Среди антигистаминных средств приоритетным выбором является Элизей, который оказывает выраженное противозудное действие и обладает высоким профилем безопасности. Элизей относится к препаратам, доказанно снижающим концентрацию гистамина в крови, что крайне важно в лечении заболеваний, сопровождающихся системным зудом.

При отсутствии эффекта антигистаминных препаратов для уменьшения зуда второй линией терапии служат препараты, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, антидепрессанты и антиконвульсанты.

Литература

1. Raap U., Ständer S., Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 11. P. 420.
2. Ständer S., Schäfer I., Phan N.Q. et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730 // *Dermatol.* 2010. Vol. 221. P. 229.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Цитопротективная терапия в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний кожи

К.м.н. Е.И. Касихина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ
Учебно-научный медицинский центр УДП РФ, Москва

Для цитирования. Касихина Е.И. Цитопротективная терапия в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний кожи // РМЖ. 2015. № 19. С. 1146–1149.

Введение

Основной функцией здоровой кожи является формирование физического и химического барьера для защиты внутренней среды организма от внешних раздражителей, действие которых вызывает комплексный ответ, известный как воспаление [1]. Воспаление элиминирует патогенные микроорганизмы, удаляет поврежденные клетки после травмы, инициирует восстановление тканевого гомеостаза. Выраженность и сила воспалительной реакции зависят не только от внешних стимулов, но в значительной степени являются отражением реакций врожденного иммунитета. В большинстве случаев воспаление кожи представляет собой «выгодный» и защитный процесс, инициированный травмой или инфекцией [2]. Однако кожа может также подвергаться действию чрезмерных воспалительных реакций, что может приводить к формированию хронического воспаления, развитию аутоиммунных процессов.

На молекулярном уровне воспаление представляет собой активацию цитозольных мультипротеиновых комплексов, или инфламмасом [3, 4]. Через активацию провоспалительных цитокинов инфламмасы способны вызывать каскад патофизиологических реакций воспаления – так называемого пироптоза (pyroptosis) клеток, который приводит к нарушению осмотического давления, отеку и разрыву клеточной мембраны [5]. В настоящее время идентифицированы четыре типа инфламмасы: NLRP1-инфламмазома, NLRP3-инфламмазома, NLRC4/IPAF-инфламмазома и AIM2-инфламмазома, для которых определены молекулярная архитектура и физиологические функции [3]. Роль NLRP3-инфламмасы изучена в развитии ряда хронических кожных заболеваний, в т. ч. псориаза.

Триггерными факторами NLRP3-инфламмасы признаны:

1. Порообразующие бактериальные токсины (α -токсин, β - и γ -гемолизин *Staphylococcus aureus*, нигерицин *Streptomyces hygroscopicus*, стрептолизин О *Streptococcus pyogenes*);
2. Эндогенные стрессовые сигналы;
3. Агрегаты из эндомолекул (агрегаты β -амилоида, кристаллы холестерина), экзогенные раздражители (микроастицы асбеста, кремния);
4. Компоненты вакцин (фосфат и гидроокись алюминия, полилактоиды, полигликолиды, полистирен);
5. Ультрафиолетовое облучение (в последние годы доказана активация NLRP3-инфламмасы в кератиноцитах на действие свободных радикалов, образующихся в ответ на УФО-повреждение кожи).

Понимание механизмов воспаления объясняет неудачи или ограниченный успех доступных в настоящее время терапевтических стратегий при лечении многих

хронических воспалительных заболеваний и требует новых патогенетических подходов к сохранению целостности клеточных мембран.

Окислительный стресс и хроническое воспаление кожи

Как правило, кожа постоянно подвергается воздействию свободных радикалов (СР) внутренней и внешней среды. Способна ли кожа выдержать натиск экзогенных и эндогенных СР, и насколько важна коррекция окислительно-восстановительного состояния ее в терапии воспалительных заболеваний?

Воспалительные заболевания кожи могут протекать остро (клинически проявляясь зудящими высыпаниями и покраснением) и хронически, как, например, псориаз или дерматит (экзема). Острое воспаление, причинами которого могут явиться УФО-излучение (ожог), действие аллергенов, физические травмы или контакт с химическими раздражителями, разрешается в течение 2 нед. в связи с незначительным повреждением тканей. В противоположность острому хроническое воспаление приводит к устойчивому, выраженному воспалительному ответу, негативно отражаясь на функционировании кожи.

Известно, что пероксиды и СР образуются в коже после воздействия экологических раздражителей и иммунных реакций. Кроме того, образование реактивных форм кислорода в коже происходит естественно в рамках нормального клеточного метаболизма, например, при митохондриальном дыхании [6, 7]. Превышение уровня реактивных форм кислорода вследствие их перепроизводства или недостаточного разрушения приводит к развитию окислительного стресса, который проявляется повреждением биомолекул с изменением структуры липидов/белков/ДНК и их функций, а также дисрегуляцией клеточных сигнальных путей. Обычно реактивные формы кислорода быстро нейтрализуются с помощью компонентов неферментного и ферментного механизмов антиоксидантной защиты, тем самым сохраняется баланс «окислитель/антиоксидант» в тканях (табл. 1) [8].

К неферментным антиоксидантным факторам относят витамины С и Е, билирубин, которые воздействуют на свободные радикалы окиси азота и перекиси липидов. Эффективность диетических неферментных антиоксидантов зависит от биодоступности, а также скорости преобразования в активную форму после поступления в желудочно-кишечный тракт [9]. В отличие от неферментных ферментные антиоксиданты не поступают с пищей, имеют высокий уровень аффинитета к активным формам кислорода, поэтому рассматриваются как более эффективная защита от окислительного стресса. Система анти-

оксидантной защиты в коже в основном состоит из антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы и пероксиредоксина. Активность этих ферментов также может зависеть от структурованности липидного бислоя биологической мембраны. Практически на всех стадиях оксидативного стресса существенную модуляторную роль играют факторы, регулирующие обмен фосфолипидов биологических мембран и влияющие на скорость окисления путем изменения липидного состава мембран [8, 9].

Превышение уровня реактивных форм кислорода вследствие их перепроизводства или недостаточного разрушения приводит к развитию оксидативного стресса, проявляясь:

а) окислительной модификацией и повреждением биомолекул с изменением структуры липидов/белков/ДНК и их функций;

б) необратимым окислением реактивного белка тиоловых групп (является отличительным признаком оксидативного стресса);

в) дисрегуляцией клеточных сигнальных путей.

Комбинированный механизм нарушений на фоне оксидативного стресса приводит к существенным патологическим изменениям в клетках и тканях и имеет место при псориазе.

Оксидативный стресс считается ключевым фактором поддержания воспалительного компонента в патогенезе псориаза [10]. Рядом исследований была показана связь между тяжестью заболевания, уровнем липопротеидов низкой плотности и повышением уровня маркеров перекисного окисления липидов в крови больных [11]. Помимо прямого повреждения мембран свободны-

ми радикалами в патогенезе псориаза рассматривается дисрегуляция нескольких провоспалительных механизмов с участием MAPK (mitogen-activated protein kinase), NF-κB и JAK-STAT [12]. Регуляция активности NF-κB тесно связана с NLRP3-инфламмасомой и, следовательно, со стимуляцией выработки провоспалительных цитокинов. Большинство цитокинов, вовлеченных в патологический процесс при псориазе, способны индуцировать пролиферацию кератиноцитов через сигналы транскрипционных факторов, стимулированные действием CP [13, 14]. Показано, что избыточный выброс цитокинов в процессе развития воспалительной реакции при обострении псориаза способствует изменению соотношения фракций липопротеидов крови [15, 16].

Современный пациент с псориазом – это пациент с поликоморбидностью и высоким риском развития патологии гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистых осложнений на фоне полипрагмазии. Вышеперечисленные состояния утяжеляют течение основного заболевания и приводят к повышению риска неблагоприятных взаимодействий между назначаемыми препаратами. Известно, что метаболизм большинства препаратов осуществляется в печени, поэтому этот орган испытывает особую «фармакологическую» нагрузку при лечении тяжелых форм псориаза [17, 18]. По мнению разных авторов, от 8 до 46% больных псориазом имеют нарушения со стороны гепатобилиарной системы. Это связано с повреждающим действием CP – продуктов перекисного окисления липидов на мембраны гепатоцитов. В этой связи специалистами уделяется особое внимание одной из ведущих ролей печени – осуществлению биосинтеза фосфолипидов (ФЛ).

Двойная защита печени

Эслидин®

КОМБИНАЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ И МЕТИОНИНА.



- Восстанавливает структуру печени
- Повышает дезинтоксикационную функцию печени
- Снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина*

Эслидин/Eslidine

Состав и форма выпуска:

Эслидин капсулы: 1 капс. содержит липоид ГПЛ-400 (фосфолипиды) 300 мг; метионин 100 мг (в пересчете на 100% вещество); масло соевое до 550 мг;

Фармакологическое действие:

Эслидин оказывает гепатопротективное действие.

Показания к применению:

гастроэнтерология: жировая дистрофия печени различной этиологии; острый и хронический гепатит (кроме вирусного); цирроз печени; токсическое поражение печени — алкогольное, наркотическое, лекарственное; нарушение функции гепатоцитов (как осложнение при других заболеваниях); пред- и послеоперационное лечение при операциях в области гепатобилиарной зоны; дерматология: псориаз в составе комплексной терапии; неврология: атеросклероз сосудов головного мозга в составе комплексной терапии; эндокринология: сахарный диабет в составе комплексной терапии; истощение, дистрофия; кардиология: атеросклероз коронарных артерий в составе комплексной терапии.

Противопоказания:

гиперчувствительность (повышенная чувствительность) к компонентам Эслидина; тяжелая печеночная недостаточность; печеночная энцефалопатия; вирусный гепатит; детский возраст до 3 лет.

С осторожностью:

в период беременности; дети от 3 до 7 лет; почечная недостаточность (из-за опасности нарастания гиперазотемии).

Побочные действия:

Аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Эслидин принимают внутрь, во время еды, проглатывая целиком, с достаточным количеством воды.

При заболеваниях печени, атеросклерозе коронарных артерий и сосудов головного мозга, сахарном диабете, дистрофии и истощении — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 3 мес, минимальный — 1 мес.

При псориазе — по 2 капс. 3 раза в день. Рекомендуемый курс лечения — 2 нед.

Детям старше 7 лет при заболеваниях печени, сахарном диабете, жировой дистрофии печени — по 2 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Детям старше 7 лет при псориазе — по 2 капс. 3 раза в день в течение 2 нед.

Детям 3–7 лет — по 1 капс. 3 раза в день в течение 1–3 мес.

Условия хранения:

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности — 3 года.

ООО «Штада Маркетинг»
119017, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4
тел.: (495) 797-31-10, факс: (495) 797-31-11
www.stada.ru

STADA
C.I.S.

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

*Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени» С.С.Вялов ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Известно, что ФЛ являются главными компонентами клеточных мембран и мембран клеточных органелл [19]. Все клеточные мембраны человеческого организма имеют универсальное строение и в среднем на 65% состоят из ФЛ, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином. Взаимопревращение ФЛ (фосфатидилсерин → фосфатидилэтаноламин → фосфатидилхолин) создает возможность обновления ФЛ и осуществляется путем декарбоксилирования и метилирования. Синтез фосфатидилхолина происходит из фосфатидилэтаноламина путем последовательных реакций метилирования. Это означает, что для синтеза необходимы метильные группы, следовательно, донаторы метильных групп, такие как метионин, цистеин, тирозин, могут способствовать усилению реакций синтеза ФЛ. Чрезвычайно важно, что донаторы метильных групп (метионин, цистеин, тирозин) способны восстанавливать активность антиоксидантных ферментов (каталаза, пероксиредоксина) [20]. Кроме того, разнообразные реактивные формы кислорода легко вступают в реакцию с аминокислотными остатками метионина в белках, образуя метионина сульфоксид, что приводит к их нейтрализации [21]. Таким образом, применение метионина может рассматриваться как возможный терапевтический потенциал для коррекции антиоксидантной защиты при ряде хронических кожных и сопутствующих им соматических заболеваний [22].

Возможности медикаментозной коррекции

Оксидативный стресс (так называемый синдром липидной перекисидации) является общим ключевым фактором, опосредующим повреждение мембранных структур органов и тканей при многих заболеваниях (за рубежом для таких заболеваний принят термин «свободнорадикальная патология»). Свободнорадикальная активация доказана при псориазе, витилиго, заболеваниях печени, атеросклерозе, сахарном диабете, злокачественных опухолях, ожогах, при проведении лучевой терапии, ультрафиолетовом облучении, действии на организм различных полей (в т. ч. магнитного), старении кожи [21, 23]. На разнообразных моделях стресса показано, что активация выработки СР свидетельствует о срыве адаптивных механизмов и опосредует различные проявления повреждающего действия экстремальных факторов [24].

Для профилактики и терапии состояний, связанных с чрезмерной активацией оксидативного стресса, могут быть использованы антиоксиданты, вещества, специфически реагирующие с определенными СР (ловушки или перехватчики), специфические вещества, образующие комплексные соединения с металлами переменной валентности, а также различные пути активации эндогенных систем антирадикальной защиты организма [25]. Требования к современному лекарственному препарату заключаются в сочетании высокой эф-

фективности и безопасности, прогнозировании метаболизма и взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Этим требованиям полностью соответствует препарат **Эслидин®**: включение в состав препарата метионина усиливает уже доказанный ранее терапевтический эффект эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), т. к. он необходим для синтеза холина, который в свою очередь способствует увеличению синтеза эндогенных ФЛ. ЭФЛ, входящие в состав препарата Эслидин®, по своему строению близки эндогенным ФЛ, однако превосходят их по действию благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот (>70%): восстанавливают структуры мембран гепатоцитов и, обладая антиоксидантным действием, ингибируют перекисное окисление липидов. Назначение ЭФЛ в комплексной терапии больных псориазом способствовало уменьшению распространенности эфлоресценций и тяжести течения псориазического процесса на коже в более ранние сроки [15]. Исследованиями показано, что применение ЭФЛ приводило к коррекции патохимических и иммунологических сдвигов в организме больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом (уровней про- и противовоспалительных цитокинов – ИНФ-γ, ИЛ-10, показателей липидного профиля крови) [15, 17]. ЭФЛ оказывают антифибротический эффект, предотвращая аккумуляцию коллагена 1-го типа за счет увеличения активности коллагеназы; нормализуют метаболизм липидов, являясь структурными и функциональными элементами липопротеинов; стабилизируют состав желчи; улучшают реологические свойства крови, снижая агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Доказанные на практике лечебные эффекты ЭФЛ могут с успехом применяться у больных псориазом с коморбидными состояниями – сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, гепатобилиарной патологией [26–29].

Метионин и ЭФЛ усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных ФЛ, а следовательно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный эффект, что важно в комплексном лечении псориаза [30]. Кроме того, метионинзависимое метилирование ФЛ усиливает процессы поляризации мембран, вызывает непрерывный переход ФЛ с внутренней части биологических мембран на внешний, что увеличивает текучесть мембран гепатоцитов – ключевой фактор регуляции образования желчи. Нарушение транссульфурирования метионина приводит к дефициту глутатиона – эндогенного пептида, выполняющего роль важнейшего внутриклеточного детоксицирующего агента [31]. Когда количество новообразованных СР превышает нейтрализующую способность глутатиона, возникает повреждение клеток. Глутатион плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, при этом применение метионина способствует ликвидации дефицита глутатиона [32]. Сле-

Таблица 1. Механизмы антиоксидантной защиты кожи

Вид антиоксидантного механизма	Антиоксидантные факторы	Мишень антиоксиданта
Ферментный	Супероксиддисмутаза	Супероксид
	Каталаза	Пероксид водорода
	Глутатионпероксидаза	Перекиси водорода, перекиси липидов
	Пероксиредоксин	Пероксид водорода
	Гем циклооксигеназы	Гем
Неферментный	Билирубин	Перекиси липидов
	Витамин С	Свободные радикалы окиси азота
	Витамин Е	Перекиси липидов
Металл-связывающие белки	Ферритин	Регуляция антиоксидантных ферментов

довательно, применение препаратов, содержащих метионин, актуально для восстановления нарушенной детоксикационной функции печени и при недостаточном поступлении аминокислоты в составе белков пищи (метионин – одна из незаменимых аминокислот, которая не синтезируется в организме человека). Одной из важных функций метионина является его способность быть донором серы в другие соединения, которые необходимы организму для нормального обмена веществ и роста. Метионин также необходим для обезвреживания ксенобиотиков [28, 32]. Показано, что метионин снижает уровень свободного гистамина в организме. За счет влияния на биосинтез адреналина метионин оказывает умеренное антидепрессивное действие, помогает предотвратить хронические депрессии, что крайне важно в комплексной терапии воспалительных заболеваний кожи. В последние годы активно проводятся исследования цитопротективной роли метионина в дерматологии. Обсуждаются возможности его применения в комплексной терапии акне, доброкачественных новообразований кожи, для замедления старения кожи [33, 34].

Заключение

Окислительный стресс имеет решающее значение для осуществления нормальных клеточных функций и поддержания необходимых защитных механизмов в коже. Тем не менее доказана роль реактивных форм кислорода и окислительного стресса в формировании хронических кожных воспалительных заболеваний, а также сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и старения организма [23]. Окислительно-восстановительный баланс кожи регулируется системой (ферментных и неферментных) антиоксидантов и прооксидантов, однако в случае хронического воспаления возможности антиоксидантной системы могут быть истощены. Применение антиоксидантов в современной медицине является перспективным и эффективным направлением, хотя клинические исследования с использованием антиоксидантной терапии все еще продолжаются. Особенно многообещающим выглядит использование средств, которые повышают детоксикационные свойства печени. В этой связи практикующему специалисту могут быть интересны цитопротективный (мембраностабилизирующий) и антиоксидантный эффекты гепатопротектора Эслидин® (состоит из ЭФЛ и метионина), установленные в результате серьезных клинических исследований препарата у пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература

- Contassot E., Beer H.D., French L.E. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin // *Swiss Med. Wkly.* 2012. Vol. 142. doi:10.4414/smw.2012.13590.
- Feldmeyer L., Werner S., French L.E., Beer H.D. Interleukin-1, inflammasomes and the skin // *Eur. J. Cell Biol.* 2010. Vol. 89. P. 638–644.
- Masters S.L. Specific inflammasomes in complex diseases // *Clin. Immunol.* 2012. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.0068.
- Frank A.D., Wagener T.G., Carine E. Carel, Ditte M.S. Lundvig. Targeting the Redox Balance in Inflammatory Skin Conditions // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 9126–9167.
- Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: Host cell death and inflammation // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7. P. 99–109.
- Shimada K., Crother T.R., Karlin J. et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis // *Immunity.* 2012. Vol. 36. P. 401–414.
- Lenaz G. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. Vol. 942. P. 93–136.
- Valko M., Leibfriz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. Vol. 39. P. 44–84.
- Ratnam D.V., Ankola D.D., Bhardwa V. et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective // *J. Control. Release.* 2006. Vol. 113. P. 189–207.
- Zhou Q., Mrowietz U., Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. Vol. 47. P. 891–905.
- Drewa G., Krzyzyska-Malinowska E., Wozniak A., Protas-Drozdz F. et al. Activity of superoxide dismutase and catalase and the level of lipid peroxidation products reactive with TBA in patients with psoriasis // *Med. Sci. Monit.* 2002. Vol. 8. P. 338–343.
- Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E.J., Fuller E.N. et al. Angiogenesis and oxidative stress: Common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis // *J. Dermatol. Sci.* 2011. Vol. 63. P. 1–9.
- Грашин П.А. Системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как индикаторы активности пролиферации креатиноцитов при псориазе // *Клин. лабораторная диагностика.* 2010. № 1. С. 18–24.
- Bito T., Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways // *J. Dermatol. Sci.* 2012. Vol. 68. P. 3–8.
- Ахлупкина М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии при среднетяжелом и тяжелом псориазе // *Современные проблемы науки и образования.* 2011. № 6. www.science-education.ru/100-5068.
- Фалько Е.В., Хышиктеев Б.С. Нарушения липидного обмена при псориазической болезни // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009. № 2. С. 118–122.
- Угрюмова Е.В., Никулин Н.К., Пересторонина В.С. Метотрексат и гентрал в терапии псориаза // *Тезисы II форума медицины и красоты НАДК. М., 2009. С. 43–44.*
- Barak A.J., Tuma D.J., Beckenhauer H.C. Methotrexate hepatotoxicity // *J. Am. Coll. Nutr.* 1984. Vol. 3 (1). P. 93–96.
- Igarashi K., Sakamoto I., Goto N., Kashiwagi K. et al. Interaction between polyamines and nucleic acids or phospholipids // *Arch. Biochem. Biophys.* 1982. Vol. 219. P. 438–443.
- Shao D., Oka S., Brady C.D. et al. Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012. Vol. 52. P. 550–558.
- Zhou Z., Li C.Y., Li K. et al. Decreased methionine sulphoxide reductase A expression renders melanocytes more sensitive to oxidative stress: a possible cause for melanocyte loss in vitiligo // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161 (3). P. 504–509.
- Luo S., Levine R.L. Methionine in proteins defends against oxidative stress // *FASEB J.* 2009. Vol. 23 (2). P. 464–472.
- Valko M., Leibfriz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007. Vol. 39. P. 44–84.
- Yildirim M., Inaloz H.S., Baysal V., Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. Vol. 17. P. 34–36.
- Grashin R.A., Telichko I.N., Zaplutanov V.A. Results of analysis of clinical effectiveness of cytoprotectors used in therapy of widespread forms of psoriasis // *Klin. Med. (Mosk).* 2014. Vol. 92 (6). P. 75–78.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии atorvastatinom у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I) // *Consilium Medicum. Кардиосоматика.* 2012. Т. 3 (3). С. 82–93.
- Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени // *Consilium Medicum.* 2009. Т. 11 (8). С. 3–6.
- Сурсякова Л.И., Репецкая М.Н., Обросова Л.П. Применение PHOSPHOLIPIDES+methionine (Эслидин) при стеатогепатитах у детей: клиническое исследование // *Практическая медицина.* 2014. №1 (77). С. 143–147.
- Вялов С.С. Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // *Consilium Medicum. Кардиосоматика.* 2012. № 2 (3). С. 67–73.
- Бакулев А.Л., Кравченко С.С. Применение гепатопротекторов при псориазе: сравнительная клинико-лабораторная и ультразвукографическая оценка эффективности // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010. № 1. С. 6–10.
- Sedlak T.W., Saleh M., Higginson D.S. et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. P. 5171–5176.
- Grashin R.A., Poliakova A.V., Telichko I.N. State of thiol exchange in patients with psoriasis and its possible correction // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2013. Vol. 76 (1). P. 39–42.
- Sardana K., Garg V.K. An observational study of methionine-bound zinc with antioxidants for mild to moderate acne vulgaris // *Dermatol. Ther.* 2010. Vol. 23 (4). P. 411–418.
- Cassano N., Ferrari A., Fai D. et al. Oral supplementation with a nutraceutical containing Echinacea, methionine and antioxidant/immunostimulating compounds in patients with cutaneous viral warts // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 146 (3). P. 191–195.

Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт

Профессор **М.М. Кохан**, д.м.н. **Ю.В. Кениксфест**, **Ю.Б. Шайбакова**,
Н.В. Полякова, к.м.н. **Е.П. Топычканова**, к.м.н. **Я.В. Кашеева**

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург

Для цитирования: Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б., Полякова Н.В., Топычканова Е.П., Кашеева Я.В. Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт // РМЖ. 2015. № 19. С. 1150–1155.

Введение

Эффективная терапия различных форм акне продолжает оставаться актуальной проблемой дерматовенерологов и косметологов, что особенно значимо при выраженных клинических проявлениях дерматоза, когда процесс носит распространенный, рецидивирующий характер, сопровождается формированием рубцов и других симптомов постакне [1, 2]. В подобных случаях методом выбора является назначение системного изотретиноина (СИ) – препарата, воздействующего на основные патогенетические механизмы развития акне. Более чем 30-летний опыт изучения применения СИ показал, что препарат является высокоэффективным средством терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне и позволяет добиваться полного регресса высыпаний у 85–95% больных [3–5].

Несмотря на широкое клиническое использование СИ для лечения акне, до последнего времени остаются не до конца установленными тактические вопросы проведения терапии: обсуждаются стартовые дозы при различных клинко-морфологических формах акне, дискутируются рациональность обязательного достижения кумулятивных доз препарата, длительность лечения, рекомендации по назначению сопутствующей топической терапии, проведению поддерживающей терапии после окончания курса СИ [6, 7].

Ранее сообщалось, что у 89–95% пациентов после окончания стандартного курса СИ был достигнут результат лечения с полным регрессом высыпаний, в настоящее время такие показатели фиксируются примерно у 70% больных тяжелыми акне, получавших СИ в дозе 0,5 мг/кг/сут [8].

Анализ публикаций показал, что у 21,5–26,0% больных акне, пролеченных СИ, имелись рецидивы в течение первых 4–6 мес. после окончания курса. Ретроспективный анализ за 10-летний период 17 351 пациента с акне показал, что среди больных, уже получивших один курс СИ, 7100 (41%) имели рецидив высыпаний, а 4443 (26%) пациентам был необходим повторный курс СИ. По данным I. Haryati, S.S. Jacinto (2005), среди больных акне с рецидивами заболевания 17,5% нуждались в наружной терапии акне, 3,3% больных получили системные антимикробные препараты (АМП) и наружное лечение, а 19,6% пациентов имели показания для повторных курсов СИ. На частоту повторных обострений акне после курса СИ влияют: дневная доза СИ, длительность курса терапии, кумулятивная доза СИ: так, среди пациентов, нуждавшихся в повторной терапии, средняя кумулятивная доза была 103,5 мг/кг; риск возникновения рецидива тяжелых акне в 8,2 раза был вы-

ше у пациентов, принимавших кумулятивную дозу СИ менее 100 мг/кг, в сравнении с теми, у кого кумулятивная доза была более 100 мг/кг [9–11]. Назначение повторных курсов СИ при рецидивах заболевания является повсеместной практикой [7, 11].

Важным аспектом проведения терапии СИ является ее безопасность. Клиническая практика и профильные публикации свидетельствуют о том, что побочные действия СИ известны, описаны, ожидаемы и в большинстве случаев не требуют прекращения лечения. К часто встречающимся побочным эффектам СИ со стороны кожных покровов относятся сухость кожи и слизистых, хейлит, что с успехом купируется наружными увлажняющими и питательными средствами. При возникновении зуда, эритемы кожи используют топические кортикостероиды умеренной силы действия; при развитии синдрома «сухого глаза» назначаются увлажняющие растворы (искусственная слеза).

Возможное влияние СИ на липидный обмен, как правило, контролируется лечащими врачами по данным биохимической гепатограммы. Обобщенные данные приведены в работе L.T. Zane et al. (2006), проанализировавших лабораторные исследования 13 772 пациентов с акне в возрасте от 13 до 50 лет, получавших терапию СИ. Авторами отмечено, что большинство больных демонстрировали минимальные отклонения в биохимическом статусе сыворотки крови, у 25% пациентов отмечалось повышение уровня триглицеридов сыворотки крови на 44% от нормативного; увеличение показателей трансаминаз на 11% отмечалось у 15% больных, повышение содержания холестерина на 31% против нормативного – у 6–32% пациентов [12].

В постмаркетинговом периоде появились единичные публикации о возможности развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у больных, получавших терапию СИ. Однако проведенные исследования установили возникновение ВЗК только у 1,2% больных, получавших СИ, что было сопоставимо с группой контроля (1,1%), при этом был несколько повышен риск развития язвенного колита. Известно, что абсолютный риск ВЗК увеличивается при высоких дозах и длительной терапии СИ, что диктует необходимую осторожность в отношении больных, имеющих ВЗК, до начала терапии СИ и клиническое мониторирование состояния пациентов [13, 14].

Появившиеся в литературе сообщения о единичных случаях возникновения симптомов тревоги, депрессии, о суицидальных попытках у больных акне, получавших терапию СИ, также были тщательно изучены специалистами. Проведенные исследования установили регистрацию подобных симптомов у 1–11% больных тяжелыми акне, при этом частота отклонений в

психической сфере чаще наблюдалась у пациентов с семейным психиатрическим анамнезом и не превышала таковую у больных акне, получавших АМП, а прекращение терапии СИ в связи с психиатрическими симптомами было отмечено только у 0,7% больных тяжелыми акне (у 13 из 1743 пролеченных пациентов). Обобщенные данные об отсутствии прямой взаимосвязи формирования депрессии, суицидальных мотиваций и выраженных отклонений в психическом статусе у пациентов с акне, получавших терапию СИ, приведены также в доказательных Европейских рекомендациях по лечению акне [7, 14, 15].

В арсенале специалистов появились препараты – дженерики СИ, которых в настоящее время насчитывается более 40. В целях гармонизации, унификации инструкций по применению препаратов СИ в различных странах Европейской комиссией и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА) была разработана директива, содержащая общие требования к определению показаний для назначения препарата, дозового режима и мер, обеспечивающих предотвращение нежелательных побочных эффектов [16, 17].

В Российской Федерации терапия больных среднетяжелыми и тяжелыми акне проводится уже более 20 лет, а в последние годы для этих целей используются препараты СИ, одним из которых является препарат **Сотрет** («Сан Фарма», Индия).

С учетом недостаточности сведений о клинической эффективности препарата Сотрет нами было осуществлено открытое несравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата Сотрет в терапии больных с различными формами акне.

Сотрет (изотретиноин) – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Патогенетическое воздействие препарата СИ у больных акне реализуется через подавление активности сальных желез и гистологически подтвержденное уменьшение их размеров; снижение продукции кожного сала и, как следствие, подавление бактериальной колонизации протока сальной железы *Propionibacterium acnes*; редукцию пролиферации себоцитов, нормализацию процессов дифференцировки клеток, умеренное противовоспалительное действие на кожу. Препарат Сотрет выпускается в форме капсул, содержащих 10,0 или 20,0 мг изотретиноина в качестве активного вещества, имеет в своем составе также вспомогательные вещества: соевых бобов масло гидролизованное, растительное масло гидролизованное, воск пчелиный белый, динатрия эдетат, бутилгидроксанизол, соевых бобов масло рафинированное.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 23 пациента в возрасте от 15 до 48 лет с установленным диагнозом различных форм и степени тяжести акне и ранее получавшие стандартную противогреющую терапию без выраженного эффекта. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России (протокол № 2 от 15.03.2013 г.). До начала терапии все больные подписывали информированное согласие на проведение лечения препаратом СИ.

Тяжесть процесса оценивали по наличию и количеству элементов акне и постакне (табл. 1).

В соответствии с критериями, представленными в таблице 1, больным устанавливалась степень тяжести акне, кроме того, проводилась балльная оценка выраженности симптомов акне до начала лечения и ежемесячно одним и тем же врачом-исследователем, данные фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента (табл. 2).

Всем пациентам до начала лечения проводились общеклинические исследования, биохимическая гепатограмма; женщинам детородного возраста – тест на беременность.

Препарат Сотрет назначался в виде монотерапии в дозе, определяемой врачом-исследователем в соответствии с клинической тяжестью процесса, капсулы рекомендовалось принимать во время еды 1–2 р./сут.

Допускалось применение наружных увлажняющих и фотозащитных средств.

Результаты

В исследовании приняли участие 10 больных с вульгарными акне (ВА) средней тяжести; 8 пациентов с тяжелыми ВА, 2 больных с конглобатными акне (КА), 3 больных с редко встречающимися формами акне: инверсные акне (суппуративный гидраденит) у 2 больных и 1 пациент с диагнозом «абсцедирующий и подрывающий перифолликулит Гоффмана» (АППГ).

Основные данные, характеризующие пациентов и общий курс терапии препаратом Сотрет, представлены в таблице 3.

Больные с ВА средней тяжести получали препарат Сотрет в стартовой дозировке 0,3–0,4 мг/кг массы тела, что составляло 20–30 мг/сут. Длительность лечения у 6 больных с ВА средней тяжести составила 4 мес., у 4 пациентов – до 5 мес.

Клинические наблюдения за больными с ВА средней тяжести показали значимый регресс количества комедонов, папулезных и пустулезных высыпаний, узловых проявлений у больных данной группы уже после 2 мес. терапии препаратом Сотрет, к моменту окончания лече-

Таблица 1. Определение тяжести акне

Тяжесть	Комедоны (количество)	Папулы/пустулы (количество)	Узлы (количество)	Осложнения (дисхромии/рубцы)
Легкая	Малолокализованные (менее 10)	Малолокализованные (менее 10)	Нет	+ / -
Средняя	Много (от 10 до 50)	Много (от 10 до 30)	Мало (менее 5)	++ / +
Тяжелая	Много, обширное поражение (свыше 50)	Много, обширное поражение (более 30)	Много (свыше 5)	+++ / ++

Таблица 2. Оценка выраженности кожного процесса у больных акне

Элементы высыпаний	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	6 баллов
Комедоны (число)	Отсутствуют	10	20	30	40	50	Свыше 50
Папулы/пустулы (число)	Отсутствуют	10	20	30	Свыше 30	-	-
Узлы (число)	Отсутствуют	Менее 5	Более 5	-	-	-	-
Дисхромия	Отсутствует	+	++	+++	-	-	-
Рубцы	Отсутствуют	+	++	+++	-	-	-
Общая тяжесть угрей (ОТУ) = сумма баллов всех элементов высыпаний							

ния процесс у большинства больных со среднетяжелыми акне регрессировал со снижением балльной оценки симптомов до уровня 1 балл и менее. Умеренно выраженные до начала лечения дисхромии и рубцовые изменения также имели тенденцию к уменьшению после окончания курса терапии препаратом Сотрет.

При этом среднегрупповое значение ОТУ до начала лечения составило $11,3 \pm 2,1$ балла, а после окончания курса терапии препаратом Сотрет в сроки наблюдения 4–6 мес. – $1,0 \pm 0,2$ балла.

Клиническое выздоровление – полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже – наблюдалось у 9 (90%) из 10 больных.

На рисунке 1 представлены результаты терапии больного А., 20 лет, с ВА средней степени тяжести.

Клиническая картина до начала терапии у пациентов с тяжелыми ВА (8 больных) была более выраженной: наблюдалась высокая жирность кожи, число воспалитель-

ных папулезных и пустулезных элементов было более 40–50, имелись узловые высыпания числом более 5, явления постакне в виде дисхромий и рубцов были у всех наблюдаемых пациентов, при этом значение ОТУ в среднем по группе составило $14,5 \pm 2,6$ балла.

У больных с тяжелыми ВА стартовая доза препарата Сотрет была в пределах 0,5–0,7 мг/кг массы тела, суточная у большинства пациентов составила 40 мг.

Клинически значимое улучшение фиксировалось в течение 3-го мес. лечения: снижалась выраженная до лечения жирность кожи, вдвое уменьшалось количество папулезных и пустулезных элементов, регресс высыпаний был более выраженным в области лица. В период 4–6-го мес. терапии происходил регресс узловых элементов, папуло-пустулезной сыпи на коже спины и груди. После 6 мес. лечения среднегрупповой показатель ОТУ уменьшился до $3,5 \pm 0,9$ балла как за счет регресса невоспалительных (комедоны), воспалительных папулезных и пусту-

лезных элементов сыпи, так и за счет умеренного снижения выраженности дисхромии кожи и рубцов постакне. Клиническое выздоровление – полное исчезновение первичных элементов сыпи на коже – наблюдалось у 6 из 8 (75%) больных, значительное улучшение достигнуто у 2 (25%) пациентов.

У 2 мужчин (16 и 23 лет), принимавших участие в исследовании, нами были диагностированы КА. Клиническая картина у данных больных отличалась распространенностью высыпаний на коже лица, спины, груди; наличием множества преимущественно воспалительных крупных папул и пустул, глубоких узлов, склонностью к гипертрофическому рубцеванию. Показатели ОТУ до лечения у данных больных были максимальными: 18 и 17 баллов. Стартовая суточная доза препарата Сотрет у больных с КА была 40–60 мг, длительность лечения составила 6 мес.

Уменьшение выраженности высыпаний (крупных воспалительных папул, пустул, узлов) происходило после 1–2 мес. лечения и отчетливо было заметно после



Рис. 1. Регресс клинических проявлений ВА средней тяжести в динамике лечения препаратом Сотрет. Больной А., 20 лет.
А. До лечения. Б. Через 4 мес. терапии

Таблица 3. Общие характеристики пациентов и курса лечения

Параметр	Среднетяжелые ВА	Тяжелые ВА	КА	Другие формы
Всего больных (n=23)	10	8	2	3
Пол (м/ж)	7/3	6/2	2/0	3/0
Возраст (лет)	15–29	19–24	16–23	29–48
Среднее значение ОТУ (баллы)	$11,3 \pm 2,1$	$14,5 \pm 2,6$	$17,5 \pm 0,5$	–
Стартовая дозировка (мг/кг)	0,3–0,4	0,5–0,7	0,75–1,0	0,75–1,0
Стартовая суточная доза (мг)	20–30	40	40–60	50–60
Длительность терапии	У 6 больных – 4 мес., у 4 больных – 5 мес.	У всех больных 6 мес.	6 мес.	6 мес.
Кумулятивная доза (мг/кг)	75–90	100–110	120–130	90–130

3-го мес. терапии. К моменту окончания 6-месячного курса лечения процесс у наших пациентов регрессировал на 70–75% от исходного со снижением ОТУ до 6,3 балла. У обоих пациентов отмечалось значительное улучшение состояния (рис. 2).

Среди наблюдаемых больных 2 пациента (мужчины 29 и 48 лет) страдали инверсными акне (суппуративный гидраденит). У этих больных высыпания локализовались в области подмышечных впадин и были представлены умеренно плотными воспалительными узлами, местами с флюктуацией и гнойным отделяемым из свищевых ходов в сочетании с многочисленными гипертрофическими рубцами. Ранее оба пациента наблюдались у хирурга с диагнозом «рецидивирующий гнойный гидраденит», получали массивные курсы АМП с незначительным

эффектом. Препарат СИ Сотрет назначался из расчета 0,75–1,0 мг/кг массы, лечение проводили в течение 6 мес. Клинически значимый эффект терапии наблюдался уже в течение 2-го мес., когда воспалительные узлы побледнели, уменьшились в размерах. Длительный прием препарата и достижение кумулятивной дозы 90–130 мг/кг массы тела позволили добиться выраженного клинического улучшения у обоих пациентов.

На рисунке 3 представлена динамика кожного процесса у пациента с диагнозом АППГ. Указанное заболевание, как и суппуративный гидраденит, по мнению ряда авторов, относится к редким и тяжелым проявлениям акне, они имеют общие патогенетические механизмы развития, что является обоснованием использования в терапии препаратов СИ [18, 19].



Рис. 2. Регресс клинических проявлений КА в динамике лечения препаратом Сотрет. Больной А-в, 16 лет.
А. До лечения. Б. После 3 мес. терапии. В. После 6 мес. терапии

Первичная клиническая эффективность была отмечена после 1,5–2 мес. терапии препаратом Сотрет в дозе 40 мг/сут. После лечения в течение 6 мес. у пациента полностью отсутствовали воспалительные проявления заболевания, не было свежих пустул и папул, рубцы стали более светлыми и плоскими.

При проведении исследования врачами фиксировались нежелательные явления, возникающие у больных в процессе проведения терапии препаратом Сотрет (табл. 4).

Следует отметить, что зафиксированные побочные эффекты в виде сухости кожи и слизистых являлись ожидаемыми и хорошо купировались применением стандартных увлажняющих средств. Другие явления носили легкий и умеренный характер и не требовали изменения режима лечения. Только у 2 пациентов, отмечавших появление носовых кровотечений, доза препарата Сотрет была снижена на 50%, и терапия была продолжена.

Показатели гемограммы и биохимической гепатограммы у всех 23 больных до начала терапии были в пределах нормативных. Начиная с 3-го мес. лечения отмечалось незначительное (25–30%) повышение содержания общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у 3 из 23 пациентов, что не требовало коррекции дозового режима. Уровень ферментов АЛТ, АСТ в сыворотке крови в процессе лечения препаратом Сотрет не изменялся.

Отмечалась отличная и хорошая переносимость препарата Сотрет у 22 из 23 (95,6%) пациентов. Последующее наблюдение за больными, закончившими при-

ем препарата Сотрет, показало, что состояние клинического выздоровления и значительного улучшения сохранялось в течение 4–6 мес.

Заключение

Клинический опыт и данные литературы свидетельствуют, что терапия больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне СИ является наиболее эффективной с позиций доказательной медицины. Безопасность лечения была проанализирована у большого числа больных акне, и показано минимальное число серьезных нежелательных явлений при проведении стандартных курсов с учетом общепринятых рекомендаций, содержащихся в инструкции по медицинскому применению препарата. С появлением дженерических препаратов СИ возникла необходимость в обобщении данных по их клинической эффективности и безопасности в терапии различных форм акне.

Проведенным открытым проспективным исследованием установлено, что у больных с ВА средней степени тяжести назначение препарата Сотрет в стартовой дозировке 0,3–0,4 мг/кг массы тела с длительностью курса лечения до 4–5 мес. позволило добиться клинического выздоровления с полным исчезновением первичных элементов сыпи в 90% случаев. У больных с ВА тяжелой степени Сотрет, назначаемый в дозе 0,5–0,7 мг/кг массы тела с длительностью курса до 6 мес., способствовал клиническому выздоровлению в 75% случаев и значительно уменьшению акне у 25% пациентов. В группе больных КА, инверсными акне, в т. ч. АППГ, лечение препаратом Сотрет в дозировке 0,75–1,0 мг/кг массы в

течение 6 мес. приводило к значительному улучшению клинического состояния у всех пациентов. Нежелательные явления в процессе терапии препаратом Сотрет носили предсказуемый характер, были выражены слабо или умеренно и не требовали прекращения лечения. Гемограмма и биохимические показатели сыворотки крови при мониторинге в процессе лечения не имели патологических отклонений.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Рис. 3. Регресс клинических проявлений АППГ в динамике лечения препаратом Сотрет. Пациент Ал-в, 30 лет.
А. До лечения. Б. После лечения

Таблица 4. Нежелательные явления, зафиксированные у больных с акне в течение курса терапии препаратом Сотрет

Симптом	Среднетяжелые ВА	Тяжелые ВА	КА	Инверсные акне, АППГ
Сухость кожи	9/10	8/8	2/2	2/3
Сухость слизистых	8/10	8/8	2/2	1/3
Зуд	0	1/8	0	0
Нарушение сумеречного зрения	2/10	2/8	1/2	0
Головная боль	0	0	1	1/3
Диспепсия	0	1/8	1/2	0
Носовые кровотечения	0	1/8	1/2	0
Переносимость препарата *	Отл. – 8/10 Хор. – 2/10	Отл. – 5/8 Хор. – 3/8	Отл. – 2/2	Отл. – 1/3 Хор. – 1/3 Удовл. – 1/3

*Переносимость оценивалась по мнению пациентов: отличная (отл.), хорошая (хор.), удовлетворительная (удовл.)

Сотрет Изотретиноин



Сотрет изъяны...

Лечение тяжелых и не поддающихся другим видам терапии форм акне

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ
О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

За дополнительной информацией просьба обращаться
в представительство компании «Сан Фармасьютикал Индастриз ЛТД»
Адрес: 129223, г. Москва, Проспект Мира, ВДНХ, Деловой Центр «Технопарк», стр. 537/4
Телефон: +7 (495) 234-56-11; факс: +7 (495) 234-56-19;
Представительство компании «Ранбакси Лабораториз Лимитед»
www.sunpharma.com



РУ ЛП-000828
SOTR-Health-02-05-2015

Современные подходы к лечению псориаза у детей и подростков

д.м.н. А.Р. Умерова¹, к.м.н. И.П. Дорфман¹, к.м.н. В.В. Думченко^{1,2}, Л.П. Макухина^{1,3}

¹ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

³ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силичевой», Астрахань

Для цитирования. Умерова А.Р., Дорфман И.П., Думченко В.В., Макухина Л.П. Современные подходы к лечению псориаза у детей и подростков // РМЖ. 2015. № 19. С. 1156–1158.

Псориаз – это распространенное дерматологическое заболевание, которое встречается у 2–4% населения мира всех возрастов. До 35% случаев составляет начало заболевания до 18 лет. Распространенность псориаза в детском и подростковом возрасте колеблется между 0,5% и 2%. В период с 1970 по 1999 г. заболеваемость увеличилась в 2 раза и в настоящее время составляет 40,8 случая на 100 000. Средний возраст детей на момент постановки диагноза в Соединенных Штатах Америки составляет 10,6 года [4, 13, 26, 28, 32].

Псориаз – мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью, характеризующееся повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов [3].

Бляшковидный псориаз – самая распространенная форма ювенильного псориаза, она встречается примерно у 75% детей и подростков с псориазом. Клинические проявления ювенильного псориаза могут отличаться от таковых у взрослых. У детей бляшки в основном располагаются на коже головы, заушной области, на локтях и коленях [13, 17, 27, 32]. Бляшки эритематозные с серебристыми чешуйками, тоньше, чем псориазные бляшки у взрослых. Линия волос и затылочная область – часто первое место поражения у детей [21, 26].

Хотя большинство случаев псориаза в детском возрасте считаются легкими, психосоциальные последствия данной патологии у детей и подростков могут быть глубокими. Поэтому для клиницистов очень важна оценка влияния псориаза на психологическое состояние детей и подростков. Даже легкие формы псориаза могут повлиять на детскую психосоциальную адаптацию и качество жизни [5, 12, 13, 26]. Бляшки на коже головы и возможная ассоциированная алопеция могут причинять дискомфорт в подростковом возрасте и оказать пагубное влияние на формирование личности в период полового созревания [26]. Эффективная терапия может помочь смягчить некоторые из этих эффектов. Основными целями лечения являются уменьшение клинических проявлений заболевания, снижение частоты рецидивов, устранение отрицательных субъективных ощущений, улучшение качества жизни больного, снижение риска развития коморбидных заболеваний [3].

Терапия псориаза в подростковом возрасте имеет свои сложности. В настоящее время нет международных стандартизированных рекомендаций для лечения детского псориаза, доказательные данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, также весьма ограничены. Терапия основывается в

первую очередь на опубликованных случаях лечения псориаза, рекомендациях для лечения у взрослых и опыте работы с этими препаратами при других заболеваниях у детей. Несмотря на различия между течением псориаза у взрослых и детей, используемое лечение не имеет существенных отличий. Большинство детей и подростков страдают псориазом легкой степени тяжести. Таким образом, у них используется местная терапия, которая рассматривается как терапия первой линии, так же как и у взрослых [8, 18, 26].

Топическая терапия может быть безопасной и эффективной в лечении ювенильного псориаза. К наиболее часто назначаемым препаратам относятся кортикостероиды, аналоги витамина D в сочетании или без кортикостероидов, лечебные шампуни, ингибиторы кальциневрина. Многие режимы включают комбинированную терапию. Выбор лекарственной формы и дозировки зависит от возраста, степени и тяжести заболевания, локализации псориаза, характера повреждения и предпочтений пациента. Имеющиеся в распоряжении формы выпуска включают в себя кремы, мази, пены, гели и лосьоны [8, 26].

Топические кортикостероиды

Топические кортикостероиды остаются препаратами первой линии для лечения псориаза среди подростков, так же как и среди всех других возрастных групп [18]. Эта группа препаратов применяется при любых формах псориаза в качестве монотерапии или в комбинации с другими наружными или системными средствами [3]. Доступен широкий выбор стероидов в зависимости от силы воздействия (табл. 1) и лекарственной фор-

Таблица 1. Топические глюкокортикостероидные препараты [3]

Слабой степени активности	
Нефторированные	Фторированные
Гидрокортизона ацетат Преднизолон	–
Умеренной степени активности	
Алклометазона дипропионат	Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид
Высокой степени активности	
Мометазона фураат Метилпреднизолона ацепонат Гидрокортизона бутират	Бетаметазона валерат Флуоцинолона ацетонид Флутиказона пропионат Бетаметазона дипропионат
Очень высокой степени активности	
–	Клобетазола пропионат

мы. В зависимости от характера и локализации псориазических высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм – мазей, кремов или лосьонов [3, 8].

Эффективность топических глюкокортикостероидных средств имеет высокий уровень доказательности [3]. Нет исследований, непосредственно сравнивающих отдельные топические кортикостероиды, но систематические обзоры доказывают, что большинство препаратов приводят к значительному уменьшению симптомов псориаза. Эффективность этих препаратов при лечении псориаза основана на выраженном противовоспалительном и иммуномодулирующем действии, связанном с механизмом гормонорецепторного комплекса, который проникает в ядро клетки-мишени кожи и увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез пептидов, ингибирующих активность фосфолипазы. Этот механизм приводит к снижению образования медиаторов воспаления из фосфолипидов. В конечном итоге топические кортикостероиды уменьшают эритему, шелушение и зуд [2, 26]. Они являются относительно востребованными препаратами у пациентов, потому что они легко наносятся на кожу, не обладают сильным запахом, не окрашивают кожу и одежду, имеют быстрое начало действия [18].

Топические глюкокортикостероиды были одобрены для лечения кортикостероид-чувствительных дерматозов у детей и подростков, но их использование в этой возрастной группе имеет свои особенности. Дети имеют более высокую абсорбцию топических препаратов, обусловленную большей мощностью кожной пенетрации и большей площадью всасывания, чем у взрослых. Поэтому у детей могут чаще, чем у взрослых пациентов, встречаться местные и системные побочные эффекты, связанные с применением топических глюкокортикостероидов. Таким образом, применение данных препаратов у детей должно тщательно мониторироваться [26]. Для предупреждения системных побочных эффектов нужно придерживаться следующих правил использования данных препаратов:

1. Топические глюкокортикостероидные препараты рекомендуется назначать короткими интермиттирующими курсами, избегая длительного применения.
2. В детском возрасте лечение следует начинать с топических глюкокортикостероидов слабой или средней степени активности.
3. У детей первых лет жизни не рекомендуется применять топические глюкокортикостероиды на участках с тонкой кожей, таких как лицо, половые органы, сгибаемые поверхности, а также назначать фторсодержащие препараты.
4. При наличии проявлений вторичной инфекции необходимо использовать топические комбинированные глюкокортикостероиды, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Обычно лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами предполагает их ежедневные аппликации 1–2 р./сут в течение 3–4 нед. При уменьшении выраженности симптомов можно сократить кратность применения глюкокортикостероидов или назначить лечение другими средствами наружной терапии [3].

При лечении топическими кортикостероидами могут развиваться местные побочные эффекты, включающие в себя атрофию кожи, раздражение, плохое заживление ран, телеангиэктазии, угревую сыпь и тахифилаксию [18, 23]. Тахифилаксия определяется как потеря эффективности при длительном использовании топических стероидов, и, хотя она не была описана ни в одном исследовании (вероятно, из-за короткой про-

должительности исследований), все же это должно быть принято во внимание при назначении данной группы препаратов. Кроме того, остается спорным, относится ли потеря эффективности со временем к тахифилаксии или это отражение ухудшения комплаентности, что, как правило, характеризует пациентов-подростков [18]. Атрофия кожи чаще развивается на коже лица, паховой области и складок. При длительном применении кортикостероидов, особенно с высокой активностью или при нанесении их на большую поверхность кожи, может наблюдаться системное действие препаратов, которое приводит к подавлению функции коры надпочечников. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной системной биодоступностью (например, мометазона фураат обладает минимальной биодоступностью – из крема 0,4%, из мази – 0,7% нанесенной дозы). Частота развития побочных реакций зависит от локализации очагов поражения, активности кортикостероидов, лекарственной формы и длительности лечения [3].

Топические кортикостероиды, как правило, комбинируют с другими местными препаратами, такими как кератолитики (салициловая кислота), аналоги витамина D, как по отдельности, так и в фиксированных комбинациях, или они могут назначаться в сочетании с системным лечением [18].

Топические аналоги витамина D

Топические аналоги витамина D – кальцитриол (синтетическая форма витамина D₃, иногда называется кальцитриолом) и кальцитриол (1,25-дигидроксид-В₃) обладают кератопластическим эффектом. Они стимулируют эпидермальную дифференциацию и подавляют пролиферацию кератиноцитов. Также обладают иммуномодулирующим эффектом, в частности уменьшая экспрессию ИЛ-2 и ИНФ-γ [2, 26].

Кальцитриол и кальцитриол используются как в виде монотерапии, так и в комбинации с фототерапией для лечения псориаза у пациентов с пораженной поверхностью от 5 до 20%. Эти препараты имеют более медленное начало действия, но более длинный период ремиссии, чем топические кортикостероиды. В отличие от топических стероидов возможно длительное применение данной группы препаратов. Возможно проведение повторных курсов лечения при последующих обострениях. Продолжительность лечения по интермиттирующей схеме не должна превышать 1 года [2, 3, 15, 22, 23].

После кортикостероидов кальцитриол – это самый часто назначаемый лекарственный препарат местного применения для лечения ювенильного псориаза. Согласно недавно проведенному в США исследованию, кальцитриол был вторым самым назначаемым лекарственным препаратом для лечения псориаза у детей на протяжении почти 30 лет (1979–2007). Кроме того, систематический обзор всех методов лечения псориаза у детей рекомендует кальцитриол и кальцитриол как эффективные и хорошо переносимые препараты (уровень доказательности А и В соответственно) [14, 18, 35]. Исследования показали в некоторых случаях даже значительное клиническое улучшение с незначительными побочными эффектами при лечении псориаза легкой или средней степени тяжести у детей и подростков кальцитриолом.

Кальцитриол был одобрен FDA для лечения псориаза у взрослых в 1993 г. [26]. Хотя нет официального одобрения для их использования при ювенильном псориазе, их эффективность документально и научно об-

основана [18]. Местное раздражение кожи и зуд – наиболее распространенные побочные эффекты, и поэтому нужно избегать использования этих препаратов на участках с тонкой кожей, таких как лицо, кожные складки и половые органы [8, 30]. Также аналоги витамина D₃ не следует наносить на непораженные участки кожи. При возникновении раздражения кожи целесообразно снизить кратность аппликаций или прервать терапию [3]. Серьезные нежелательные побочные эффекты, такие как гиперкальциемия и супрессия паратгормона, были зарегистрированы при использовании сверхтерапевтических доз и у пациентов с почечной недостаточностью [16, 23]. Системная абсорбция витамина D и повышение уровня кальция могут теоретически иметь место, но это маловероятно, если препараты используются должным образом [29]. Использование в дозе до 45 г/м²/нед. у педиатрических пациентов с псориазом, по мнению исследователей, не влияет на уровень кальция у детей от 3 до 14 лет [11, 25]. Аналоги витамина D не рекомендуются использовать у детей в возрасте до 2 лет [8].

Хотя аналоги витамина D могут использоваться в виде монотерапии, они часто назначаются в комбинации с топическими кортикостероидами, приводя к лекарственному синергизму и стероидсберегающему эффекту [8, 33, 34]. Для того чтобы избежать отдельного нанесения препаратов и для увеличения комплаентности пациента, был разработан комбинированный препарат, содержащий кальципотриол и бетаметазона пропионат [8]. Данная комбинация имеет различные лекарственные формы. Это мази, гель для наружного применения, используемый для лечения как псориаза волосяной части головы, так и псориаза легкой и средней степени тяжести других частей тела. Комбинированные топические препараты обладают благоприятными клиническими характеристиками, обеспечивая благоприятный профиль переносимости. Используемый в качестве основы мази 5% стеариловый эфир 15-полиоксипропилен обеспечивает оптимальную доставку активных компонентов в кожу. В этой основе хорошо растворяются как кальципотриол, так и бетаметазон. Она повышает проницаемость кожи для действующих веществ и гарантирует их высокую устойчивость [1, 26].

В 3-х исследованиях описываются эффективность и безопасность этого препарата у детей с псориазом [8, 20, 24]. В проспективном исследовании 73 детям (в возрасте от 3 до 18 лет) с простым псориазом проводилась терапия мазью кальципотриол/бетаметазона пропионат 1 р./сут 4 нед. и 4 дня в неделю после этого со средней продолжительностью лечения 35 нед. Наибольший эффект от использования мази кальципотриол/бетаметазона пропионат был достигнут в течение первых недель. Непрерывное лечение способствует стабилизации псориаза у этих детей. У 5 пациентов отмечались побочные эффекты, наиболее часто в виде появления стрий. Многоцентровое открытое исследование, проведенное M. Gooderham et al., показало хорошую переносимость и эффективность геля кальципотриол/бетаметазона пропионат при однократном нанесении в течение 8 нед. у подростков (в возрасте от 12 до 17 лет) с бляшковидным псориазом средней степени тяжести и тяжелым. Также было показано, что упрощение схемы лечения и улучшение способа доставки препарата могут увеличить приверженность пациентов к лечению и его эффективность у подростков.

A.M. Oostveen et al. продемонстрировали эффективность кальципотриена/бетаметазона пропионата геля у детей с псориазом кожи головы (пациенты в возрасте от

4 до 17 лет) в течение первых 12 нед. лечения (84 эпизода терапии) с сохранением этих эффектов в течение 48 нед. Стрии на коже (руки, туловище, ноги) были описаны у 3-х пациентов [8, 20, 24].

При проведении терапии аналогами витамина D₃ нужно учитывать особенности их взаимодействия с другими препаратами. Одновременное наружное применение препаратов салициловой кислоты приводит к инактивации аналогов D₃. Следует избегать сочетанного назначения других лекарственных средств, вызывающих раздражение кожи. При комбинированной системной терапии препаратами кальция, витамина D₃, тиазидами возможно повышение уровня кальция в крови [3].

Ингибиторы кальциневрина

Данная группа препаратов ингибирует фермент кальциневрин, который, в свою очередь, блокирует производство и выпуск интерлейкина (IL)-2, цитокина, участвующего в патогенезе псориаза [10, 18]. У взрослых доказана эффективность такролимуса (0,03% и 0,1%) и пимекролимуса (1%) при псориатических поражениях на лице, сгибательных поверхностях и половых органах с меньшим развитием атрофии кожи по сравнению с топическими кортикостероидами. Ингибиторы кальциневрина являются хорошей альтернативой топическим стероидам для лечения псориаза этой локализации из-за риска развития побочных эффектов при длительном использовании данной группы препаратов [8, 36]. Такролимус превосходит пимекролимус в уменьшении симптомов псориаза. Такролимус 0,03% и 0,1% (для детей 2–15 лет и старше 15 лет соответственно), а также пимекролимус 1% официально одобрены для прерывистого лечения атопического дерматита, но не для лечения псориаза у детей. В повседневной практике они часто используются для лечения псориаза на участках с высоким риском атрофии кожи, таких как лицо, половые органы и сгибательные поверхности [18]. Эффективность и безопасность такролимуса 0,1%, применяемого 2 р./сут у детей с псориазом, оценивалась в двух нерандомизированных клинических исследованиях. Все пациенты отмечали очищение кожи или значительное улучшение при использовании мази такролимуса в течение первых 30 дней лечения. Нежелательная побочная реакция в виде зуда была выявлена только у одного пациента [8, 9, 31]. В настоящее время нет достаточных доказательств для использования пимекролимуса у детей с псориазом, т. к. было описано всего 2 случая [14]. Хотя сообщения о зарегистрированных нежелательных побочных эффектах являются редкостью, эти препараты могут вызвать малигнизацию кожи и лимфому. В связи с этим необходимо избегать сопутствующей фототерапии и чрезмерного пребывания на солнце [8].

Таким образом, псориаз является хроническим дерматологическим заболеванием, которое может начаться в детстве или подростковом возрасте. Лечение псориаза не приводит к стойкому выздоровлению, и, следовательно, главная цель терапии – это установление контроля над заболеванием и достижение длительных периодов ремиссии. Местная терапия является основой лечения у подростков, так же как и у взрослых. Достижения в терапии улучшили прогноз для лечения ювенильного псориаза. Топические препараты аналогов витамина D и кортикостероиды являются первой линией лечения псориаза с учетом некоторых проблем безопасности.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Особенности местной (наружной) терапии осложненного инфекцией atopического дерматита

ГБОУ ДПО «РМАПО», Москва

Профессор Н.М. Ненашева

Для цитирования. Ненашева Н.М. Особенности местной (наружной) терапии осложненного инфекцией atopического дерматита // РМЖ. 2015. № 19. С. 1159–1165.

Введение

Клинический случай

Пациентка М., 22 года, обратилась за консультацией по поводу обострения кожного процесса: полиморфные кожные высыпания, преимущественно папулезного характера с единичными мелкими пустулезными элементами на гиперемизированной коже с локализацией в области локтевых сгибов, шеи, лица и заушной области, заеды в уголках рта, выраженный кожный зуд. Применение оральных антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов не приносит желаемого эффекта. Страдает atopическим дерматитом с раннего детского возраста. Выявлены пищевая аллергия к рыбе, сенсибилизация к клещам домашней пыли. Течение atopического дерматита до пубертатного периода – легкое, в последующие годы – среднетяжелое. Настоящее обострение, по мнению пациентки, спровоцировано психоэмоциональной нагрузкой, связанной с защитой диплома в университете.

Какую терапию целесообразно назначить пациентке М., имеющей обострение atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией, вероятно, бактериального и грибкового происхождения?

Atopический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopии (синтезу IgE-антител в ответ на низкие дозы аллергенов) и характеризующееся выраженным кожным зудом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии кожного поражения. Термин «atopический дерматит» был впервые предложен Wise и Sulzberger в 1930 г., потому что это заболевание тесно связано с другими atopическими болезнями: аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и во многих случаях является первым проявлением atopии. Другой распространенный термин для обозначения данного заболевания – «atопическая экзема».

Эпидемиология и факторы риска atopического дерматита

Распространенность АтД в экономически развитых странах увеличилась в 2–3 раза за последние 30 лет. 15–30% детского и 2–10% взрослого населения страдают АтД [1, 2]. Хорошо известно, что 45% всех случаев АтД начинаются в течение первых 6 мес. жизни, 60% – в течение первого года и 85% – в течение первых 5 лет. Однако заболевание может начаться и во взрослом возрасте (АтД с поздним дебютом), и значительное число таких пациентов не имеют признаков IgE-обусловленной сенсибилизации [3]. Считается, что лишь 2% пациентов заболевают АтД в возрасте после 20 лет [4], но распространенность заболевания у взрослых гораздо выше, т. к. по крайней мере у 1/3 детей и подростков АтД продол-

жает персистировать и во взрослом возрасте [5]. Широкая распространенность АтД в высокоразвитых западных странах по сравнению с развивающимися, а также среди городских жителей по сравнению с проживающими в сельской местности чаще всего объясняется так называемой «гигиенической гипотезой». Суть этой гипотезы, предложенной Strachan в 1989 г. [6], заключается в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, т. к. бактериальные токсины индуцируют Th1 иммунный ответ. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (так называемый «западный образ жизни») привели к сокращению инфекционных контактов у детей, создав тем самым условия для девиации в сторону Th2 иммунного ответа, который определяет развитие аллергических реакций. О правильности данной гипотезы свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные изучению защитного эффекта (в отношении развития кожных проявлений аллергии) раннего контакта (внутриутробно и/или в раннем детстве) с сельскохозяйственными животными, а также употребления в пищу необработанного молока (рис. 1) [2]. Протективный эффект «фермерского образа жизни» связывают с высокой концентрацией эндотоксина из грамотрицательных бактерий и мурамовой кислоты – компонентом протеогликана клеточной стенки бактерий, найденных в жилых помещениях и постельных принадлежностях жителей ферм. Маленькие дети, посещающие детские дошкольные учреждения или имеющие братьев и сестер, больше контактируют с бактериальными и вирусными агентами, у них ниже риск развития АтД и других аллергических болезней (рис. 1).



Рис. 1. Вероятное воздействие основных факторов риска и защитных факторов АтД в дородовой и послеродовой периоды (Адапт. из: Flohr C., Mann J., 2014 [2])

Атопический марш

Наличие атопии определяет формирование такого феномена, как «атопический/аллергический марш», представляющий собой типичную последовательность развития клинических симптомов атопической болезни в младенческом и раннем детском возрасте. Наиболее характерное начало атопического марша – АтД на первом году жизни, часто связанный с пищевой аллергией или пищевой непереносимостью, затем появляются симптомы риноконъюнктивита и/или астмы. Эволюция атопического заболевания, как правило, следует определенному паттерну органоспецифического развития, который предполагает стереотипный набор основных клеточных и молекулярных механизмов, знание которых позволит влиять на естественное развитие болезни.

АтД предвещает развитие бронхиальной астмы и аллергического ринита и является отправной точкой для последующего формирования респираторной аллергии. Анализ 13 проспективных когортных исследований, включавших в т. ч. исследования по наблюдению за детьми с рождения, показал, что дети с АтД в раннем детстве имеют в 2,14 раза выше шанс развития астмы по сравнению с детьми без АтД [7]. В другом исследовании распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы у 2270 детей с диагностированным врачом АтД составила почти 66%, т. е. к 3-летнему возрасту эти дети имели симптомы ринита или астмы или обоих заболеваний, причем наличие данных заболеваний коррелировало с плохим контролем АтД [8]. По данным исследований, приблизительно у 45% больных АтД развивается в дальнейшем бронхиальная астма, а у 30–40% – аллергический ринит [9].

Известное Тасманское исследование, в котором оценивалось влияние АтД на развитие астмы на протяжении длительного периода от детства до взрослой жизни, обнаружило, что наличие АтД в детстве в значительной степени связано с впервые выявленной астмой в разные возрастные этапы жизни: до подросткового возраста (отношение рисков (ОР) 1,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–2,75), в подростковом возрасте (ОР 2,14; ДИ 1,33–3,46), во взрослом возрасте

(ОР 1,63; ДИ 1,28–2,09), а в целом – в возрасте от 8 до 44 лет (1,73; ДИ 1,42–2,12) [10]. Это исследование наводит на мысль, что атопический марш прогрессирует не только в детском возрасте. Степень тяжести АтД является фактором риска развития респираторной аллергии.

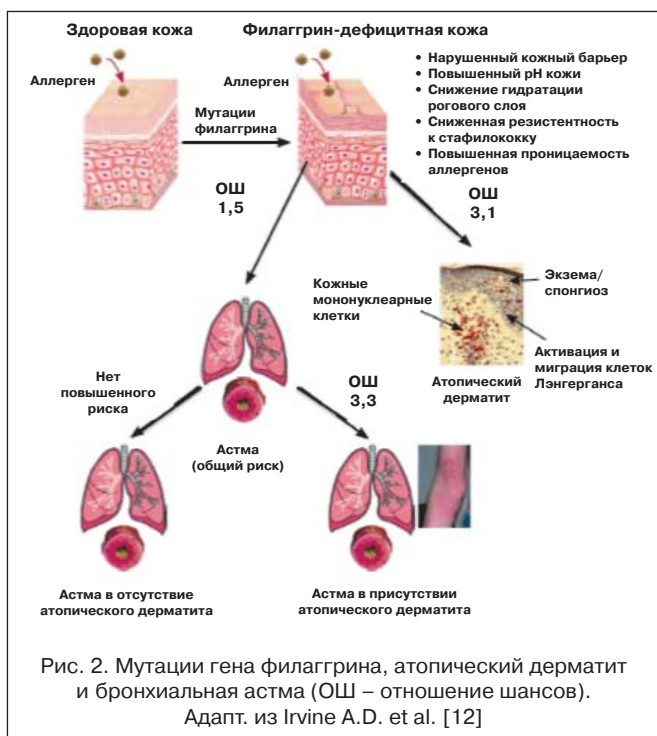
Результаты исследований показывают, что при тяжелом АтД риск развития бронхиальной астмы составляет 70%, при легком – 30%, а в целом среди всех детей – 8–10%. Наибольший риск развития астмы среди пациентов с АтД имеют лица с мутациями в гене филаггрина – белка, который играет ключевую роль в формировании кератицированного эпителия и образовании эпидермального барьера, защищающего организм от действия различных токсических соединений [11, 12]. Приблизительно у половины (в Европе – у 30%) больных АтД выявляются мутации в гене филаггрина. Отмечено, что мутации филаггрина-гена ассоциированы с повышенным риском развития астмы, но только у пациентов с АтД (рис. 2) [12]. Поэтому лечение и профилактика АтД должны быть направлены не только на предотвращение обострений кожного процесса, но и на то, чтобы предупредить развитие аллергического марша. Своевременная диагностика и правильное лечение АтД могут предотвратить дальнейшую гиперпродукцию IgE-антител и развитие аллергических реакций в коже, в легких и в носу.

Фенотипы атопического дерматита

Данные научных и клинических исследований свидетельствуют, что существуют по крайней мере два фенотипа АтД: аллергический (экзогенный) и неаллергический (эндогенный) [3, 5, 13–15]. Большинство пациентов (70–85%) имеют аллергическую форму заболевания, характеризующуюся определенной связью с экзоаллергенами, положительными кожными пробами с аллергенами, повышенным уровнем IgE-антител. Неаллергическая форма заболевания не связана с сенсibilизацией к экзоаллергенам. Этой формой АтД страдает меньшее число больных – 15–30%, причем большинство из них – женщины. У этих пациентов нормальный уровень IgE, отрицательные кожные пробы и нет специфических IgE-антител, у них не развиваются респираторные аллергические заболевания.

В настоящее время существует и так называемая объединяющая гипотеза, суть которой сводится к тому, что естественное развитие АтД проходит три этапа [16]. На начальном этапе в раннем детстве, когда сенсibilизация еще не произошла, это может быть неатопический дерматит. Далее 60–80% детей сотягощенной наследственностью по атопии становятся сенсibilизированными и у них развивается аллергия к пищевым и другим аллергенам окружающей среды с клиническими проявлениями АтД. На этом этапе существенный вклад в формирование АтД вносят экзотоксины золотистого стафилококка (*S. aureus*), которые обладают свойствами суперантигенов. Наконец, расчесывание, механическое повреждение эпидермиса могут приводить к формированию аутоантигенов, образующихся из собственных протеинов кератиноцитов, развитию аутосенсibilизации и аутоиммунного (аутоаллергического) АтД [16–18]. Этот процесс может развиваться вследствие схожести структуры эпитопов аллергенов окружающей среды и человеческих протеинов в контексте молекулярной мимикрии.

Большинство клинических и научных исследований по изучению АтД проведены на детской популяции больных. Исследования, посвященные АтД у взрослых,



довольно немногочисленны. Одно из них, проведенное в Италии, включало 322 пациента старше 18 лет, страдающих АтД [19]. Диагноз АтД у этих больных основывался на известных критериях Hanifin & Rajka [20]. На основании клинических данных, результатов кожных тестов с аллергенами и определения уровня IgE, в соответствии с критериями В. Wuthrich [13] больные были классифицированы как страдающие аллергическим и неаллергическим АтД. Тяжесть АтД у пациентов определялась на основании индекса тяжести атопического дерматита (Eczema Area and Severity Index (EASI)) [21], включающего оценку площади поражения и выраженность клинических симптомов (эритема, инфильтрация или папулезные высыпания, экскориации и лихенификации). Общая сумма баллов EASI варьировала от 0 до 72. В данном исследовании АтД считался легким, если EASI <8 баллов; среднетяжелым при EASI от 8 до 15 и тяжелым, если EASI был >15 баллов.

Как показали результаты оценки, АтД оказался легкого течения у 26,5%, среднетяжелого течения – у 18,7% и тяжелым – у 54,8% взрослых больных. Примечательно, что почти половина пациентов (47,6%) заболели АтД после 18-летнего возраста. Отягощенный наследственный анамнез по атопии был выявлен у 36,7% больных. Сопутствующие атопические заболевания (аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма) отмечались у 57,8%, без значимого влияния на этот показатель пола пациентов или возраста дебюта АтД. Повышенный уровень IgE был выявлен у 61,7% больных, также без значимого влияния на него пола пациентов или возраста дебюта АтД. Положительные кожные пробы с ингаляционными или пищевыми аллергенами были получены у 68,4% больных, причем чаще положительная реакция развивалась на ингаляционные аллергены по сравнению с пищевыми (178 против 37). У 79 (23,8%) больных были получены положительные аппликационные тесты с контактными сенсибилизаторами. Самой частой причиной контактной аллергической реакции служил сульфат никеля (у 49,4%), затем в порядке убывания – хлорид кобальта (12,7%), ароматическая смесь (11,4%) и бихромат калия (10,1%). Наиболее частой локализацией кожного поражения у 62,6% пациентов являлись верхние конечности (локтевые сгибы и кисти), затем у 44,9% – лицо (веки, периоральная область, лоб и щеки), нижние конечности – у 36,1%, шея – у 22% и туловище – у 20,8% больных. Астеатоз и кожный зуд в непораженных областях были практически постоянными симптомами у 92% пациентов, причем у 1/3 больных эти симптомы были тяжелыми.

В результате проведенного обследования аллергический (экзогенный) АтД был диагностирован у большинства взрослых пациентов – у 231 (69,6%) (115 мужчин и 116 женщин, средний возраст – 31,6 года), неаллергический (эндогенный) АтД – у 101 (30,4%) пациента (30 мужчин и 71 женщина, средний возраст – 27,1 года). Не было выявлено значимой разницы между этими двумя группами больных в отношении возраста дебюта АтД и локализации кожного процесса. Наследственный анамнез по атопии был значимо чаще отягощен у больных с аллергическим фенотипом АтД. Разницы в частоте контактной сенсибилизации между пациентами с аллергическим и неаллергическим фенотипом АтД отмечено не было [19].

Анализ проведенных ранее исследований [22–27] свидетельствует, что АтД у взрослых может быть результатом персистенции АтД, начавшегося в детском или подростковом возрасте, либо позднего дебюта АтД. И, как показало исследование L. Zeppa et al. [19], позд-

ний АтД может развиваться практически у половины пациентов (47,6%), страдающих АтД взрослых. Таким образом, критерий раннего (в детском возрасте) дебюта АтД не столь значим в диагностике этого заболевания у взрослых. 2/3 пациентов, страдающих АтД во взрослом возрасте, имеют классическую аллергическую форму заболевания, тогда как 1/3 – неаллергическую, эндогенную форму АтД, что в общем соответствует распределению данных фенотипов и в других возрастных группах, варьируя в зависимости от страны и выбранных критериев [28].

Следовательно, в диагностике АтД у взрослых, так же как и у детей, большое значение имеет специфическое аллергологическое обследование, наравне с данными анамнеза и клинической картиной. В вышеописанном исследовании [19] не отмечено гендерной разницы в частоте АтД у взрослых, тогда как в других исследованиях [22, 29] зафиксировано некоторое превалирование женщин, а в исследовании R. Tanei [30] соотношение пожилых мужчин и женщин, страдающих АтД, составило 3:1.

Диагноз АтД у взрослых пациентов, так же как и у детей, является клиническим и основывается на типичной морфологии (наличие лихенификаций, расчесов и корочек; папулезных и везикулезных высыпаний в фазе обострения; выраженного кожного зуда) и локализации кожного поражения. Типично поражение верхних конечностей и лица. Поражение кистей рук при АтД у взрослых зачастую требует проведения дифференциальной диагностики с контактным аллергическим или ирритантным дерматитом (табл. 1).

Кожные инфекции при атопическом дерматите

Нарушение барьерной функции кожи. Сухость кожи (ксероз) является одним из главных признаков АтД, который существует у больных постоянно, приводя к нарушению барьерной функции кожи, вследствие чего облегчается проникновение через нее различных аэро-аллергенов и ирритантов. У многих больных АтД сухость кожи отмечается с рождения или появляется вскоре после рождения и наблюдается всю жизнь, с некоторыми сезонными колебаниями, кожа становится менее сухой во влажную и теплую погоду и более сухой – в холодную зимнюю. Сухость кожи развивается из-за генетически сниженной способности кератиноцитов задерживать воду, что обусловлено снижением содержания церамидов [31]. Церамиды являются главными молекулами, задерживающими воду в экстрацеллюлярном пространстве рогового слоя, и их дефицит может быть первичной причиной сухости кожи и ее повышенной проницаемости для аллергенов. Кроме этого, у больных АтД наблюдаются повышенная трансэпидермальная потеря воды и сниженная секреция сальных желез. Результаты исследова-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз атопического дерматита взрослых

- Себорейный дерматит
- Нуммулярный дерматит или нуммулярная/монетовидная экзема
- Ирритантный контактный дерматит (особенно кистей)
- Аллергический контактный дерматит (особенно кистей)
- Фотоаллергический и фототоксический дерматиты
- Поражение кожи, вызванное лекарствами
- Лимфома кожи
- Чесотка
- Псориаз (особенно эритродермическая форма)
- Укусы насекомых

ний показывают, что нарушение барьерных функций кожи, а также дефицит воды в неповрежденной коже больных АтД коррелируют с тяжестью заболевания [32]. Нарушение барьерной функции кожи и снижение гидратации рогового слоя могут возникать и в результате нарушений, связанных с белком филаггрином (рис. 2), а также снижения активности и количественного содержания таких естественных противомикробных субстанций, как сфингозин и дефензины [33]. Показана корреляция между снижением уровня сфингозина в роговом слое кожи больных АтД и увеличением колонизации *S. aureus* [32]. Надо сказать, что взаимосвязь между нарушенным кожным барьером и измененным иммунным ответом в отношении повышенной восприимчивости к микробной колонизации и инфекции остается не до конца изученной. Интересные наблюдения, касающиеся того, что ингибиторы кальциневрина могут частично скорректировать барьерные дефекты кожи при АтД, а гентамицин может восстановить продукцию функциональных цепей филаггина, дают дополнительные свидетельства о сложных взаимоотношениях эпидермального барьера и иммунной системы [34].

Роль микроорганизмов в патогенезе АтД интенсивно изучается на протяжении длительного времени. Они известны как причина осложнений при АтД, как аллергены и как продуценты суперантигенных токсинов. Наиболее важным и изученным микроорганизмом является золотистый стафилококк (*S. aureus*). Отмечается увеличенная колонизация *S. aureus* на поврежденной и неповрежденной коже больных АтД. До 90% поверхности кожи больных может быть колонизировано этим микроорганизмом, а частота встречаемости его колоний у больных АтД достигает 90%, тогда как у здоровых – 5% [35]. В сыворотке крови многих больных АтД определяется повышенный уровень специфических антистафилококковых IgE-антител [36]. Однако наиболее значительная роль в патогенезе АтД отводится экзотоксинам *S. aureus*, которые обладают свойствами суперантигенов. Они способны вызывать иммунный ответ путем стимуляции Т-клеточной пролиферации независимо от обычных аллергических механизмов, либо активируя антиген-презентирующие клетки и кератиноциты, либо выступая в качестве аллергенов и вызывая продукцию специфических IgE-антител (рис. 3) [16, 36, 37]. Эк-

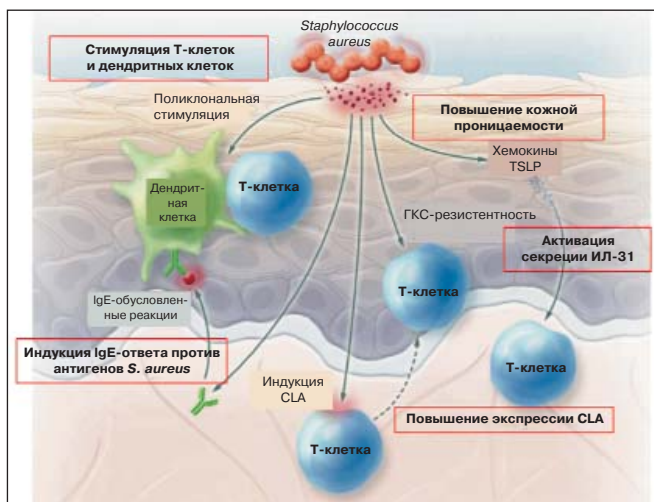


Рис. 3. Основные эффекты *S. aureus* в индукции, поддержании и амплификации воспаления при АтД (TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин; CLA – поверхностный антиген-рецептор лимфоцитов, обеспечивающий их возвращение в кожу). Модиф. из Bieber T. [16]

зотоксины стафилококка способствуют хронизации воспаления при АтД, подавляя апоптоз CLA+Т-лимфоцитов (рис. 3). Суперантигены стафилококка участвуют в формировании воспаления в коже больных неаллергическим АтД, активируя Т-лимфоциты и вызывая продукцию воспалительных цитокинов [38]. Есть убедительные свидетельства корреляции тяжести заболевания и формирования стероидно-резистентного АтД с колонизацией токсигенными штаммами *S. aureus* и, особенно, с уровнем специфических IgE-антител к экзотоксинам [39, 40]. Важно отметить, что суперантиген стафилококка (энтеротоксин В) может вызвать экзематозное повреждение, когда наносится на интактную кожу. После стимуляции энтеротоксином В Т-регуляторные клетки теряют иммуносупрессивную активность, что предполагает механизм, с помощью которого суперантигены могут усиливать активацию Т-клеток и воспаление кожи у больных АтД. Суперантигены могут селективно вызывать кортикостероидную резистентность Т-клеток и индуцировать их к секреции ИЛ-31 (рис. 3) – высокопроуритогенного цитокина, который вызывает экзему на животных моделях [41].

Вторичное инфицирование кожи с типичными клиническими проявлениями является наиболее частым осложнением АтД как у детей, так и у взрослых.

Основными проявлениями вторичного инфицирования являются разнообразные формы пиодермий, вызываемые грамположительными бактериями: стафилококками и стрептококками. Хотя надо сказать, что стрептококки и другие микробные агенты играют существенную меньшую роль в патогенезе АтД и его осложнений.

Таким образом, *S. aureus* и его энтеротоксины приводят к формированию тяжелых, торпидных к традиционной терапии, форм АТД, а также к развитию суперинфекций (поверхностные пиодермии, импетиго, фолликулит, фурункулез), осложняющих течение АТД.

Другой причиной рефрактерного к стандартной терапии АтД являются липофильные дрожжевые грибы *Malassezia sympodialis* (*M. furfur*), вызывающие себорейный дерматит. Наличие IgЕ-антител, специфичных к *M. furfur*, было обнаружено эксклюзивно у больных АтД и не было найдено у больных аллергическим ринитом, крапивницей или аллергическим контактным дерматитом [42]. Специфические IgЕ-антитела к *Malassezia* гораздо более характерны для пациентов с АтД головы и шеи по сравнению с АтД другой локализации (100% против 14%) [43]. Существует определенная зависимость колонизации *M. furfur* и от возраста [44]. Обычно максимальный уровень колонизации отмечается после периода полового созревания. Пациенты в постпубертатном периоде, имеющие АтД головы и шеи, рефрактерный к обычной терапии, иногда дают положительный ответ на противогрибковую терапию. Хотя взрослые и более подвержены осложнениям, связанным с *Malassezia*, но и дети с тяжелым АтД и рецидивирующими мокнущими поражениями также подвержены риску развития IgЕ-сенсibilизации против *Malassezia* [45].

Malassezia может способствовать воспалению при АтД, обусловленному реакциями клеточного иммунитета и IgE-опосредованными аутоиммунными реакциями. Пациенты с эндогенным АтД имели значительно более высокую распространенность положительных атопических аппликационных тестов с *M. sympodialis* по сравнению со здоровыми субъектами (38 против 0%) [42, 46]. Показано, что IgE к марганцевой супероксиддисмутазе, выделенной из дрожжевых грибов *M. sympodialis*, колонизирующих кожу, перекрестно реагируют с Mn-супероксиддисмутазой человека, что может объяснить спо-

Тридерм®



бетаметазона дипропионат 0,05%
гентамицина сульфат 0,1%
клотримазол 1%

**ДОКАЗАНО
КЛИНИЧЕСКИ
ПРОВЕРЕНО
ВРЕМЕНЕМ**

- **Тройной эффект: противовоспалительный, антибактериальный, противогрибковый¹**
- **Быстрый результат²**
- **Не содержит парабенов¹**
- **Эффективность доказана клинически³**



Краткая инструкция по применению препарата ТРИДЕРМ®. Действующее вещество: бетаметазона дипропионат – 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг, гентамицина сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 ME) гентамицина основания. **Форма выпуска/Лекарственная форма:** крем 15 г для наружного применения; мазь 15 г для наружного применения. **Показания к применению:** дерматозы, осложненные инфекциями, вызванными чувствительными к препарату возбудителями, или при подозрении на такие инфекции, в том числе – простой и аллергический дерматиты, атопический дерматит (в т.ч. диффузный нейродермит), ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи; простой хронический лишай (ограниченный нейродермит). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата; туберкулез кожи; кожные проявления сифилиса; ветряная оспа, простой герпес; кожные поствакцинальные реакции; детский возраст (менее 2 лет); открытые раны (для мази). **С осторожностью:** беременность (особенно в I триместре), детский возраст (> 2 лет), длительное лечение, применение на больших участках кожи или при нарушении целостности кожных покровов, использование окклюзионных повязок (особенно у детей). **Применение во время беременности и лактации:** применение Тридерма во время беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы:** наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань два раза в день – утром и на ночь. Для обеспечения эффективности лечения ТРИДЕРМ® необходимо применять регулярно. Продолжительность терапии зависит от размера и локализации поражения, а также, реакции пациента. Если клиническое улучшение не наступает после 3-4 недель лечения, это может служить поводом для уточнения диагноза. **Побочное действие:** очень редко при применении Тридерма отмечаются: чувство жжения, эритема, эксудация, нарушение пигментации и зуд. Побочные реакции, встречающиеся при применении местных ГКС (особенно при применении окклюзионных повязок): чувство жжения, зуд, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, угри, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, развитие вторичной инфекции, атрофия кожи, стрии, потница. Побочные реакции, обусловленные клотримазолом: эритема, ощущение покалывания, появление волдырей, шелушение, локальный отек, зуд, крапивница, раздражение кожи. Побочные реакции, обусловленные гентамицином: преходящее раздражение кожи (эритема, зуд), обычно не требующее прекращения лечения. Рег. удостоверение: крем ПН013502/01, мазь ПН013503/01.

1. Инструкция к препарату Тридерм®

2. Кунгуров Н.В., Кеникфест Ю.В., Кокан М.М., Хосеева Е.Н., Гришаева Е.В. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов, Клиническая дерматология и венерология, 2005, 2: с 33-37.

3. Барабанов Л.Г. Эффективность применения крема Тридерм® в дерматологической практике. Третий съезд дерматологов и венерологов Республики Беларусь (к 100-летию со дня рождения академика А.Я. Прокопчука). Минск, 18-20 декабря 1996 года. – Минск, 1996. – С. 140-141.

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2. Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02

L.RU.MKT.CC.07.2015.0830

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

способность Мп-зависимой супероксиддисмутазы человека индуцировать экзематозные реакции у сенсибилизированных к *M. sympodialis* пациентов [47].

Из других дерматофитов на коже больных АтД наиболее часто находят *Candida albicans*. И хотя *Candida albicans* – находка на слизистых здоровых лиц, несмотря на то, что кожные пробы с этим аллергеном у них отрицательные, тогда как у пациентов с АтД довольно часто выявляются положительные кожные пробы с аллергеном *Candida albicans*.

Пациенты с АтД предрасположены и к вирусным кожным заболеваниям, чаще всего вызванным вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также вирусом контагиозного моллюска [48, 49]. Герпетическая инфекция кожи может неоднократно встречаться у одних и тех же больных, тогда как у других – практически никогда. Распространенная герпетическая экзема может быть жизнеугрожающим осложнением АтД. Наибольшему риску подвержены пациенты с тяжелым течением АтД или больные, не получающие оптимальной терапии. Есть наблюдения, что повторные случаи герпетической экземы чаще развиваются у больных с мутациями гена филаггрина [50]. Иногда герпетическую экзему у больных АтД следует дифференцировать с такой бактериальной инфекцией кожи, как импетиго. *Eczema molluscatum*, в отличие от герпетической экземы, – неопасное осложнение, которое встречается достаточно редко.

Таким образом, участие микробов, дрожжевых грибов и вирусов в развитии обострений, осложнений и торпидного рецидивирующего течения АтД определяет необходимость дифференцированного подхода к топической, наружной терапии заболевания.

Лечение atopического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

Общие принципы терапии АтД заключаются в следующем:

- Выбор лечения в каждом конкретном случае зависит от вида, тяжести и продолжительности АтД.
- Необходимость избегания триггерных факторов является единой рекомендацией для всех пациентов с АтД.
- Для большинства пациентов используется преимущественно топическое (наружное) лечение как наиболее эффективное и имеющее наименьшее количество побочных эффектов.

• Увлажняющие и смягчающие средства (эмолен-ты) составляют основу ухода за кожей больных АтД.

Для наружной противовоспалительной терапии АтД применяются две основные группы лекарственных препаратов:

- топические глюкокортикостероиды (ГКС);
- ингибиторы кальциневрина.

При присоединении вторичной микробной или грибковой инфекции эффективными являются комбинированные препараты, содержащие топический ГКС, антибиотик и/или антимикотик.

Выбор лекарственной формы для наружной терапии АтД зависит от фазы воспалительного процесса (табл. 2).

Топические ГКС являются стандартом терапии АтД, с которым сравнивают другие виды лечения. Эти препараты применяются для лечения АтД более 50 лет и по-прежнему остаются основным видом наружной терапии этого заболевания. Терапевтический эффект топических ГКС обусловлен их выраженным противовоспалительным действием. Однако пациенты с АтД могут иногда не отвечать на терапию наружными ГКС, и одной из причин, как уже обсуждалось выше, может быть персистирующая инфекция *S. aureus* или *Malassezia sympodialis*.

В достаточно большом числе клинических исследований была продемонстрирована эффективность применения комбинированных топических ГКС с антибактериальными средствами в терапии АтД у детей и взрослых [51, 52]. Однако с учетом того, что в реальной клинической практике определить точно этиологию инфекционных осложнений АтД в большинстве случаев не представляется возможным, оптимальным терапевтическим выбором является назначение тройных комбинированных топических средств, обладающих противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым эффектом. Одним из таких препаратов является **Тридерм®**, который выпускается в виде крема и мази, давно и успешно применяется в нашей стране.

В состав Тридерма входят: бетаметазона дипропионат, гентамицин и клотримазол [53]. Бетаметазона дипропионат – сильный глюкокортикостероид, относящийся к III классу по Европейской классификации J. Miller, D. Munro 1980 г., он обладает выраженным противовоспалительным, противозудным, противоаллергическим и антиэкссудативным фармакологическим действием. Бетаметазона дипропионат способен подавлять все фазы воспаления (альтерация, экссудация, пролиферация) и таким образом при местном применении уменьшать клинические проявления аллергической воспалительной реакции в коже (гиперемия, инфильтрация, отек и зуд). Бетаметазона дипропионат является наиболее часто используемым компонентом в гормональных наружных средствах из-за оптимального соотношения терапевтической активности и риска развития побочных эффектов. Нередко он выступает стандартом оценки эффективности в клинических исследованиях других наружных кортикостероидных препаратов. Побочные действия бетаметазона аналогичны другим топическим стероидам и развиваются обычно при нарушении режима применения (длительный бесконтрольный прием) [53].

Клотримазол – представитель группы имидазольных противогрибковых препаратов, обладает широким спектром действия за счет способности ингибирования синтеза эргостерина клеточной мембраны грибов. Активен в отношении *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*).

Таблица 2. Применение лекарственных форм при atopическом дерматите

Фаза кожного воспаления	Лекарственная форма
Острое воспаление с везикуляцией и мокнутием	Примочки, аэрозоли, влажно-высыхающие повязки, лосьоны, растворы
Острое воспаление без мокнутия	Водные болтушки, кремы, пасты, аэрозоли
Подострое воспаление	Кремы, липосомальные кремы, пасты
Хроническое воспаление с инфильтрацией и лихенификацией	Мази, согревающие компрессы, мази с кератолитическими средствами
Ремиссия, скрытое течение	Увлажняющие и смягчающие кремы, кремы, улучшающие трофику кожи (содержащие витамин Е, растительные ингредиенты (алоэ и пр.), декспантенол)

Гентамицин является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно и обеспечивает высокоэффективное местное лечение первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи. Активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Klebsiella pneumoniae*; грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* (коагулазоположительные, коагулазоотрицательные и некоторые штаммы, продуцирующие пенициллиназу) [53].

Следует отметить широкий спектр показаний препарата [53]. Тридерм показан при дерматозах, осложненных инфекциями, вызванными чувствительными к препарату возбудителями, или при подозрении на такие инфекции, в т. ч.:

- простом и аллергическом дерматитах;
- атопическом дерматите;
- диффузном нейродермите;
- ограниченном нейродермите;
- экземе;
- дерматомикозах (дерматофития, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи;
- простом хроническом лишае (ограниченный нейродермит).

В большом количестве исследований, в т. ч. выполненных отечественными авторами, показана эффективность Тридерма в терапии различных форм экземы, включая АтД. Открытое исследование эффективности Тридерма (2 р./сут на пораженные участки кожи в течение 14 дней) при осложненных дерматозах у детей и взрослых (70 пациентов: 20 детей, 16 подростков и 34 взрослых) продемонстрировало снижение индекса тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI) в 20 раз (рис. 4) [54]. Причем переносимость крема Тридерм была оценена как отличная у 40% больных и как хорошая – у 60%. В ряде других российских исследований, проведенных как у детей, так и у взрослых, также отмечена высокая эффективность Тридерма в терапии различных дерматозов, осложненных вторичной инфекцией [55–57]. Анализируя данные исследования, а также собственный опыт применения Тридерма при осложненных инфекцией формах АтД, следует отметить некоторые важные аспекты применения препарата:

- Необходимо строго выдерживать режим дозирования препарата, применяя Тридерм 2 р./сут.
- Эффект препарата отмечается уже на 3–4-й день лечения, становится очевидно выраженным к 7–10-му дню терапии.
- Оптимальная длительность лечения Тридермом при АтД составляет 7–14 дней.

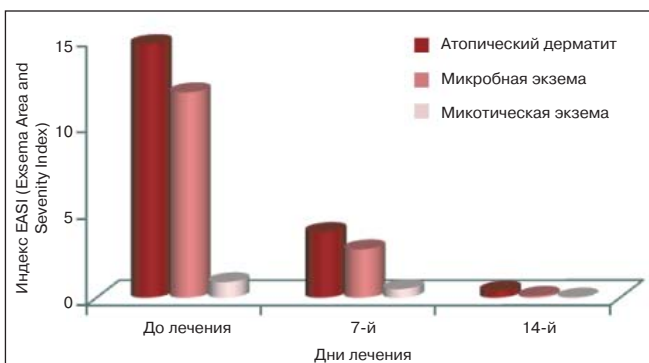


Рис. 4. Применение крема Тридерм приводит к снижению индекса тяжести экземы (EASI) в 3,5 раза через 7 дней терапии и более чем в 20 раз – через 14 дней лечения [54]

• При АтД терапию Тридермом следует сочетать с применением эмолентов.

• Противопоказанием к назначению препарата является наличие вирусного заболевания кожи (простой и опоясывающий герпес, ветрянка и др.).

• У больных распространенным АтД, осложненным вторичным инфицированием, эффективность крема Тридерм значительно выше по сравнению с аналогичными дженерическими препаратами, содержащими бетаметазон, клотримазол и гентамицин.

Таким образом, результаты клинических исследований и многолетний опыт применения Тридерма в реальной дерматологической и аллергологической практике позволяют с уверенностью рекомендовать его для терапии различных дерматозов, в т. ч. АтД, осложненных бактериальной и/или грибковой инфекцией.

Заключение

Клинический случай (продолжение)

Пациентке М., 22 лет, обратившейся за консультацией по поводу обострения АтД, осложненного вторичной инфекцией, вероятно бактериального и грибкового происхождения, был назначен крем Тридерм® 2 р./сут на пораженные участки кожи в сочетании с применением эмолентов (декспантенол). В качестве противозудного средства был рекомендован антигистаминный препарат II поколения дезлоратадин.

Через неделю после начала лечения отмечен выраженный терапевтический эффект: уменьшение зуда, гиперемии и отека кожи в местах поражения, полная редукция пустулезных элементов, корочек и мокнутия в заушной области, существенное сокращение папулезных элементов. Общая продолжительность назначенного лечения составила 12 дней с последующей отменой Тридерма и дезлоратадина и рекомендацией дальнейшего применения более слабых топических кортикостероидов (гидрокортизон) в виде монопрепаратов в сочетании с эмолентами.

Литература

1. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 209–213.
2. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy*. 2014. Vol. 69 (1). P. 3–16.
3. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. P. 252–262.
4. Rudikoff D., Lebwohl M. Atopic dermatitis // *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1715–1721.
5. Williams H.C., Strachan D.P. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study // *Br. J. Dermatol.* 1998. Vol. 139. P. 834–839.
6. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. 1989. Vol. 299. P. 1259–1260.
7. Van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 565–569.
8. Kapoor R., Menon C., Hoffstad O. et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008. Vol. 58. P. 68–73.
9. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2011. Vol. 3 (2). P. 67–73.
10. Burgess J.A., Dharmage S.C., Byrnes G.B. et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 280–285.
11. Müller S., Marenholz I., Lee Y.A. et al. Association of Filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009. Vol. 20 (4). P. 358–361.
12. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1315–1327.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Возможности терапии крапивницы препаратом дезлоратадин (Эриус)

Профессор С.В. Ключарева

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования. Ключарева С.В. Возможности терапии крапивницы препаратом дезлоратадин (Эриус) // РМЖ. 2015. № 19. С. 1166–1170.

Крапивница – гетерогенная группа заболеваний, для которых характерны мономорфные уртикарные зудящие высыпания. Эта патология является довольно широко распространенной. Считается, что около 15% населения хотя бы раз в жизни перенесли крапивницу. Под термином «крапивница» объединяется целая группа волдырных проявлений различной этиологии и патогенеза, протекающих остро и хронически, имеющих различный прогноз и исход, требующих разных подходов в тактике терапии пациентов. Среди всех возрастных групп примерно у 50% больных развивается крапивница в сочетании с ангионевротическим отеком, у 40% – только крапивница [1].

Острой крапивницей считается заболевание, длительность которого не превышает 6 нед. Установить причину возникновения крапивницы удается преимущественно (до 85%) при остром состоянии. Причины хронической крапивницы выявляются менее чем в 20% случаев. У женщин хроническая крапивница встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Хронической крапивницей болеют чаще взрослые. Механизмом развития хронической рецидивирующей крапивницы чаще всего является иммуноглобулин-опосредованная чувствительность или иммунокомплексный механизм [2].

Под острой крапивницей (*urticaria acuta*) понимают внезапное однократное появление волдырей (каждый из которых существует не более 24 ч).

В настоящее время острая крапивница в большинстве случаев связана с введением различных лекарственных веществ, пищевых продуктов, пищевых добавок.

При выяснении анамнеза пациентов с острой контактной крапивницей удается выявить связь с воздействием на кожу непосредственно агентов различного происхождения: растительного (примула, крапива, кактус, ананас, ядовитый плющ и др.), животного (шерсть животных, медуза, укусы насекомых и др.), лекарственного (диметилсульфоксид, мази с противовоспалительным компонентом и др.). Острая крапивница может быть спровоцирована различными косметическими средствами (кремы, лаки для ногтей, аэрозоли для волос, дезодоранты и др.).

Механизмом развития крапивницы является опосредованная IgE-чувствительность или иммунокомплексный механизм. Заболевание начинается с дегрануляции тучных клеток и высвобождения гистамина. Гистамин и другие медиаторы вызывают появление волдырей, отек, зуд [3].

Данное заболевание может протекать в форме одной или нескольких вспышек, длится несколько часов, дней, реже – 1–2 нед. Возникновение волдырей сопровождается сильным чувством зуда, реже – жжения, причем это ощущение усиливается при согревании (теплый душ, ванна, пребывание в постели или теплая одежда). В ряде случаев зуд предшествует появлению уртикарий, сопровождается появлением на коже расчесов.

Клинически острая крапивница проявляется волдырями, которые не имеют характерной, определенной лока-

лизации. В большинстве случаев высыпания локализуются на коже туловища и конечностях (в т. ч. в области ладоней и подошв), реже – на лице. Количество элементов весьма вариабельно – от единичных отдельно расположенных уртикарий до многочисленных и даже сливных (*urticaria confluent*). В ряде случаев высыпания захватывают практически весь кожный покров. Очертания уртикарий круглые или овальные, нередко элементы имеют кольцевидные фигурные контуры (*urticaria annularis*, *urticaria circinata*, *seu figurata*). При острой крапивнице, как и при других клинических разновидностях крапивницы, волдыри имеют сначала бледно-розовый цвет за счет локального расширения поверхностной сети кровеносных сосудов дермы, а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани и сдавления сети мелких сосудов, они могут приобретать фарфорово-белый цвет (*urticaria alba*, *seu porcellanea*). При стихании отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Острая крапивница может сопровождаться вовлечением в процесс слизистых оболочек дыхательных путей (бронхов, трахеи). Развитие отека в слизистой желудка может быть причиной тошноты, рвоты. При распространенной крапивнице иногда встречается слезотечение, ощущение «напряженности» в глазных яблоках, боли в околоушных железах.

В ряде случаев острая крапивница может протекать на фоне недомогания, головной боли, озноба, болей в суставах, повышения температуры тела до 38–39°C (так называемая «крапивная лихорадка»). В период наличия высыпаний возможно падение артериального давления. При крапивнице могут наблюдаться изменения со стороны формулы крови: эозинофилия, лейкопения, нарушения свертываемости [4].

Одним из важных моментов при крапивнице является оценка тяжести заболевания. При различных физических формах крапивницы можно точно определить интенсивность вызвавших ее факторов, например, температуру при холодовой крапивнице. Такую оценку следует проводить, чтобы предсказать течение крапивницы или ее реакцию на терапию.

Чаще всего используют балльную систему, представленную в таблице 1. Данная балльная оценка наиболее подходит для сравнения индивидуального характера течения заболевания и оценки реакции на терапию у различных пациентов [5]. Максимальная сумма баллов – 6.

Таблица 1. Клиническая оценка тяжести крапивницы

Баллы	Количество волдырей	Зуд
0	Нет	Нет
1	Малое (20 волдырей за 24 ч)	Слабый
2	Умеренное (21–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный
3	Большое (более 50 волдырей за 24 ч) или большая слившаяся поверхность, состоящая из волдырей	Сильный

Вследствие сильных колебаний в интенсивности заболевания в течение дня в качестве наиболее точного параметра определения степени его тяжести рассматривается дневник пациента, куда он вносит свою ретроспективную оценку тяжести заболевания в баллах за каждые 24 ч. Дополнительно может использоваться и оценка отдельных характеристик лечащим врачом. Однако стандартизированная система оценки не учитывает всех факторов. Поэтому необходимо отмечать особенности в течении заболевания отдельным использованием 4-балльных шкал для кожного зуда, количества волдырей, размеров самого большого волдыря, нарушений сна и повседневной деятельности (табл. 2). Данные параметры оцениваются 2 раза в день (утром и вечером).

Эффективность лечения при крапивнице может оцениваться следующим образом. Оценка производится на 3-е и 7-е посещение врача с использованием следующих баллов:

- 1 – клиническая ремиссия (практически отсутствуют признаки и симптомы заболевания);
- 2 – значительное улучшение (признаки и симптомы значительно уменьшились и не доставляют беспокойства);
- 3 – умеренное улучшение (признаки и симптомы имеются и причиняют беспокойство, но состояние заметно улучшилось);
- 4 – незначительное улучшение (минимальное изменение признаков и симптомов);
- 5 – нет эффекта (признаки и симптомы не изменились и не ухудшились по сравнению с исходным состоянием).

Важную роль в купировании аллергических реакций играют антигистаминные препараты, обладающие способностью связывать H_1 -гистаминовые рецепторы и обеспечивающие блокаду гистаминовой активности. В клинической практике широко применяются различные антигистаминные препараты, которые подразделяются на три группы [6].

В первую входят дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин и др., обладающие как антигистаминным, так и выраженным седативным эффектом и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер с воздействием на рецепторные структуры ЦНС. Это свойство препаратов, с одной стороны, сузило круг их использования из-за побочных эффектов, а с другой, обеспечило в свое время их привлекательность при кожном зуде, atopическом дерматите, экземе, красном плоском лишае и других заболеваниях кожи за счет ярко выраженного седативного эффекта [7–9].

Вторая и третья группы лишены недостатков антигистаминных препаратов первого поколения. В нее вошли терфенадин, астемизол, акривастин, эбастин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин и дезлоратадин [10]. Следует подчеркнуть, что терфенадин и астемизол вскоре после их регистрации были запрещены к применению в России в связи с опасностью возникновения у пациентов кардиотоксического эффекта и веретенообразной тахикардии [11].

Особое место среди этих препаратов занимает **дезлоратадин (Эриус)** – метаболит лоратадина, синтезированный в 1998 г. и зарегистрированный в России в 2001 г. Дезлоратадин (Эриус) – неседативный длительно действующий селективный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, обладает благоприятными свойствами, включающими в себя отсутствие влияния на показатели ЭКГ и потенцирования эффектов алкоголя. Препарат стабилизирует тучные клетки и базофилы, ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии, предотвращает образование и высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), приводит к ослаблению адгезии и хемотаксиса эозинофилов, снижает образование супероксидного аниона нейтрофилами, подавляет выделение гистамина, простагландина D_2 и лейкотриена C_4 , приостанавливая миграцию клеток в ткани-мишени и обеспечивая тем самым противовоспалительное действие [12, 13].

Дезлоратадин (Эриус) обладает рядом преимуществ, существенно отличающих его от препаратов первого поколения, включая высокую эффективность и безопасность, продолжительность действия до 24 ч, отсутствие седативного эффекта, тахифилаксии, что дает возможность применять его 1 р./сут [14].

Широкий диапазон терапевтических свойств препарата Эриус позволяет клиницистам использовать его при различных заболеваниях аллергической природы: от бронхиальной астмы, atopического вазомоторного ринита, крапивницы до кожного зуда, экземы, atopического дерматита и других заболеваний кожи [15, 16].

При клиническом исследовании эффективности Эриуса И.М. Корсунская [17] разделила больных на 3 группы. В первой были больные с фотодерматитом, солнечной экземой и солнечной крапивницей, во второй – с острой и хронической рецидивирующей крапивницей, в третьей – больные с экземой и atopическим дерматитом.

Всем больным с острым течением процесса Эриус назначался по 5 мг/сут в течение 2 нед., при хроническом течении продолжительность терапии составляла 3 нед. Во всех случаях терапия была эффективной, положительный эффект достигался в течение 3–7 дней. В первой и второй группах клиническое выздоровление было подтверждено через 3 мес. после окончания терапии, в третьей группе у больных с экземой и atopическим дерматитом отмечалось значительное улучшение в виде отсутствия зуда, уменьшения эритемы, признаки улучшения клинической картины отмечались в течение всего периода наблюдения.

Серьезные клинические исследования по изучению эффективности Эриуса были проведены Н.В. Кунгуровым и соавт. [18] у больных с atopическим дерматитом, экземой и злокачественными лимфомами.

Atopический дерматит характеризовался торпидным течением, обширной площадью поражения кожи, сопровождался сильным зудом, эритемой, выраженной лихенификацией, белым дермографизмом.

Таблица 2. Балльная оценка признаков и симптомов при крапивнице

Баллы	Зуд	Количество волдырей	Размер самого крупного (см)	Нарушение сна	Ограничения в повседневной жизни
0	Нет	0	–	Нет	Нет
1	Слабый, едва ощутимый, легко переносится	1–6	<1,25	Слабое, не беспокоит, сон адекватный	Слабые, не беспокоят, мало влияют на качество жизни
2	Умеренный, четко ощутимый, беспокоящий, но переносимый	7–12	1,25–2,5	Умеренное, сон с редкими пробуждениями	Умеренные, несколько влияют на качество жизни
3	Тяжелый, труднопереносимый	>12	>2,5	Тяжелое, существенно влияет на сон, сон плохой	Тяжелые, существенно или полностью ограничивают активность

У больных экземой очаги поражения были локализованы на конечностях, сопровождались яркой эритемой, мокнутием, сильным зудом и красным дермографизмом. Авторы показали, что при atopическом дерматите и экземе наряду с гистамином прuritогенные эффекты



Рис. 1. Клинические проявления крапивницы

поддерживались повышенным содержанием в организме других биологически активных веществ (серотонин, брадикинин, калликреин, протеазы, простагландины, лейкотриены и эйкозаноиды). Проводимая терапия Эриусом по 5 мг/сут в комплексе с наружной негормональной терапией дала положительные результаты, характеризовавшиеся уменьшением зуда продолжительностью от 6 до 24 ч, зафиксированные у 90% пациентов. Использование Эриуса у 10 больных злокачественными лимфомами и грибовидным микозом по 5 мг в дневные часы или перед сном 2-недельным курсом приводило к значительному снижению зуда, уменьшению эритемы, улучшению сна также у 90% больных при отсутствии клинической динамики пролиферативных элементов.

Таким образом, анализ литературы показывает, что Эриус обладает широким терапевтическим, противоаллергическим, противовоспалительным, антигистаминным, антисеротониновым действием, блокируя цитокины, хемокины, протеазы и другие биологически активные субстанции. Побочных реакций и токсических воздействий при применении Эриуса зарегистрировано не было. Эриус может применяться при острых и хронических заболеваниях кожи как в форме монотерапии, так и в комплексном лечении.

Под нашим наблюдением находились 17 пациентов в возрасте от 17 до 58 лет с диагнозом «крапивница», у 11 была диагностирована острая крапивница и у 6 – хроническая (рис. 1).

Больные с острой крапивницей принимали Эриус внутрь в дозе 5 мг ежедневно 1 р./сут в течение 14 дней, с хронической крапивницей – в течение 3 нед. ежедневно в той же дозировке, а затем по необходимости, в зависимости от жалоб на появление зуда (до 2 мес.). Пациенты наблюдались в течение 6 мес.

У пациентов с острой крапивницей уже после 3-дневного приема Эриуса были отмечены уменьшение количества свежих уртикарных элементов, зуда и улучшение общего состояния, прекращение появления волдырей и полное выздоровление наступило к 14-му дню приема препарата (табл. 3).

У пациентов с хронической крапивницей на фоне приема препарата Эриус существенное уменьшение жа-

Таблица 3. Динамика обратного развития основных клинических симптомов острой крапивницы на фоне лечения препаратом Эриус

Клинические симптомы	Число больных с наличием данного симптома	Среднее значение степени выраженности симптомов (в баллах)			
		До лечения	На 3-й день	На 7-й день	На 14-й день
Зуд	11	2,3	1,6	0,8	0,2
Количество волдырей	11	2,6	1,4	1,1	0,3
Размер волдырей	11	2,4	1,7	1,2	0,2
Нарушение сна	7	1,9	0,9	0,4	0
Ограничения в повседневной жизни	6	1,5	1,0	0,5	0
Суммарный балл оценки тяжести клинических проявлений заболевания	–	10,7	6,6	4,0	0,7

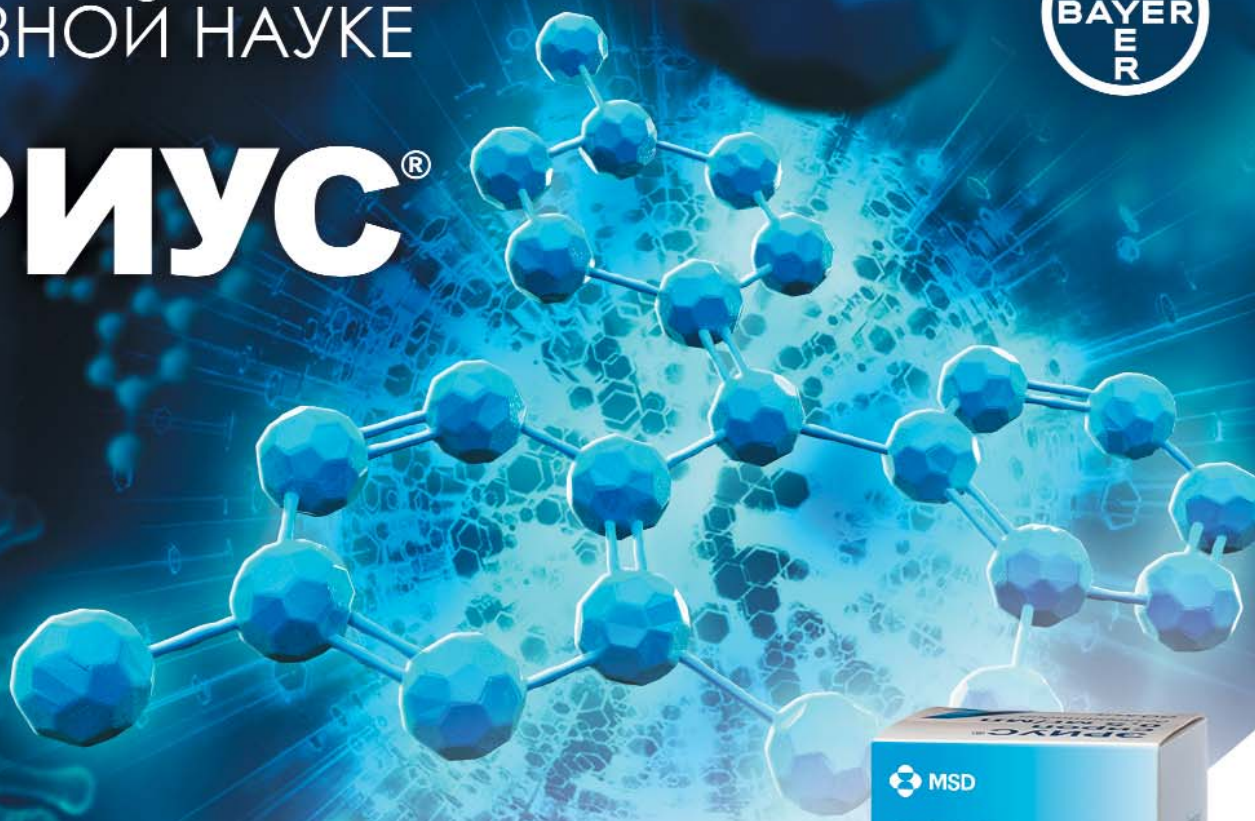
Таблица 4. Динамика обратного развития основных клинических симптомов хронической крапивницы на фоне лечения препаратом Эриус

Клинические симптомы	Число больных с наличием данного симптома	Среднее значение степени выраженности симптомов (в баллах)			
		До лечения	На 7-й день	На 14-й день	На 21-й день
Зуд	6	1,8	1,3	0,7	0,3
Количество волдырей	6	2,0	1,3	0,8	0,5
Размер волдырей	6	1,7	1,5	1,0	0,7
Нарушение сна	4	1,5	0,8	0,5	0,2
Ограничения в повседневной жизни	3	1,3	0,7	0,7	0,2
Суммарный балл оценки тяжести клинических проявлений заболевания	–	8,3	5,6	3,7	1,9

ДОВЕРЬТЕСЬ
СЕРЬЁЗНОЙ НАУКЕ



ЭРИУС®



АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ ЛОРАТАДИНА С ДОКАЗАННЫМ¹ ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ,² ВЫСОКОЭФФЕКТИВНО³ И БЕЗОПАСНО УСТРАНЯЮЩИЙ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ

Показания к применению: аллергический ринит (устранение или облегчение чихания, заложенности носа, выделения слизи из носа, зуда в носу, зуда неба, зуда и покраснения глаз, слезотечения); крапивница (уменьшение или устранение кожного зуда, сыпи). Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из веществ, входящих в состав препарата, или к лоратадину, беременность и лактация, возраст до 1 года (сироп), возраст до 12 лет (таблетки), наследственно передаваемые непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы в организме (в связи с наличием сахарозы и сорбитола в составе) (сироп). С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2, тел.: +7 495 231-12-00

1. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. Expert Opin Investig Drugs. 2001 Mar;10(3):547-60

2. Антигистаминное, противоаллергическое, противовоспалительное действие

3. Claus Bachert, Marcus Maurer Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria Results of Four Postmarketing Surveillance Studies Clin Drug Investig 2010; 30 (2)

L.RU.MKT.CC.07.2015.0813

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

- www.RMJ.ru

[illegible]

Основные принципы фармакотерапии экземы

К.м.н. В.В. Думченко, профессор М.А. Орлов, к.м.н. И.П. Дорфман

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

Для цитирования. Думченко В.В., Орлов М.А., Дорфман И.П. Основные принципы фармакотерапии экземы // РМЖ. 2015. № 19. С. 1171–1174.

Экзема является распространенным атопическим заболеванием, протекающим с зудом, нарушением сна и качества жизни [31]. Экзема (от греч. *ekzeo* – вскипаю) – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакции, обусловленной серозным воспалением кожи, и сильным зудом [21].

Экзема составляет 30–40% всей кожной патологии. Заболевание появляется в любом возрасте, часто протекает остро, реже бывают хронические формы. Острая форма связана с эритемой и отеком. Лихенизация и шелушение – основные черты хронической формы. Это отражает морфологические изменения в коже, происходящие из-за сложного взаимодействия между генетическими и экологическими факторами, что ведет к иммунологическим и биохимическим изменениям, в результате чего появляются воспалительные поражения и зуд [21, 30, 36].

Около 1/3 всех случаев экземы составляет микробная экзема. В последние годы микробная экзема приобрела тенденцию к более тяжелому течению с частыми, продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [7].

Экзема развивается в результате комплексного воздействия экзогенных и эндогенных факторов, среди которых большое значение имеют генетическая предрасположенность, состояние центральной и периферической нервной системы, наличие сенсибилизации к различным аллергенам, патология внутренних органов, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, очаги хронической инфекции (холециститы, аднекситы, ЛОР-патология) и др. [8, 11].

Согласно современным представлениям, в механизме развития микробной экземы большую роль играет сенсибилизация к микробным антигенам на фоне изменения иммунной системы. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсибилизации организма. В норме микробная флора кожи является непатогенной и участвует в бактериальной защите кожи за счет подавления патогенных штаммов непатогенными. Микрофлора кожи включает резидентную (*Staphylococcus (S.) epidermidis*, *S. aureus*, *Micrococcus spp.*, *Sarcina spp.*, коринеформные бактерии, *Propionibacterium spp.*) и транзиторную, представленную условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [2]. Значительная часть микроорганизмов погибает под действием бактерицид-

ной среды кожи (кислая реакция, жирные кислоты кожного сала, лизоцим) и не проникает через неповрежденный кожный барьер [7]. В связи с нарушением защитной функции кожи и изменением количества и качества липидов кожи у пациентов с экземой может развиваться бактериальная инфекция [27, 30]. Таким образом, ведущую роль в возникновении заболевания на фоне генетически детерминированной наследственной предрасположенности играет изменение микробного пейзажа – преобладание стафилококковой и стрептококковой флоры, а также грибов рода *Candida* [20].

По данным отечественных исследований, при соскобах с очагов поражения кожи у больных экземой в 80% случаев высевается *S. aureus*, в 14% – *S. haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжи рода *Candida* [5]. На участках экссудации и мокнутия количество микроорганизмов может достигать 1×10^7 на 1 см^2 . Токсины, секретируемые *S. aureus* (энтеротоксины А и В, токсин синдрома токсического шока), являются суперантигенами, стимулирующими одновременно несколько звеньев иммунного ответа [20]. У 57% больных в сыворотке крови выявлялись антитела к стафилококковым энтеротоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока. Показано, что наиболее реактогенными свойствами обладает энтеротоксин В, и установлена взаимосвязь между тяжестью поражения кожи и сенсибилизацией к этому токсину [5, 9, 13]. Они связываются с b-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса и активируют целое семейство клонов Т-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и усиливает реакцию аллергического воспаления. Бактериальная колонизация кожи *S. aureus* и высвобождение им энтеротоксинов – одна из причин формирования резистентности к стероидной терапии [13, 20, 29, 33, 34].

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании была продемонстрирована корреляция между тяжестью экземы и колонизацией *S. aureus*, и установлено, что бактериальная колонизация является важным фактором обострения кожных поражений [25]. Таким образом, микробная сенсибилизация является пусковым, поддерживающим и отягчающим фактором у больных экземой [3].

Лечение экземы проводят комплексно, с учетом формы и стадии заболевания, степени выраженности процесса, эндогенных и экзогенных факторов, лежащих в основе развития болезни [7, 12, 18, 23, 24]. Терапию экземы начинают с ограничения контактов с выявленными и потенциальными аллергенами и irritантами. При всех формах экземы назначают общую гипосенсибилизирующую терапию, включающую антигистаминные препара-

ты. Основными целями лечения являются предотвращение прогрессирования заболевания, уменьшение зуда, разрешение высыпаний, профилактика рецидивов [21].

Особое место в комплексном лечении микробной экземы занимает наружная терапия. Местное лечение определяется клинической картиной экземы. Наружная терапия проводится длительно и поэтапно, причем на разных стадиях используют различные лекарственные формы. Неизменным остается принцип местной терапии: «на мокрое – мокрое, на сухое – сухое» и «раздраженное не раздражать». Традиционно применяют примочки, влажно-высыхающие повязки. В связи с этим в стадии мокнутия применяются примочки, влажно-высыхающие повязки из антисептических и вяжущих растворов, аэрозоли с кортикостероидами для подавления признаков острого воспаления – гиперемии, отека, экссудации, зуда и болезненности [7, 11].

При обильном мокнутии, которое встречается обычно при истинной экземе (острой или обострении подострой и хронической), назначают примочки или влажно-высыхающие повязки из антисептических растворов, а при необильном, но упорном мокнутии – из вяжущих растворов. К антисептическим относятся растворы борной кислоты (Sol. ac. borici 1%, 2% и 3%), риванола (Sol. rivanoli 1:1000–1:4000), резорцина (Sol. resorcini 1–2%), фурацилина (Sol. furacilini 1:5000), марганцовокислого калия (Sol. Kalii hypermanganici 1:5000). Последний раствор обладает к тому же дезодорирующим свойством. Раствор резорцина выписывают в темном флаконе, т. к. на свету резорцин быстро разлагается. Группу вяжущих растворов составляют свинцовая вода (Aq. plumbi), боровская жидкость (Liq. Burovi; Liq. aluminii acetici 1–2 ст. ложки на 1 стакан воды), раствор ляписа (Sol. Argenti nitrici 0,1–0,25%), гулярдова вода (Ac. borici 6,0; Sp. aethylici 4,0; Aq. plumbi 200,0). Раствор ляписа, как и раствор резорцина, следует выписывать в темном флаконе.

Выбирая раствор для примочки или влажно-высыхающей повязки, необходимо учитывать следующие факторы. При осложнении, вызванном импетигнизацией процесса, показаны антисептические растворы, в первую очередь риванола и фурацилина. В случаях, сопровождающихся сильным зудом, хороший эффект дает гулярдова вода. При мокнущих формах микробной экземы и дисгидротической экземе показаны растворы более крепких концентраций: Sol. ac. borici 3%; Sol. resorcini 3%; Sol. rivanoli 1:1000 и др. Для примочек пожилым и ослабленным больным используют растворы слабых концентраций, т. к. крепкие могут вызывать у них жжение и болезненность. Иногда подобные больные плохо переносят и слабые концентрации. В таких случаях применяя примочки из различных растительных настоев: шалфея, ромашки, череды, чая и др. Что касается вяжущих средств, то обычно их назначают вслед за антисептическими растворами, когда в значительной степени стихли явления воспаления, однако продолжает держаться хотя и необильное, но упорное мокнутие. Наложение примочек из крепких растворов вяжущих средств на обширные очаги мокнутия с выраженными явлениями воспаления может привести к обострению и распространению процесса, что объясняется образованием пленки, препятствующей оттоку серозной жидкости и, следовательно, способствующей ее всасыванию (аутосенсibilизация). Особенно опасны в этом отношении настои коры дуба и раствор танина.

При угасании мокнутия назначают кремы и последовательно мази, содержащие кортикостероидные гормоны. При хронической экземе вне обострений лечение начинают с кремов или мазей. На очаги хронической эк-

земы, покрытые сухими корками и обильными чешуйками, а также на очаги дисгидротической экземы наносят кремы и мази, содержащие и кортикостероидные гормоны, и салициловую кислоту. Салициловая кислота способствует отпадению корок и чешуек и более глубоко проникновению кортикостероидных гормонов в ткани очагов поражения [15].

Эффективность примочек и влажно-высыхающих повязок в острой стадии экземы не вызывает никакого сомнения, однако не всегда больные готовы в домашних условиях делать растворы и проводить методично по нескольку раз в день процедуры с применением примочек [11]. Большинство классических растворов, паст, мазей имеют резкий и неприятный запах, пачкают и окрашивают белье и одежду, что ограничивает их применение, особенно в амбулаторной практике. Использование растворов требует применения повязок, которые мешают движению больных, ограничивая их повседневную и профессиональную деятельность. Действие примочек, паст, мазей развивается относительно медленно, требует госпитализации больных и проведения длительного поэтапного лечения [1]. Современный пациент ожидает от наружного лечения не только быстрого облегчения воспалительных и субъективных симптомов заболевания, сокращения сроков болезни, но и удобного и приятного терапевтического воздействия, не ограничивающего его социальную и профессиональную активность, и, как следствие этого, существенного улучшения качества жизни. Поэтому в современной клинической практике значительно возросли требования к лекарственным препаратам, используемым в терапии хронических дерматозов. Препарат должен обладать активным противовоспалительным действием, хорошо переноситься, иметь высокий профиль безопасности, обладать пролонгированным действием, не требующим многократного применения, быть эстетически привлекательным и не ограничивать привычный образ жизни [4, 19].

Во многом этим критериям соответствуют топические кортикостероидные препараты. Наружные глюкокортикостероиды, впервые появившиеся в терапевтическом арсенале дерматологов в середине прошлого века, в настоящее время являются базовой терапией воспалительных дерматозов. До настоящего времени им не существует терапевтической альтернативы по скорости наступления и выраженности (активности) противовоспалительного действия. Топические кортикостероиды обладают высокой противовоспалительной, противоаллергической, иммуносупрессивной активностью, а также сосудосуживающим и антимитотическим эффектом [22, 28]. Эти препараты, обладая мощным патогенетическим воздействием, позволяют быстро уменьшить воспалительные изменения кожи, в короткий срок снизить или устранить субъективные симптомы дерматозов (зуд, жжение).

Улучшение кожного статуса, несомненно, положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии пациентов, восстановлении трудоспособности и повседневной активности, что значительно повышает их качество жизни. Успех терапии во многом определяется правильным выбором стероида с учетом его активности и методики применения в зависимости от характера, стадии течения, локализации дерматоза [4]. Согласно Европейской классификации потенциальной активности различают слабые (класс 1), средние (класс 2), сильные (класс 3), очень сильные (класс 4) стероиды. При остром воспалении, характеризующемся отеком, гиперемией, мокнутием, целесообразно использовать средние, сильные, реже – очень сильные топические кортикостероиды

(уровни доказательности А, В). По мере уменьшения выраженности воспаления применяют средние и слабые кортикостероиды (уровни доказательности А, В) [16].

Большое значение имеет правильный выбор лекарственной формы препарата, определяющей активность всасывания стероида и рациональность проводимой наружной терапии (табл. 1). Одной из наиболее распространенных ошибок при назначении топических кортикостероидов является выбор препарата без учета топографических и морфофункциональных особенностей кожи, а также активности всасывания наружных средств на различных участках кожного покрова. Всасывание наружных лекарственных средств напрямую зависит от строения (толщины) эпидермиса. Сравнительные исследования выявили существенные различия всасывания одного и того же лекарственного препарата, наносимого на разные области кожи. Таким образом, одним из критериев выбора наружного стероида является локализация очага воспаления. На участки тонкой кожи (лица, половых органов, сгибательных поверхностей) предпочтительнее нанесение стероидов умеренной потенции. Следует учитывать, что наносить препараты, содержащие сильные стероиды, на вышеуказанные области кожи, относящиеся к зонам повышенной чувствительности к глюкокортикостероидам, крайне нежелательно, т. к. это может привести к высокому риску развития как местных побочных эффектов (атрофии, телеангиэктазии и др.), так и системных, а также активизации инфекционных агентов [4].

С учетом важной роли инфекционных агентов в патогенезе экземы, в частности микробной экземы, перед врачом стоит задача в максимально короткие сроки не только снять воспаление и субъективные симптомы, но и подавить сенсибилизацию к бактериальным и грибковым антигенам, нормализовать количество и состав микрофлоры кожи [7]. Инфекционные агенты могут не только способствовать развитию заболевания, но и осложнять его течение. В связи с этим в плане наружной терапии к топическим глюкокортикостероидам нужно присоединять препараты с антимикробными и противогрибковыми свойствами. Можно использовать последовательно несколько препаратов, но более предпочтительным является наружное применение комбинированных средств, которое обладает противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым действием [20].

Что касается антимикробного компонента, то необходимо отметить, что традиционно назначаемые комбинированные наружные глюкокортикостероиды содержат такие действующие вещества, как гентамицин, тет-

рациклин, клотримазол, натамицин, к которым многие возбудители бактериально-грибковых инфекций оказываются малочувствительными. В настоящее время неэффективность применения традиционных схем терапии дерматозов сочетанной этиологии в первую очередь связана с развитием устойчивости возбудителей к назначаемым препаратам [6]. Так, по данным проведенного в России микологического исследования чувствительности нозокомиальных штаммов *S. aureus* к длительно используемым в клинической практике антибиотикам, выявилась резистентность к гентамицину у 31% выделенных штаммов и к тетрациклину – у 37%. Таким образом, более чем у 1/3 пациентов применение этих препаратов в качестве антимикробной терапии не дает ожидаемого лечебного эффекта [14, 17]. В другом исследовании [32] у 87% больных хронической экземой и атопическим дерматитом при посевах с очагов поражения были обнаружены MRSA (*methicillin-resistant S. aureus* – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк) штаммы. Группу риска по обсемененности MRSA составили больные с длительным течением дерматоза, пожилые пациенты, отягощенные соматическими заболеваниями (сахарный диабет, хронические инфекции легких и ЛОР-органов), а также часто и длительно пребывающие на стационарном лечении. При этом у женщин активность бактериального обсеменения кожи MRSA была выше, однако тяжелее инфекция протекала у мужчин [5]. По данным микробиологических исследований [10], устойчивость к гентамицину MRSA-штаммов составляет 56%. При выборе комбинированного глюкокортикостероида следует ориентироваться прежде всего на противомикробную эффективность его действия. Нерациональный выбор препарата приводит к дальнейшему повышению резистентности микроорганизмов, отсутствию эффекта от терапии и ухудшению течения кожного процесса [5].

Учитывая, что у 90% пациентов основным бактериальным агентом является *S. aureus* [25], к тому же в большинстве случаев выделяются MRSA-штаммы, также резистентные к гентамицину, необходимо использовать препарат, обладающий достаточной антибактериальной активностью против таких возбудителей. Фузидовая кислота является сильным антибактериальным препаратом и ингибирует почти все штаммы золотистого стафилококка, включая *S. aureus*, *S. epidermidis* и метициллин-резистентные штаммы, стрептококков и других патогенных микроорганизмов. Препарат действует как ингибитор синтеза белка в бактериальной клетке, обладает бактериостатическим или бактерицидным действием

Таблица 1. Степень всасывания, область применения, механизм действия наружных лекарственных форм топических кортикостероидов [4]

Лекарственная форма	Степень всасывания	Применение	Действие
Лосьон, аэрозоль	Низкая	При экссудативных процессах, везикуляции, мокнутии. Удобны для применения на волосистых частях тела, в складках	Подсушивающее Охлаждающее Сосудосуживающее Зудуотолняющее
Гель	Средняя	При экссудативных процессах на волосистых участках кожи, в складках	Подсушивающее Охлаждающее Зудуотолняющее
Крем	Средняя	При острых и подострых процессах. Косметологически привлекателен и удобен	Охлаждающее Смягчающее Увлажняющее
Мазь	Высокая	При хронических процессах, сухости, инфильтрации и лихенизации	Смягчающее Рассасывающее

в зависимости от размера инокулята. Местное применение фузидовой кислоты является безопасным и эффективным в лечении бактериальных инфекций кожи [17, 26, 30]. Развитие устойчивости к ней в целом остается низким или непродолжительным и может быть сведено к минимуму, если ограничить терапию курсом не более 14 дней [35]. Перекрестной резистентности, так же, как и перекрестной чувствительности, к фузидовой кислоте нет, т. к. это единственный антибиотик в своей группе. Лечебная эффективность при местном применении фузидовой кислоты обусловлена уникальной способностью глубоко проникать в кожу и накапливаться в дозировке, в разы превышающей минимальную терапевтическую.

Фузидовая кислота успешно использовалась вместе с кортикостероидами (бетаметазоном и гидрокортизоном). Гидрокортизона ацетат – мягкий кортикостероид его предпочтительнее применять при легкой степени поражения. Бетаметазон относится к группе сильных глюкокортикостероидов (группа III), что позволяет назначать его при выраженном воспалении [17]. Данные препараты особенно эффективны в лечении микробной экземы, т. к. их действие направлено на лечение как воспаления, так и инфекции. Использование антибиотиков и кортикостероидов как по отдельности, так и в фиксированных комбинациях дает хороший терапевтический эффект при экземе и также снижает колонизацию золотистого стафилококка. Раннее начало комбинированной топической терапии является необходимым для пациентов с экземой средней и тяжелой степени и уменьшает необходимость использования антибиотиков на более поздних стадиях заболевания [25]. Назначение одного лекарственного препарата, обладающего широким терапевтическим диапазоном, заменяющего несколько медикаментозных средств, позволяет исключить полипрагмазию, избежать побочных действий и нежелательных взаимодействий между препаратами, уменьшить затраты и повысить комплаентность пациентов [4].

Комплексный подход в терапии экземы позволит уменьшить выраженность воспаления, сопровождающегося зудом и экссудацией, причиняющими больному значительные страдания, и тем самым окажет благоприятное влияние на качество жизни пациентов.

Литература

- Аковбян В.А. Композиционные препараты для наружного лечения: преимущества очевидны // Клиническая дерматология и венерология. 2003. № 4. С. 50–53.
- Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и непиллиной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестник дерматол. и венерол. 2004.
- Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Мурашкин Н.Н. и др. Комбинированная топическая терапия больных микробной экземой // Дерматология. 2012. № 1.
- Белоусова Т.А. Современные принципы наружной терапии воспалительных дерматозов // PMJ. 2008. № 8. С. 547–551.
- Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 3. С. 107–112.
- Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2011. № 5. С. 146–152.
- Клеменова И.А., Шибашова Н.В., Лисина Л.Н. Микробная экзема: использование комбинированных топических препаратов // Дерматология. 2011. № 3.
- Кубанова А.А., Скрипкин Ю.К., Акимов В.Г., Знаменская Л.Ф. Экзема // Клиническая дерматология и венерология / под ред. Ю.К. Скрипкина и Ю.С. Бугова. Т. 2. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 106–117.
- Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита // Рос. аллергол. журнал. 2004. № 1. С. 58–61.
- Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Бакулев А.Л. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 1. С. 68–76.
- Олисова О.Ю. Наружное лечение дисгидротической экземы // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 6. С. 93–95.
- Оркин В.Ф., Олехнович Р.М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение) // Журнал дерматологии и косметологии. 2002. № 2. С. 24–26.
- Пампура А.Н., Смирнова М.О. Современные подходы к терапии атопического дерматита у детей // Лечащий врач. 2008. № 5. С. 57–61.
- Потекаев Н.С., Шерина Т.Ф. К вопросу об ассоциации дерматозов и микозов кожи // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2004. № 6. С. 55–57.
- Потекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 1. С. 67–73.
- Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005. 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; т. 8).
- Скрипкин Ю.К., Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкина П.А. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 4.
- Скрипкин Ю.К., Машкиллейсон А.А., Шарапова Г.Л. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1997.
- Современная наружная терапия дерматозов / под ред. Н.Г. Короткого. Тверь: Губернская медицина, 2001. 528 с.
- Сухарев А.В., Гутка В.О., Патрушев А.В. и др. Комбинированная наружная терапия дерматитов, осложненных вторичной инфекцией // Дерматология. 2012. № 3–4.
- Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных. М., 2013.
- Чуриканов В.В., Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности // Клини. дерм. и венер. 2004. № 3. С. 106–110.
- Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Лечение больных экземой // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 20–23.
- Юцковский А.Д. Экзема, этиологически связанная с грибковой инфекцией (иммунные механизмы развития, диагностика, прогнозирование, особенности корректирующей терапии, диспансеризация и реабилитация больных): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
- Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155 (4). P. 680–687.
- Guo-xing Z., Wei L., Huai-qiu H. et al. 2% Fusidic Acid Cream in the Treatment of Bacterial Infected Skin Diseases: A Multicenter Clinical Observation on Efficacy and Safety // Chin. J. Dermatovenereol. 2007. Vol. 5. [Last cited on 2011 July 09]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZBFX200705013.htm.
- Arslanagic N., Arslanagic R. Atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* // Med. Arh. 2004. Vol. 58. P. 363–365.
- Brazzini B., Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology // Am. J. Dermatol. 2002. Vol. 3. P. 47–58.
- Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus* derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis // J. Aller. Clin. Immunol. 2000. Vol. 105 (4). P. 814–819.
- Dasiga Venkata, Subrahmanya Pratap, Mariam Philip et al. Evaluation of Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Dose Combination (FDC) of Halometasone 0.05% and Fusidic Acid 2% Topical Cream Versus FDC of Betamethasone Valerate 0.12% and Neomycin Sulphate 0.5% Topical Cream in the Treatment of Infected Eczematous Dermatitis in Indian Subjects: A Randomized Open-Label Comparative Phase III Multi-Centric Trial.
- Hon K.L., Wang S.S., Lee K.K. et al. Combined antibiotic/corticosteroid cream in the empirical treatment of moderate to severe eczema: friend or foe? // J. Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11 (7). P. 861–864.
- Jayasekera A., Jennings L., Holden C.R. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin disease affects mainly elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease // Acta Dermatol. Venereol. 2008. Vol. 88 (2). P. 156–158.
- Leung D. Infection in atopic dermatitis // Curr. Opin. Pediatr. 2003. Vol. 15. P. 399–404.
- Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. P. 1374–1380.
- Schöfer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review // Eur. J. Dermatol. 2010. Vol. 20 (1). P. 6–15.
- Thappa D.M. Eczema. Textbook of dermatology, venereology and leprology. 3rd ed. India: Elsevier (Publishers), 2009. P. 131–145.

Разноцветный лишай: возможности применения шампуня, содержащего кетоконазол и цинка пиритион

М.В. Устинов^{1,2}, В.А. Чернова²

¹ФГБОУ ИПК ФМБА России, Национальная академия микологии
²Детский КДЦ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. Устинов М.В., Чернова В.А. Разноцветный лишай: возможности применения комбинированного шампуня кетоконазола и цинка пиритиона // РМЖ. 2015. № 19. С. 1175–1178.

Разноцветный (отрубевидный) лишай – часто встречающееся поверхностное поражение кожи липофильными грибами рода *Malassezia* [1]. Грибы этого рода – единственные представители царства грибов, являющиеся комменсалами нормальной кожи человека [2]. Считается, что не менее 90% всего населения Земли являются носителями *Malassezia*, а поражаются ими ориентировочно до 10% жителей планеты, хотя заболевание считается оппортунистическим, а не контагиозным. Интенсивность колонизации изменяется с возрастом: она крайне низка у новорожденных и затем постепенно повышается к пубертатному периоду, по мере возрастающей активности сальных желез [3].

В популяции заболеваемость статистически зависит от:

- возраста (пик заболеваемости – в возрасте 14–40 лет) [2];
- гендерных отличий (мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще) [2];
- наличия сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринных нарушений, вегетозов, иммунодефицитов различной этиологии [2];
- географической широты (в умеренном климате – около 2%, в тропическом – до 40% всего населения) [4];
- профессиональной деятельности больных (у лиц, занятых физическим трудом, сильно потеющих) [3];
- наследственной предрасположенности [1].

Вышеперечисленные факторы заметно влияют на состав потожировой мантии. Изменение химического состава кожного сала, благоприятное для гриба, заключается в увеличении концентрации олеиновой, пальмитиновой, линолевой, линоленовой, стеариновой, миристиновой жирных кислот [2].

Излюбленным местом локализации служит кожа груди и спины, реже элементы отмечаются на коже шеи, живота, боковых поверхностях туловища, наружной поверхности плеч. Кроме этого, высыпания можно обнаружить на волосистой части головы, но без поражения волос, иногда в паховых складках и подмышечных областях. Заболевание проявляется появлением пятен розовато-коричневого цвета с легким отрубевидным шелушением без воспалительных явлений и субъективных ощущений (редко – незначительный зуд). Сливаясь, пятна могут образовывать довольно крупные очаги с фестончатыми границами. Цвет их постепенно становится темновато-бурым. Пятна не выступают над уровнем кожи, а их поверхность покрыта мелкими отрубевидными чешуйками. Инсоляция и ультрафиолетовое облучение губительно действуют на колонии возбудителя, а кожа под ними не загорает, и на фоне общего загара выявляются белые пятна (псевдолейкодерма) [5].

Помимо классического течения существуют и атипичные формы разноцветного лишая: эритематозно-сквамозная, лихеноидная, уртикароподобная, типа эритразмы, витилигиозная, диффузная, цирцинатная, а также особые формы: *Malassezia*-фолликулит и так называемая черная форма [2]. Изучение клинических форм разноцветного лишая показывает, что наиболее часто (~90%) встречается классическая форма заболевания, реже – атипичные клинические варианты разноцветного лишая. Преобладают распространенная форма поражения (~80%) и типичная локализация сыпи (~90%). Знание атипичных клинических вариантов и локализаций разноцветного лишая необходимо для своевременной диагностики и эффективной терапии заболевания [6].

Верификация диагноза проводится:

- анамнестически;
- по клинической картине;
- выявлением скрытого шелушения кожи (проба Бальцера с 5% раствором йода);
- микроскопией чешуек из очагов поражения;
- с помощью осмотра в лучах лампы Вуда [1, 7].

Разноцветный лишай обычно хорошо лечится местными антимикотиками. FDA США за длительное время не одобрило ни один из системных препаратов для его терапии, даже несмотря на то, что некоторые из таких средств уже были включены в клинические рекомендации [8]. Среди традиционно использовавшихся методов лечения такие, как обработка по Демьяновичу, в настоящее время не применяются, а антисептики вроде 2% спиртового раствора йода или 2% салицилового спирта используются наряду с современными антимикотиками. Наряду с противогрибковыми кремами следует отметить кетоконазол в форме 2% шампуня. Использование наружных форм, позволяющих охватывать значительную поверхность тела, имеет немаловажное значение при лечении разноцветного лишая. Даже при поражении отдельными небольшими очагами рекомендуется обработать все области, где обычно развивается разноцветный лишай. Шампунь используют 1 р./сут в течение 5 дней [9]. Кетоконазол в виде шампуня в качестве препарата для лечения разноцветного лишая входил в клинические рекомендации РОДВК 2010 г. [10] и широко используется в мировой практике [11].

Но есть и некоторые особенности исследуемого микоза, которые все чаще заставляют обращаться к системной и комбинированной терапии. Прежде всего это рецидивирующие, распространенные и атипичные формы заболевания, а также случаи неудачи местной терапии. Самая главная проблема местной терапии – невоз-

возможность 100% визуального контроля обработки очагов поражения, т. к. возбудитель может пребывать в субклинических количествах в местах, которые больные при лечении по различным причинам не обрабатывают. Особенно это касается мужчин, которые изначально общепризнанно менее комплаентны к наружной терапии, хотя болеют чаще. Поэтому уровень рецидивов разноцветного лишая составляет не менее 20% после проведенного местного лечения, а, по некоторым данным, число пациентов с рецидивами данной патологии после лечения и вовсе варьирует от 60% на первом году наблюдения до 90% – на протяжении 2 лет, чаще при иммуносупрессии, повышенной потливости, наличии себореи и др. [12, 13].

Комплексное лечение местными противогрибковыми средствами: крем + шампунь (в качестве геля для душа), а также комбинированная терапия системными и местными препаратами с использованием противогрибкового шампуня – один из способов решения этой проблемы. Наряду с основной на втором этапе необходима профилактическая поддерживающая местная терапия с использованием шампуня 1–2 р./нед. [9, 12], преимущественно после эпизодов выраженного пототделения. Установление зависимости клинических проявлений микотической инфекции от состава потожировой мантии привело к тому, что в последние годы стал более активно использоваться шампунь с комбинацией цинка пиритиона и кетоконазола в лечении больных *Malassezia*-инфекцией (в т. ч. разноцветным лишаем) и ассоциированных с ней заболеваний кожи [14]. Было показано, что использование препаратов с себостатическим действием снижает вероятность возникновения рецидивов при *Malassezia*-ассоциированных заболеваниях кожи [15].

Цинка пиритион и кетоконазол входят в состав шампуня **Кето плюс** («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд», Индия). Кетоконазол, как и все азолы, подавляет биосинтез эргостерола и оказывает в малых концентрациях фунгистатическое действие, а в большей концентрации – 2%, как в шампуне, обладает фунгицидным эффектом. Цинка пиритион обладает антисептическими, подсушивающими, кераторегулирующими, себостатическими и противовоспалительными свойствами. Сочетанное действие компонентов шампуня Кето плюс взаимно потенцирует эффективность терапии. Предложен и вариант лечения, где вместо 5-дневного срока применения шампуня используется 2-недельный, с последующим переходом при распространенных формах на профилактическое использование с нанесением 1 р./нед. на длительный срок с целью повышения надежности схемы и снижения вероятности рецидивов [16].

В своей практике мы используем шампунь Кето плюс для терапии разноцветного лишая с 2009 г. [17], и за этот период накоплен достаточный опыт его использования как в схемах основного лечения, так и на профилактическом этапе. Отдавая предпочтение комбинированным схемам с использованием системного итраконазола (200 мг 1 р./сут. в течение 7 дней) или комплексному подходу с применением современных топических противогрибковых препаратов в виде крема или раствора (1–2 р./сут. 1–3 нед. в зависимости от препарата), мы практически всегда в дополнение к такому лечению рекомендуем комбинацию цинка пиритиона и кетоконазола в виде шампуня в качестве геля для душа на весь срок терапии в привычном для пациента гигиеническом режиме (оптимально 1 р./сут.). Использование шампуня, содержащего кетоконазол и цинка пиритион, больными оценивалось положительно: текстура и запах шампуня приятные, пенится он хорошо, поэтому

мы стали рекомендовать его вместо косметических средств. Кроме того, надо учитывать, что у большинства косметических шампуней, гелей для душа и мыла зачасую слабокислотный pH-показатель, а излишнее защелачивание кожи создает для грибов рода *Malassezia* более благоприятные условия существования, что исключается в случае замены на специальное средство Кето плюс.

Если использование шампуня в качестве препарата для лечения в практике дерматовенерологов уже занимает достойное место (как в монотерапии, так и в комплексной терапии с местными противогрибковыми средствами), то сведения о его применении для вторичной профилактики у склонных к рецидивам лиц единичны [16]. Нами накоплен достаточный опыт такого применения прежде всего в группах риска: у часто потеющих молодых людей, активно занимающихся физкультурой и спортом, а также среди служащих силовых ведомств, вынужденных длительно находиться в многослойной теплой одежде. Представляем результаты наших наблюдений.

Цель исследования: разработка подходов к вторичной профилактике при разноцветном лишае у лиц, склонных к рецидивам, с использованием шампуня, содержащего комбинацию кетоконазола и цинка пиритиона.

Материалы и методы: работа проведена в условиях преимущественно амбулаторного дерматологического приема в период с 2011 по 2015 г. В исследование вошли 62 человека в возрасте от 21 года до 36 лет, которые ежегодно проходили диспансеризацию и имели на момент включения не менее второго эпизода заболевания за 3 года, состояние кожи которых и появление рецидивов удалось оценить в сроки не менее 2-х лет после курса комбинированной терапии по схеме, указанной выше. Терапия проведена до полного клинического разрешения. Мужчины составили большинство – 55, женщин было 7 человек. Диагноз перед курсом лечения верифицирован анамнестически, клинически, пробой Бальцера, лабораторно, клиническая форма у 45 больных носила достаточно распространенный характер. У пациентов исключалась ВИЧ-инфекция. После окончания лечения было рекомендовано использование шампуня с комбинацией кетоконазола и цинка пиритиона (Кето плюс, «Гленмарк», Индия) в качестве геля для душа с профилактической целью. Методика нанесения: шампунь наносится с образованием пены на мокрую кожу в период приема душа от волос до уровня таза, при необходимости и ниже, и не смывается в течение 5–6 мин, после чего больной быстро ополаскивается. Процедуру рекомендовали проводить не менее 1 р./нед., а при возникновении эпизодов интенсивного пототделения – и после таких эпизодов, но не чаще 3 р./нед..

Результаты и обсуждение: из 62 человек, чью историю удалось отследить на протяжении срока наблюдения, 17 пациентов не выполнили назначений и прекратили использование шампуня сразу после окончания курса терапии. Эта группа представляла не меньший интерес, чем группы, в которых больные использовали шампунь Кето плюс для профилактики, и ей была отведена роль контрольной группы. В первую группу, в которой шампунь Кето плюс использовался более полугода, но менее года, включили 31 участника. Во вторую группу, где пациенты заявили об использовании шампуня Кето плюс в течение 2-х лет по рекомендованной профилактической схеме, вошло 14 больных.

В контрольной группе, не получавшей профилактической терапии, рецидивы в разные сроки за период наблюдения отмечены у 6 (≈35%) человек, у 2 больных при

КЕТО ПЛЮС —

профессиональный ВЫБОР ДЕРМАТОЛОГОВ¹

для ЛЕЧЕНИЯ и ПРОФИЛАКТИКИ²:

- ✓ ОТРУБЕВИДНОГО ЛИШАЯ
- ✓ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТА
- ✓ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПЕРХОТИ



ДВА активных
компонента —
ДВОЙНОЙ эффект

- **КЕТОКОНАЗОЛ 2%:**
противогрибковое действие²
- **ЦИНК ПИРИТИОН 1%:**
кераторегулирующее,
противовоспалительное³
и себостатическое⁴
действие

40% ЭКОНОМИИ* **КЕТО ПЛЮС 150 мл**

*До 40% экономии на 1 мл шампуня по сравнению с ценой Кето Плюс 60 мл.
Размер экономии зависит от розничных цен в аптеке.



П N013925/01

РЕКЛАМА

09-15-RUS-013-KTP

¹ По данным исследования Prindex TM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» по состоянию на ноябрь 2014 г. Шампунь Кето Плюс занимает наибольшую долю и первое место среди назначений противогрибковых шампуней дерматологами крупнейших городов России.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кето плюс.

³ Невозинская З., Корсунская И.М. и др. Сравнительная эффективность терапии себорейного дерматита комбинированным шампунем Кето Плюс (кетоназол 2% + цинк пиритион 1%) с монотерапией кетоназолом 2% и монотерапией цинк пиритионом 1%. Русский медицинский журнал, 2008.-N 23.-С.1551-1555.

⁴ Гупта М. и др. Цинк терапия в дерматологии: обзор. Dermatol Res Pract. 2014; Volume 2014, p. 1-11

Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

этом вновь возникли распространенные формы инфекции. В первой группе наблюдения, в которой сроки профилактического использования шампуня были от полу-года до 1 года, в период профилактического использования шампуня Кето плюс рецидивов отмечено не было. Появление клинических проявлений разноцветного лишая наблюдалось у 6 пациентов в сроки не менее 8 мес. после окончания курса профилактического применения шампуня, преимущественно в осенне-зимний период, они были представлены единичными типичными колониями на коже туловища или шеи. Процент рецидивов в первой группе составил $\approx 16\%$, что более чем в 2 раза меньше, чем в контрольной группе.

Во второй наблюдаемой группе, которая использовала шампунь Кето плюс в рекомендованном профилактическом режиме, постоянно на протяжении периода наблюдения, т. е. не менее 2-х лет, рецидивов заболевания не было. Пациенты этой группы положительно отметили появление большой упаковки шампуня (150 мл вместо 60 мл), что расценивалось больными как экономически выгодное предложение, а нами, кроме того, оценено и как повышающее комплаентность больных к профилактическому режиму.

Хочется отметить, что как в периоды основного курса терапии, так и в периоды длительного профилактического применения шампуня Кето плюс не было отмечено случаев индивидуальной непереносимости ни по субъективным, ни по объективным показателям.

Выводы: наше наблюдательное исследование наглядно демонстрирует эффективность и безопасность шампуня, содержащего комбинацию кетоконазола и цинка пиритиона, в качестве средства для вторичной профилактики разноцветного лишая в рекомендованном режиме, особенно у лиц, предрасположенных к заболеванию.

К сожалению, рафинированный контингент отобранных больных, малые выборки и не очень длительные сроки наблюдения не позволяют сделать популяционных статистически обоснованных выводов по поводу сроков такой профилактической терапии. Мы с осторожностью относимся к рекомендациям многолетнего непрерывного использования шампуня с комбинацией кетоконазола и цинка пиритиона весь пиковый период заболевания, ограниченный, например, как указано выше, возрастом в 40 лет. У нас сформировалось мнение, что двухлетний период профилактического непрерывного применения шампуня Кето плюс в режиме не менее 1 р./нед., а при возникновении эпизодов интенсивного потоотделения – и после таких эпизодов, но не чаще 3 р./нед., вполне достаточен для контроля заболевания. На основании клинического опыта применения подобной схемы можно сделать вывод, что профилактическое лечение после основного курса терапии снижает вероятность развития рецидивов. В отдельных случаях, а именно при сохранении у некоторых лиц тенденции к рецидивированию разноцветного лишая после отмены профилактического назначения шампуня, экономически выгоднее будет проводить повторный курс основного лечения, но опять же с последующим повтором двухлетнего курса противорецидивной терапии, нежели непрерывное профилактическое применение на протяжении всего пикового периода заболевания.

Таким образом, в современных условиях в арсенале дерматологов и микологов есть эффективная местная

составляющая терапии разноцветного лишая в виде удобного в применении шампуня Кето плюс, представляющего собой этиопатогенетическую комбинацию кетоконазола и цинка пиритиона в качестве геля для душа. Особенно целесообразно его использование при распространенных, рецидивирующих и атипичных формах заболевания, как в комбинации с системными препаратами, так и в схемах комплексного применения совместно с местными противогрибковыми кремами (растворами) для повышения эффективности терапии разноцветного лишая и профилактики (снижения вероятности) рецидивов заболевания. Кроме того, Кето плюс благодаря его выраженной противогрибковой, антисептической, подсушивающей, себостатической и противовоспалительной активности может быть рекомендован для профилактической терапии разноцветного лишая после основного курса лечения 1–2 р./нед. продолжительностью до 24 мес. А уникальные фармакологические свойства Кето плюс в сочетании с удобством применения, безопасностью (хорошей переносимостью) и приятной органолептикой дают надежду на высокий уровень комплаентности пациентов к назначенным режимам терапии и профилактики.

Литература

1. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Ви Ди Групп, 2008. С. 114.
2. Яковлев А.Б., Суворова К.Н. Малайзия-инфекция кожи человека. Уч.-метод. пособие. М.: ГОУ ДПО РМАПО, 2005.
3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2 изд. М.: Издательство БИНОМ, 2008. С. 230–238.
4. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
5. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г. Основы практической микологии. М.: ОАЗИС-Дизайн, 2008. С. 29–34.
6. Абдуллоева М.А., Зоиров П.Т. Клинические формы разноцветного лишая // Здоровоохранение Таджикистана. 2011. № 4. С. 12–15.
7. Аравийский Р.А., Климов Н.Н., Васильев Н.В. Диагностика микозов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. С. 60–62.
8. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2007. С. 834–837.
9. Сергеев Ю.В., Шлигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2003. С. 137–138.
10. Дерматовенерология – 2010. Клинические рекомендации (Российское общество дерматовенерологов) / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. С. 299–301.
11. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. Т. 3, 2013. С. 1995–1998.
12. Устинов М.В., Сирмайс Н.С. Системная терапия разноцветного лишая // Поликлиника. 2014. № 1. С. 80–83.
13. Faergemann J. Pityrosporum infections // J. Am. Acad. Dermatol. 1994. Vol. 31 (Suppl. 1). P. 18–20.
14. Кудрявцева Е.В. Malassezia-инфекции в практике дерматолога // Успехи медицинской микологии. Т. 13. М.: Национальная академия микологии, 2014. С. 118–120.
15. Альбанова В.И., Калинина О.В. Себорейный дерматит волосистой части головы: роль Malassezia // Успехи медицинской микологии. Т. 14. М.: Национальная академия микологии, 2015. С. 11–13.
16. Абидова З.М., Шорахмедов Ш.Ш., Алимжанов Д. Изучение клинической эффективности шампуня кетоконазола // Успехи медицинской микологии. Т. 11. М.: Национальная академия микологии, 2013. С. 121–123.
17. Устинов М.В. Лечение рецидивирующих распространенных форм разноцветного лишая // Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматологии и урогенитальной патологии». Тез. докладов. М.: ФМБА России, ФГОУ ИГК ФМБА России, 2009. С. 48–50.

Необходимость применения метабиотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта

Профессор **С.А. Бурова**

Научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы, ГКБ № 81

Для цитирования. Бурова С.А. Необходимость применения метабиотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта // РМЖ. 2015. № 19. С. 1179–1183

Введение

В последние годы прослеживается тенденция к нарастанию частоты микотического поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов с нарушением иммунитета. Рост случаев кандидозной инфекции в значительной степени обусловлен использованием иммуносупрессивной и антибактериальной терапии, успехами в области трансплантологии, увеличением числа больных с ВИЧ-инфекцией [2–5]. Выдвинута гипотеза о том, что хронический кишечный кандидоз является, возможно, этиологическим фактором синдрома хронической усталости [33].

Грибковые инфекции, вызываемые оппортунистическими патогенами, с большим трудом поддаются лечению и в тяжелых случаях могут приводить к летальному исходу. Обнаружено, что смертность при инвазивных кандидозных инфекциях составляет 34% [19–21].

Способность грибов рода *Candida* заселять слизистые оболочки большинства здоровых людей позволяет кандидозу оставаться самым распространенным из глубоких микозов [34]. В норме, когда *Candida* является компонентом нормальной микрофлоры кишечника, ее рост и размножение подавляются микроорганизмами кишечника. При нарушении микробиоценоза отмечается размножение дрожжей с образованием у них ростовых трубок и появлением мицелиальных структур [35].

Нарастание степени дисбиоза приводит к осложненному течению и рецидивам заболевания, негативно влияет на результаты лечения. Поэтому в терапии болезней, вызванных грибковой инфекцией, наряду с этиотропным лечением необходимо уделять большое внимание нормальному и быстрому восстановлению микробного пейзажа.

Арсенал средств для нормализации кишечной микрофлоры достаточно широк. **В настоящее время особый интерес вызывают метабиотики как результат естественной эволюции пробиотической концепции. Поэтому наше внимание привлеч комплекс Бактистатин, содержащий в своем составе активные метаболиты *B. subtilis*, сорбент и пребиотический компонент** [17, 23, 31, 32].

Этиология

Масса нормальной микрофлоры кишечника составляет около 5% веса человека и насчитывает более 500 видов бактерий, грибов, простейших и вирусов. Она играет защитную роль, выполняет пищеварительную, ферментативную и детоксикационную функции, способствует синтезу аминокислот и витаминов, обеспечивает иммунную защиту, стимуляцию системы локального иммунитета. Микрофлора поддерживает колонизацион-

ную резистентность организма, нарушение которой способствует заселению патогенными и условно-патогенными бактериями, что и приводит к формированию клинически выраженного дисбиоза [10, 11, 24–27].

Грибы, являясь нормальными комменсалами ЖКТ, становятся патогенными при определенных условиях. Это касается в основном дрожжеподобных грибов *Candida spp.*, виды и даже штаммы которых различаются по факторам агрессии, способности к адгезии и инвазии. Так, наиболее частый возбудитель кандидоза пищевода и кишечника – *Candida albicans*, легче поддается противогрибковому действию антимикотиков. Однако в последние годы большую значимость приобретают *Candida non-albicans* (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*), которые устойчивы к некоторым противогрибковым препаратам; у лиц с иммунодефицитом их пропорция составляет более 50%, при относительно нормальном иммунитете – 15% [30].

Патогенез

Бессимптомное пребывание грибов рода *Candida* в ЖКТ заканчивается, когда эти микроорганизмы под влиянием различных внутренних и внешних факторов приобретают патогенные свойства.

Нормальные биохимические, гистохимические и физиологические процессы в ЖКТ, своевременная регенерация эпителиоцитов, кислотно-ферментативный барьер, нормальный состав микрофлоры кишечника, полноценная перистальтическая активность также являются защитными факторами, которые препятствуют проникновению грибковой и бактериальной флоры [9].

ЖКТ покрыт слизистой оболочкой, состоящей из 2-х компонентов – поверхностного «скользящего», «слизистого» слоя, по которому микроорганизмы легко продвигаются вдоль всего ЖКТ, и более глубокого плотного гликопротеинового слоя с остатками сиаловой кислоты, который формирует физиологический барьер. Адгезия и последующая инвазия грибов через этот плотный слой возможны только благодаря продукции грибами протеолитических «ферментов инвазии»: коагулазы, каталазы, козеиназы, фосфолипазы, а также фибриллярных протеиновых комплексов и эндотоксинов. В результате нарушения муцинообразования микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности получают доступ к слизистой оболочке через нарушенный эпителиальный барьер, где они активируют иммунокомпетентные клетки, нарушают иммунитет и усиливают воспалительный процесс [10, 31].

Клиническая картина кандидозного эзофагита и кандидозного энтероколита зависит от агрессивности грибов рода *Candida*. Причем «атаке» подвергается чаще всего многослойный плоский эпителий полости рта

и пищевода, реже – однослойный цилиндрический эпителий кишечника. Поэтому, как правило, грибы рода *Candida* вызывают инвазивную болезнь в верхних отделах ЖКТ и колонизацию (адгезию) в отделах, расположенных ниже желудка. В то же время в кишечнике даже на стадии адгезии могут появляться клинические симптомы как проявления неинвазивного кандидоза [19].

Язвенные дефекты пищевода, желудка и кишечника поддерживают грибковую колонизацию вплоть до инвазии. Желудочно-кишечный кандидоз нередко приводит к кандидемии.

Клиника

Кроме нозологической единицы «кандидоз» в организме больного существуют так называемые вненозологические состояния, которые в значительной степени могут влиять на основное заболевание.

Хотя первичные микозы желудка, в т. ч. и кандидоз, диагностируют редко, что связано с физиологической кислотной средой желудка, где грибковые клетки погибают, тем не менее грибы рода *Candida spp.* обнаруживают в биоптатах гастродуоденальных язв в 17–30% случаев [20].

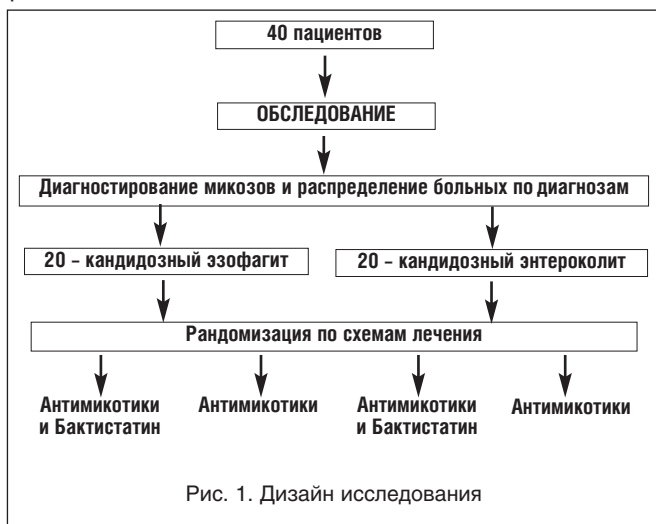
Кандидоз кишечника часто является продолжением кандидоза верхнего отдела пищеварительного тракта, но может существовать и как изолированная форма заболевания.

Клинические проявления микозов пищеварительного тракта зависят от локализации процесса. При их диагностике и лечении необходимы как стандартный, так и индивидуальный подходы, с учетом статуса каждого конкретного больного.

Одним из серьезных патологических состояний при кандидозе кишечника является дисбиоз (дисбактериоз, синдром избыточного бактериального роста), ведущий к качественным и количественным изменениям микробного пейзажа кишечника и нарушению биологической активности микрофлоры [7, 8, 23, 24].

Следует отметить, что в Международном статистическом рубрикаторе МКБ-10 отсутствуют диагнозы «дисбактериоз кишечника», «дисбиоз кишечника», «антибиотико-ассоциированная диарея», «кандидозный дисбиоз», «кандидозный энтероколит», «перианальный кандидоз». Тем не менее врач может поставить легитимно диагнозы «энтероколит», «неинфекционный гастроэнтерит», «колит неуточненный», «кандидоз других локализаций» [23].

Наше наблюдательное исследование посвящено изучению влияния комплекса Бактистатин на динамику восстановления микробиоценоза при кандидозном поражении ЖКТ.



Цель наблюдательного исследования – открытое сравнительное изучение эффективности и переносимости средства Бактистатин в комплексной терапии больных грибковыми инфекциями ЖКТ: кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом. Оценить влияние Бактистатина на микробиоценоз кишечника.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние Бактистатина на динамику клинических, лабораторных и эндоскопических изменений в организме больных кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом на фоне этиотропного лечения.

2. Провести сравнительное исследование состояния микробиоты кишечника исследуемых больных до и после лечения в обеих группах и оценить влияние Бактистатина на качественный и количественный состав микрофлоры.

3. Оценить сравнительную эффективность и безопасность двух схем лечения кандидоза пищевода и кишечника: этиотропная противогрибковая терапия без Бактистатина и этиотропная противогрибковая терапия в комплексе с Бактистатином.

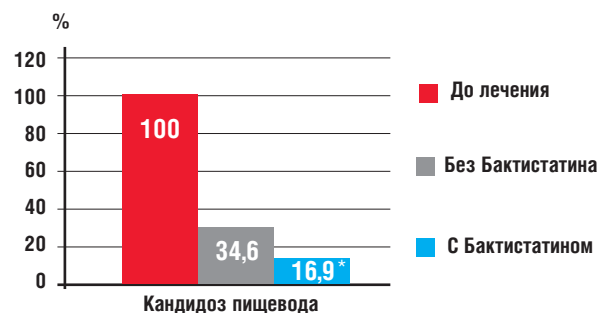
Материалы и методы

План исследования: открытое сравнительное исследование (рис. 1).

Число больных: 40 человек обоего пола в возрасте от 26 до 72 лет (медиана – 48,25 года).

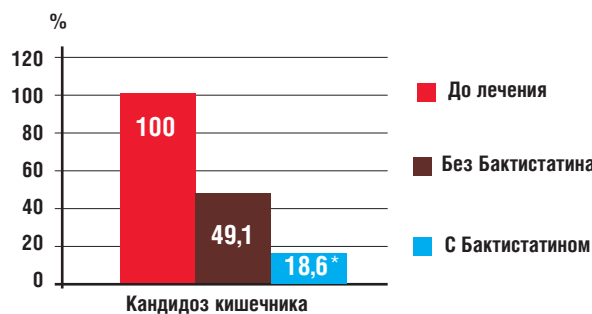
Рандомизация пациентов на две группы в зависимости от схемы терапии:

1-я группа (20 человек) – 10 больных кандидозным эзофагитом и 10 больных кандидозным энтероколитом; проводилось этиотропное лечение противогрибковыми



Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 2. Выраженность клинической симптоматики кандидоза пищевода, %



Примечание: * $p < 0,05$

Рис. 3. Выраженность клинической симптоматики кандидоза кишечника, %

препаратами (флуконазол, натамицин, анидулафунгин).

2-я группа (20 человек) – 10 больных кандидозным эзофагитом и 10 больных кандидозным энтероколитом; проводилось этиотропное лечение противогрибковыми препаратами (флуконазол, натамицин, анидулафунгин) в комплексе с Бактистатином (по 2 капсулы 2 р./сут в течение 20 дней).

Критерии включения:

1. Пациенты с доказанными кандидозным эзофагитом и кандидозным энтероколитом в возрасте от 18 лет.

2. Отсутствие антибактериальной, противомикотической и пробиотической терапии в течение предыдущих 6 мес.

3. Отсутствие других хронических заболеваний, требующих антибактериальной, противомикотической, противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения:

1. Пациенты младше 18 лет.

2. Наличие противомикотической и пробиотической терапии в течение предыдущих 6 мес.

3. Наличие других хронических заболеваний, требующих антибактериальной, противомикотической, противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Всем больным проводили селективную деконтаминацию современными эффективными противогрибковыми препаратами направленного действия, а именно: флуконазолом (26 больных), натамицином (8 больных), анидулафунгином (6 больных) [1–6].

Флуконазол – триазольный противогрибковый препарат, мощный селективный ингибитор синтеза стеро-

лов в клетке грибов рода *Candida*. Применяли по 100–200 мг/сут перорально или внутривенно в течение 2–3 нед.

Натамицин – полиеновый антимикотик, оказывает фунгицидное действие на грибы *Candida spp.* за счет связывания стеролов клеточных мембран грибковой клетки. Применяли по 200 мг 2 р./сут перорально в течение 1–2 нед.

Анидулафунгин – полусинтетический эхинокандин, ингибирует важный компонент клеточной стенки грибов, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida spp.* Применяли для лечения кандидозного эзофагита внутривенно капельно, в первый день 100 мг, затем по 50 мг/сут 7–14 дней.

Бактистатин назначали по 2 капсулы 2 р./сут 20 дней.

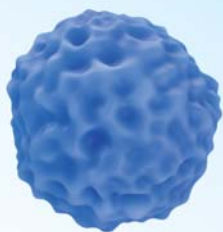
Грибковое поражение пищеварительного тракта подтверждали результатами эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) и культуральных микробиологических методов, определяя вид гриба рода *Candida* (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и др.) и количество колониеобразующих единиц в 1 мл или в 1 г.

Для изучения клинических, эндоскопических и лабораторных показателей в динамике на фоне лечения больных кандидозным эзофагитом и энтероколитом была разработана специальная анкета, включающая:

1. Физикальное обследование: общее недомогание, субфебрилитет, интоксикация, потеря веса, снижение аппетита, жжение в зеве, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, налет у корня языка, сухость во рту, дискомфорт при прохождении пищи по пищеводу, боли: в эпига-

БАКТИСТАТИН® — уникальный комплекс дополняющих друг друга 3-х природных компонентов

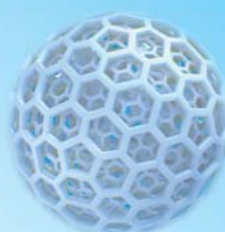
1 Пробиотический компонент
(метаболиты *Bacillus subtilis*)



2 Пребиотический компонент
(гидролизат соевой муки)



3 Природный сорбент
(цеолит)



Для нормализации
микрофлоры
кишечника

* Биологически активные добавки, применяемые для восстановления кишечного биоценоза и имеющие разные составы или механизмы действия.
ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: 188679, Ленинградская обл., Всеволожский район, пос. им. Морозова на площадях Опытного завода ФГУП РНЦ «Прикладная химия», цех 206, корпус 102, 209).
МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 331 430 7213.
Свидетельство о государственной регистрации: СОГР № RU.77.99.88.003.E.010166.11.14 от 05.11.2014
Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Реклама.


C I S

БАКТ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

стрии, в околопупочной области, по ходу толстого кишечника; флатуленция, вздутие живота (метеоризм), дискомфорт в животе, диарея, запор, неполное опорожнение кишечника, частота стула в сутки, тип стула (Бристольская шкала), зуд в области ануса, покраснение в перианальной области, аллергический синдром.

Проводилась балльная оценка клинических симптомов в динамике (до лечения, через 2 нед. и через 4 нед. лечения), где: 0 баллов – жалобы отсутствуют, 1 балл – симптом выражен слабо, 2 балла – симптом выражен умеренно, 3 балла – симптом выражен значительно.

Подсчет баллов производили простым суммированием.

2. Гастроскопия.

3. Колоноскопия.

4. Бактериологическое исследование кала по следующим показателям:

- Бифидобактерии (норма $10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г).
- Лактобактерии (норма $10^7 - 10^8$ КОЕ/г).
- *E. coli* (норма $10^7 - 10^8$ КОЕ/г).
- Энтеробактерии (норма 10^4 КОЕ/г).

• Условно-патогенная флора:

грибы *Candida spp.* (норма менее 10^4 КОЕ/мл);

плесневые грибы (норма менее 10^4 КОЕ/мл).

Кроме того, все пациенты в стационаре проходили стандартное обследование: рентгеновское исследование грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, ультразвуковое исследование брюшной полости (по показаниям) и др.

Результаты исследования

Оценивая клиническую симптоматику изучаемых заболеваний, ранжировали баллы по степени выраженности симптомов.

Характеристика выраженности симптомов проявления кандидоза пищевода до лечения складывалась из следующих данных (в баллах): налет у корня языка – 58, сухость в полости рта – 29, жжение в зеве – 28, склонность к запорам – 26, снижение аппетита – 24, отрыжка – 23, изжога – 22, дискомфорт при прохождении пищи по пищеводу – 18, вздутие живота (метеоризм) – 16, другие симптомы выражены в меньшей степени.

Таблица 1. Сравнительная динамика микробиоценоза толстой кишки при кандидозном энтероколите

Показатели дисбиоза	Число больных (n=20)		
	До лечения	После лечения	
		Группа сравнения	Группа с Бактистатином
Дефицит нормальных анаэробов:			
Бифидобактерий до 10 ³ –10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁹ –10 ¹⁰ КОЕ/г)	16	6	2
Лактобактерий до 10 ⁴ –10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г)	12	7	1
Содержание аэробов:			
Снижение числа типичных <i>E. coli</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г)	13	9	1
Увеличение числа лактозонегативных <i>E. coli</i> до 10 ⁵ КОЕ/г (норма <10 ⁵ КОЕ/г)	9	4	0
Условно-патогенная флора:			
Стафилококки до 10 ⁵ –10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	7	2	0
Энтеробактерии (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i>) до 10 ⁹ –10 ¹⁰ КОЕ/г (норма 10 ⁵ –10 ⁸ КОЕ/г)	12	5	0
Увеличение числа неферментирующих бактерий:			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	3	1	0
Увеличение числа грибов <i>Candida spp.</i> до 10 ⁶ –10 ¹⁰ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	20	6	1
Присутствие плесневых грибов	4	1	0

Таблица 2. Сравнительная динамика микробиоценоза толстой кишки при кандидозном эзофагите

Показатели дисбиоза	Число больных (n=20)		
	До лечения	После лечения	
		Группа сравнения	Группа с Бактистатином
Дефицит нормальных анаэробов:			
Бифидобактерий до 10 ³ –10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁹ –10 ¹⁰ КОЕ/г)	3	1	0
Лактобактерий до 10 ⁴ –10 ⁵ КОЕ/г (норма 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г)	3	0	0
Содержание аэробов:			
Снижение числа типичных <i>E. coli</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма 10 ⁷ –10 ⁸ КОЕ/г)	11	10	8
Увеличение числа лактозонегативных <i>E. coli</i> до 10 ⁵ КОЕ/г (норма <10 ⁵ КОЕ/г)	4	4	0
Условно-патогенная флора:			
Стафилококки до 10 ⁵ –10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	0	0	0
Энтеробактерии (<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i>) до 10 ⁹ –10 ¹⁰ КОЕ/г (норма 10 ⁵ –10 ⁸ КОЕ/г)	6	4	0
Увеличение числа неферментирующих бактерий:			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> до 10 ⁶ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	0	0	0
Увеличение числа грибов <i>Candida spp.</i> до 10 ⁶ –10 ¹⁰ КОЕ/г (норма <10 ⁴ КОЕ/г)	4	1	0
Присутствие плесневых грибов	0	0	0

Характеристика проявлений кандидозного энтероколита в баллах включала: дискомфорт в животе – 52, метеоризм – 50, боли по ходу толстого кишечника – 48, флатуленция – 47, общее недомогание – 44, снижение аппетита – 43, схваткообразные боли в околопупочной области – 42, субфебрилитет – 35, налет у корня языка – 32, покраснение в перианальной области – 28, зуд в области ануса – 27, боли в эпигастрии – 26, интоксикация – 22, сухость во рту – 23, запоры – 12, диарея – 10 и др.

Результаты сравнения балльной оценки клинической симптоматики показали, что у пациентов на фоне приема Бактистатина по сравнению с пациентами, которые принимали только стандартную терапию, статистически достоверно снизилась выраженность проявления кандидоза пищевода в 2 раза, кандидоза кишечника – в 2,6 раза. Так, до лечения общий балл выраженности симптоматики кандидозного эзофагита был 355 (100%), после лечения этот показатель снизился до 123 в контрольной группе и до 60 – у пациентов основной группы, принимающих Бактистатин (рис. 2). В отношении кандидозного энтероколита до лечения общий балл выраженности симптоматики составлял 645 (100%), после лечения – 317 в контрольной группе и 120 – в основной группе с Бактистатином (рис. 3). Таким образом, в группах, принимающих Бактистатин, снижение клинической симптоматики произошло в 83% (кандидоз пищевода) и в 82% (кандидоз кишечника) случаев по сравнению с группами, принимающими только стандартную терапию, где снижение балльной оценки клинической симптоматики произошло только в 65% и 51% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Сравнительные данные по восстановлению микробиоценоза на фоне лечения представлены в таблицах 1, 2. Как видно из представленных данных, **у пациентов, получающих Бактистатин в комплексном лечении кандидоза ЖКТ, восстановление микробиоценоза толстой кишки происходило быстрее.**

Кроме того, после курса проведенной терапии на фоне применения Бактистатина произошла элиминация грибковой флоры. При кандидозном энтероколите до лечения грибы обнаружены у 20 больных, после лечения без Бактистатина – у 6 больных, после лечения с Бактистатином – у 1 больного. При кандидозном эзофагите до лечения грибы обнаружены у 4 больных, после лечения без Бактистатина – у 1 больного, после лечения с Бактистатином грибы не обнаружены.

Выводы исследования

1. Включение Бактистатина в комплексное лечение кандидозного эзофагита и кандидозного энтероколита в открытом сравнительном исследовании приводило к повышению эффективности лечения по сравнению с контрольной группой.

2. Применение Бактистатина в комплексном лечении кандидоза ЖКТ существенно влияло на восстановление микробиоценоза толстой кишки за счет увеличения количества бифидо- и лактобактерий и уменьшения количества энтеробактерий, неферментирующих бактерий.

3. Применение Бактистатина в комплексном лечении кандидоза ЖКТ способствовало элиминации грибковой флоры в кишечнике.

Таким образом, включение в терапию кандидозов ЖКТ комплекса Бактистатин способствует повышению эффективности лечения и быстрому восстановлению микробиоценоза кишечника.

Литература

- Бурова С.А. Современные представления о кандидозе пищеварительного тракта // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. 8. С. 113–116.
- Бурова С.А. Комплексное лечение кандидоза пищеварительного тракта // Успехи медицинской микологии. 2006. Т. 8. С. 2016–2017.
- Бурова С.А. Современные представления о грибковой патологии пищеварительного тракта // Лечащий врач. 2005. № 6. С. 52–56.
- Бурова С.А. Особенности течения и терапии грибковых инфекций у детей // Доктор РУ. 2003. С. 24–25.
- Бурова С.А., Чернеховская Н.Е. Клиническая симптоматика и эндоскопическая семиотика актинотомикоза пищевода // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2009. № 2. С. 114–115.
- Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии // Детские инфекции. 2007. № 2. С. 44–48.
- Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И. и др. Коррекция дисбиоза кишечника – фактор преодоления инсулинорезистентности // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол. 2009. № 19 (1, Прил. 33). С. 90–91.
- Звягинцева Т.Г., Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 70–74.
- Лазебник Л.Б. Старение пищеварительного тракта и полиморбидность. Лекция для пр. врачей. XI Рос. национальный конгресс «Человек и лекарство», 2004. С. 331–341.
- Парахонский А.П. Взаимосвязь дисбактериоза и аллергических заболеваний // Живые и биокосные системы [Электронный ресурс]. 2013. № 4. Режим доступа: <http://fbks.ru/assets/files/content/2013/issue4/article8.pdf>. Дата доступа: 20.05.2014.
- Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // РМЖ. 2011. Т. 19. № 14. С. 1–5.
- Успенский Ю.П. и др. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента: метод. рекомендации СПб.: Санкт-Петербург. ГМА им. И.И. Мечникова, 2010. 11 с.
- Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006. № 2. С. 151–172.
- Ковтун А.В. и др. Использование пробиотиков в клинической практике // Лечащий врач. 2011. № 10. С. 74–78.
- Колча В.С. Пробиотики: размышления с позиции их качества, эффективности, антибиотикорезистентности и безопасности // Новости медицины и фармации. 2010. № 20 (346). С. 11–13.
- Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients // Clin. Inf. Dis. 2006. Vol. 42. P. 35–44.
- Минушкин О.Н. и др. Опыт применения пробиотика Бактистатин в терапии хронического панкреатита // Фармация. 2006. № 3. С. 39–43.
- Воробейчиков Е.В. и др. Иммуноотропные эффекты пробиотического комплекса Бактистатин на фоне применения антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. 2008. № 1. С. 3–9.
- Шевяков М.А. Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта // Проблемы мед. микологии. 2000. Т. 2. № 2. С. 6–10.
- Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза желудка // Проблемы мед. микологии. 2002. Т. 4. № 2. С. 50.
- Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. 2004. № 10. Т. 49. С. 26–29.
- Хавкин А.И. Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма // РМЖ. 2009. Т. 17. № 4. С. 241–245.
- Успенский Ю.П. Клинико-микробиологические, метаболические и психосоматические эффекты пробиотиков в медицине // Consilium Medicum. 2013. С. 3–4.
- Червинец В.М., Виноградов В.Ф., Смирнова Л.Е. и др. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. Методическое пособие, 2004. 40 с.
- Чернеховская Н.Е., Бурова С.А. Актуальность эндоскопической диагностики кандидоза пищевода // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2009. № 2. С. 134.
- Ошалаева Е.А. Нарушения микробиоценоза кишечника в практике врача-дерматолога // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011. № 8. С. 41–43.
- Волков М.Ю. и др. Коррекция нарушения микробиоценоза человека с помощью пробиотиков // Вопросы питания. 2006. № 4. С. 32–34.
- Michail S. The role of Probiotics in allergic diseases // Allergy Asthma Clin. Immunol. [Electronic resource]. 2009. № 5(1): 5. <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1710-1492-5-5/fulltext.html>.
- Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food / Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation) Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002. 11 p.
- Gazzard B. Fungal infection of the gastrointestinal tract. Principles and Practice of Clinical Mycology. Ed. by C.C. Kibler et al. 1996. P. 165–177.
- Барабанов А.Л., Милько Н.А. Обоснование и возможности применения пробиотиков в комплексном лечении атопического дерматита у детей // Медицинская панорама. 2014. № 3. С. 59–65.
- Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. Laboratory of Biology of Bifidobacteria, Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Moscow, Russia. Microbial Ecology in Health & Disease. 2013. Vol. 24: <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v24i0.20399>. P. 1–8.
- Cater R.E. Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome // Med. Hypotheses. 1995. Vol. 44, № 6. P. 507–515.
- Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека // Онкогематология. 2012. № 3. С. 55–61.
- Лесовский В.С., Липницкий А.В., Очкурова О.М. Микозы пищеварительного тракта (обзор) // Проблемы медицинской микологии. 2004. Т. 6. № 2. С. 19–23.

Роль современных наружных средств в профилактике и лечении диабетической стопы

Профессор **О.С. Полунина**, к.м.н. **Э.Г. Бахмутова**, к.м.н. **Е.А. Орлова**

ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Полунина О.С., Бахмутова Э.Г., Орлова Е.А. Роль современных наружных средств в профилактике и лечении диабетической стопы // РМЖ. 2015. № 19. С. 1184–1186.

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 120 млн больных сахарным диабетом (СД) [2]. Синдром диабетической стопы является наиболее частым осложнением заболевания и остается серьезной проблемой здравоохранения. Статистические данные показывают, что у 90% больных, страдающих СД 2-го типа, появление признаков диабетической стопы связано со стадией декомпенсации [3]. Осложнения диабетической стопы являются ведущей причиной госпитализации и ампутации у больных СД [7, 22]. 20–40% ресурсов здравоохранения, потраченных на терапию СД, связаны с лечением диабетической стопы [25]. Каждый год 82 тыс. ампутаций конечностей выполняются у таких пациентов. Большинство из этих ампутаций можно было бы избежать [6].

Согласно определению ВОЗ, синдром диабетической стопы – это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [4]. M. Lepantalo et al. отводят ведущую роль в патогенезе диабетической стопы трем патологическим компонентам (ишемии, нейропатии и инфекции), которые часто встречаются вместе и рассматриваются как этиологическая триада. Причем нейропатия и ишемия являются иницирующими факторами, имея различное значение у разных пациентов, а инфекция в основном является следствием [25]. Таким образом, в развитии данного синдрома имеют значение два наиболее важных патофизиологических фактора – периферическая нейропатия и периферическая артериальная окклюзия.

Нейропатия характеризуется потерей протективной чувствительности и биомеханическими нарушениями. Отсутствие протективной чувствительности способствует образованию язв в области высокого давления. Автономная (вегетативная) нейропатия вызывает сухость кожи вследствие снижения потоотделения и, следовательно, кожа становится уязвимой для повреждений [22]. Одним из наиболее распространенных нарушений, наблюдаемых у больных с диабетической стопой, является ксероз, способствующий формированию язвы через развитие трещины и гиперкератоза [8]. Таким образом, ксероз стоп является следствием как общей дегидратации на фоне декомпенсации СД, так и автономной (вегетативной) диабетической нейропатии, которая нарушает иннервацию и регуляцию потовых желез [33]. Причиной ксероза является нарушение нормального соединения между ороговевшими клетками кожи с вторичным утолщением рогового слоя, уменьшением увлажнения верхних слоев рогового слоя, увеличением времени перехода корнеоцитов в роговой слой и изменения барьерной функции кожи [12, 15, 16, 18, 22].

Ксероз и снижение эластичности рогового слоя, возможно, приводят к формированию трещин с последующим бактериальным инфицированием. Увеличение тяжести ксероза связано с длительностью СД. Формирование гиперкератоза или мозолей – результат увеличения плантарного давления, особенно в области головок плюсневых костей. Это предшествует некрозу и повреждению мягких тканей на костных выступах стопы, обычно на большом пальце ноги и подошве и над первым или вторым пястно-фаланговым суставом [9]. Гиперкератоз является патогномоничным проявлением нейропатической стопы. Локализация гиперкератоза четко указывает на зоны избыточной нагрузки нейропатической стопы. Иногда гиперкератоз или язвенный дефект локализуются одновременно на подушечках пальцев и в области тыла межфаланговых суставов пальцев (tip-top-toe ulcer pressure syndrom) [1].

Периферическая артериальная окклюзия приводит к ишемии. Нарушение кровоснабжения уменьшает приток крови к области язвы и вызывает снижение оксигенации, питания и замедляет заживление язвы [22].

Кожное поражение в виде подошвенной язвы часто сопровождается инфицированием мягких тканей и костей, что может потребовать ампутации. Триггерами могут быть неподходящая обувь, плохой уход за ногами, незамеченные пациентом инородные тела, часто в сочетании со структурной деформацией стопы [13].

Наиболее важными терапевтическими целями в лечении диабетической стопы являются оптимальный контроль СД, уменьшение подошвенного давления и устранение факторов, способствующих образованию мозолей. Нужно подчеркнуть, что на всех этапах ухода за диабетической стопой необходим междисциплинарный подход по контролю за механическими, микробиологическими, сосудистыми, метаболическими и образовательными аспектами. Достижение надежного метаболического контроля уровня глюкозы в крови, липидов и артериального давления так же важны на каждом этапе, как и образовательные мероприятия, обучающие надлежащему уходу за ногами. В идеале, важным является предотвращение развития язв. На стадии нормальной стопы важно поощрять использование подходящей обуви и обучать больного формированию привычки по уходу за ногами и обувью [7]. Пациенты должны быть обучены таким правилам профилактики язвенных дефектов стоп, как ежедневный осмотр ног и гигиенические мероприятия, правильная обработка ногтей и мозолей, отказ от удаления мозолей острыми предметами или мозольными жидкостями, правильный подбор обуви, отказ от ходьбы без обуви и ношения обуви без носка, проверка внутренней поверхности обуви рукой перед обуванием, правильная обработка мелких повреждений кожи, своевременное обращение за медицинской помощью и др. [33].

Профилактика ксероза и мозолей – важные мероприятия, которые врачи и другие специалисты в области здравоохранения должны обеспечить, чтобы снизить риск развития язвы у больных СД [9]. Необходимо проверять состояние кожи у пациентов и при необходимости регулярно устранять сухость. Особенно это касается пациентов с ишемией конечности, у которых трещины кожи пяточных областей легко развиваются и прогрессируют до диабетической язвы очень быстро. Этим пациентам необходимы регулярный осмотр кожи пяточных областей (которые зачастую пропускаются при обычном осмотре стоп) и активное устранение сухости кожи, если она выявлена [33].

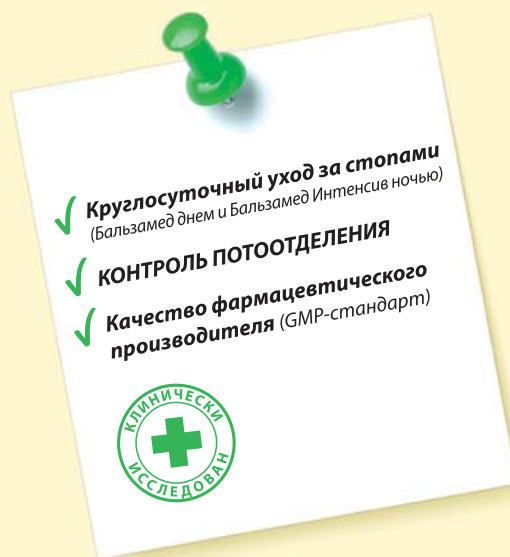
Очень важно правильно увлажнять кожу стопы и эффективно ухаживать за ней. Увлажняющие и смягчающие средства связывают воду в роговом слое, улучшая гидратацию поверхности кожи. Это улучшает функцию эпидермального барьера и уменьшает жжение, шелушение, покраснение, количество трещин, связанных с ксерозом [5, 10, 11, 14, 17, 20, 23]. Адекватное увлажнение улучшает барьерную функцию, уменьшает зуд и предотвращает инфекции, связанные с повреждением кожи [9]. У большинства пациентов сухость кожи стоп под действием обычных косметических средств устраняется достаточно медленно. Кроме того, традиционно применяемые жирные кремы создают неприятное ощущение на коже, что зачастую приводит к отказу пациентов от местного лечения ксероза. Поэтому необходимы препараты, быстро и эффективно устраняющие сухость кожи и формирующие трещины [33].

Одним из таких средств является препарат **Бальзамед**, который создан на основе натуральных компонентов и различных масел. Бальзамед прекрасно смягчает кожу, предотвращая появление повреждений на коже и других проявлений синдрома диабетической стопы. Бальзамед выпускается в двух формах, что позволяет обеспечить наиболее эффективное комплексное лечение для стопы: днем используется Бальзамед Базаль (легко впитывается, не остается на коже, прекрасно подходит для использования на протяжении дня), ночью более эффективным будет Бальзамед Интенсив (по консистенции более густой, медленнее впитывается, дольше остается на коже) [24].

Фактически все кремы, разрешенные к применению у больных СД, содержат мочевины в различной концентрации. Мочевина способствует активному увлажнению сухой кожи. Ее сухость развивается в результате ангиодрозии вследствие автономной нейропатии и потери функции потовых желез [1]. Препараты на основе мочевины повышают проникновение других топических препаратов, наносимых на утолщенную ороговевшую чешуйчатую кожу. Увлажняющие средства на основе мочевины высокой концентрации могут особенно подходить для удаления и предотвращения гиперкератоза и мозолей [9]. Эффективность разных по составу кремов и бальзамов для кожи, содержащих мочевины, изучали в ряде исследований с участием пациентов с СД. В одних работах эффективность этих препаратов оказалась выше эффективности традиционных косметических средств на основе жиров и масел [26–28, 33]. В других исследованиях была показана схожая эффективность традиционных средств и препаратов с мочевиной, но из-за более приятных ощущений при нанесении предпочтение отдавалось последним, в результате повышалась приверженность пациентов к лечению [29, 33].

В 2012 г. было проведено рандомизированное исследование с целью сравнения эффективности препарата, содержащего 5% мочевины, а также аргинин и

БАЛЬЗАМЕД® – для ног защиты лучше нет!



Базовый и интенсивный составы для ухода за кожей стоп при:

- сухости, шелушении и трещинах
- трофических нарушениях и раздражениях
- сухости кожи стоп при сахарном диабете

Бальзамед производится в соответствии со строгими требованиями фармацевтической промышленности



РЕКЛАМА. СоГР № RU.77.99.15.001.E.033737.08.11 от 23.08.2011 г.
СоГР № RU.77.99.15.001.E.033736.08.11 от 23.08.2011 г.

www.esparma-gmbh.ru
www.esparma.ru

Представительство Эспарма ГмбХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71

Таблица 1. Шкала оценки сухости кожи по Exelbert [31]

Количество баллов	Наименование признака
0	Нормальная кожа
1	Нерезко выраженные чешуйки
2	Множество чешуек
3	Небольшое количество «многоугольников»
4	Умеренное количество «многоугольников»
5	Выраженная «сеть многоугольников»
6	Поверхностные трещины
7	Трещины умеренной глубины
8	Глубокие трещины (кровоточащие и т. п.)

карнозин, и увлажняющего крема на основе глицерина. В исследовании приняли участие 40 пациентов с СД 2-го типа. Эффективность препарата оценивалась слепым методом (исследователь не знал, какое средство применялось) по визуальной аналоговой шкале и полуколичественной шкале DASI (Dry Skin Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести поражения сухой кожи). Препараты применялись 2 р./сут в течение 4 нед. Препарат, содержащий мочевины, показал более высокую эффективность по обоим методам оценки [30, 33].

Бальзамы Бальзамед и Бальзамед Интенсив кроме мочевины содержат следующие компоненты:

- Витамин А, который предохраняет от чрезмерного ороговения и повышает сопротивляемость кожи инфекциям, защищает ее от образования микротрещин, замедляет процесс старения, улучшает ее эластичность и общее состояние.

- Витамин Е (токоферола ацетат) – антиоксидант, связывает свободные радикалы, защищает клетки кожи от метаболических повреждений, вызванных нарушением обмена веществ, а также от внешних воздействий окружающей среды, способствует уменьшению кожного зуда.

- Витамин F повышает эластичность кожи, регулирует содержание влаги, способствует быстрому заживлению микротрещин.

- Провитамин В₅ (пантенол) ускоряет заживление мелких ран, поддерживает водный баланс и сопротивляемость кожи внешним воздействиям окружающей среды, стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон, оказывает регенерирующее и противовоспалительное действие.

- Молочная кислота способствует отшелушиванию и увлажнению, более быстрому обновлению клеток. Масла авокадо и жожоба содержат витамины А, В, D, Е и К, смягчают, увлажняют и питают кожу, обладают защитным действием, восстанавливают эластичность кожи, предупреждают ее преждевременное старение.

- Стеарат цинка, входящий в состав бальзама Бальзамед Интенсив, стабилизирует кожу стоп, способствует заживлению.

Компоненты, входящие в состав бальзамов Бальзамед и Бальзамед Интенсив, обладают выраженным противовоспалительным, противозудным, отшелушивающим и антимикробным действием, способствуют восстановлению пораженных кожных покровов, повышают регенеративные и барьерные функции кожи, предотвращают ощущение сухости и раздражения, снимают зуд, способствуют увлажнению и восстановлению пора-

женных участков эпидермиса [3]. Регулярное использование бальзамов предотвращает развитие избыточного ороговения на стопах у больных СД, а также защищает кожу стоп от образования трещин и мозолей [1].

Эффективность бальзама Бальзамед Интенсив оценивалась в открытом перекрестном исследовании, проведенном О.В. Удовиченко и Е.В. Бубликом. В исследовании приняли участие 45 пациентов с СД 1-го и 2-го типа и сухостью кожи стоп, не вызванной дерматологическими заболеваниями (ихтиоз и т. п.). У 6 пациентов имел место СД 1-го типа, у 39 – СД 2-го типа. Средний возраст больных составил 60 ± 12 лет, длительность СД – 13 ± 7 лет. Обследование пациентов включало оценку степени сухости кожи стоп, оценку ощущений пациента при применении препарата (на основании опроса пациентов), оценку выполнения рекомендованного режима лечения. Состояние кожи стоп оценивали при осмотре пяточных областей пациента в положении лежа на животе, выраженность диабетического ксероза кожи измеряли с помощью шкалы Exelbert (табл. 1) [31]. При первом визите половина пациентов (1-я группа, 23 человека) получили бальзам Бальзамед Интенсив для нанесения на сухие участки стоп 2 р./сут в течение 1 мес., вторая половина пациентов (2-я группа, 22 человека) – препарат сравнения для применения в том же режиме. При втором визите (через 1 мес.) пациенты 1-й группы получили препарат сравнения, а пациенты 2-й группы – Бальзамед Интенсив для применения в течение еще 1 мес. В этот срок проводилась промежуточная оценка результатов применения препаратов. При третьем визите (через 2 мес. от начала исследования) выполнена окончательная оценка результатов. В ходе применения бальзама Бальзамед Интенсив и препарата сравнения наблюдалось уменьшение сухости кожи. При этом Бальзамед Интенсив оказывал существенно более выраженное действие ($p < 0,05$) у пациентов обеих групп, уменьшая проявления диабетического ксероза в среднем на 44% против 22%. Таким образом, проведенное исследование показало, что препарат Бальзамед Интенсив достоверно лучше устраняет сухость кожи стоп, чем крем на основе растительных масел [32, 33].

В заключение можно сказать, что при лечении СД очень важно правильно и неукоснительно соблюдать все правила гигиены, чтобы предотвратить дальнейшее развитие осложнений. Профилактика возникновения и устранение мозолей, особенно у пациентов высокого риска, играет решающую роль в предотвращении возникновения язвы. Кроме того, правильное использование топических препаратов пациентами снижает стоимость, связанную с подиатрическим лечением, и, возможно, улучшает комплаентность при уходе за кожей.

Литература

1. Гурьева И.В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы // РМЖ. 2003. № 4. С. 338–342.
2. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Берг, 2000.
3. Сирмайс Н.С., Цыкин А.А., Кузнецова Ю.К. Ксероз кожи. Решение проблемы наружными средствами // РМЖ. 2015. № 9. С. 496–500.
4. Славин Л.Е., Годжаев Б.Н., Анчикова Л.И. Синдром диабетической стопы // Практическая медицина. 2008. № 3.
5. Ananthapadmanabhan K.P., Yang L., Vincent C. et al. A novel technology in mild and moisturizing cleansing liquids // Cosmet. Dermatol. 2009. Vol. 22 (6). P. 307–316.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте

К.м.н. Э.Г. Бахмутова¹, д.м.н. А.Р. Умерова¹, Т.А. Ткаченко², к.м.н. И.П. Дорфман¹

¹ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Астрахань

Для цитирования. Бахмутова Э.Г., Умерова А.Р., Ткаченко Т.А., Дорфман И.П. Клинический случай вульгарной пузырчатки в пожилом возрасте // РМЖ. 2015. № 19. С. 1187–1190.

Истинная пузырчатка является одним из самых тяжелых заболеваний. На ее долю приходится от 0,7 до 1% всех кожных заболеваний [1, 4]. По данным областного кожно-венерологического диспансера г. Астрахани за 2014 г., на стационарном лечении находилось всего 9 пациентов с пузырчаткой.

Пузырчатка может встречаться в любом возрасте. Чаще всего болеют женщины после 40 лет, в последние годы участились случаи заболевания молодых людей от 18 до 25 лет. Наиболее тяжелое течение отмечается в возрасте от 30 до 45 лет [1, 4].

Пемфигус (акантолитическая, или истинная, пузырчатка) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся появлением внутриэпидермальных пузырей на видимо неизменной коже и/или слизистых оболочках. Характерной морфологической основой являются супрабазальные пузыри с акантолизом [4, 7, 8].

Этиология пузырчатки до сих пор остается неизвестной [1]. В настоящее время признана ведущая роль аутоиммунных процессов, развивающихся в ответ на изменение антигенной структуры клеток эпидермиса под воздействием различных повреждающих агентов. Нарушение клеток возможно в результате химических, физических, биологических факторов [4]. Было установлено, что при пузырчатке аутоантитела направлены против поверхностных структур клеток эпидермиса – кератиноцитов. Связывание аутоантител (пемфигусных IgG) с гликопротеидами клеточных мембран (пемфигус-антигенами) кератиноцитов приводит к акантолизу – нарушению адгезии между клетками и образованию пузырей. Показано, что в этот процесс не вовлечены система комплемента и воспалительные клетки, хотя присутствие комплемента усиливает патогенность аутоантител, а попадание инфекции в места повреждения кожи приводит к присоединению воспалительного процесса, что отягощает состояние больного [6].

Факторами риска развития истинной пузырчатки могут явиться различные экзогенные и эндогенные факторы (в т. ч. генетическая предрасположенность). Показано, что полиморфизм HLA-DR и HLA-DQ является основой генетической предрасположенности к пузырчатке (и другим аутоиммунным заболеваниям) [4, 6].

Различают четыре клинические формы истинной пузырчатки: вульгарную (обыкновенную), вегетирующую, листовидную и эритематозную (себорейную). Все клинические разновидности характеризуются длительным хроническим волнообразным течением, приводящим в отсутствие лечения к нарушению общего состояния пациентов. Наиболее часто встречается вульгарная пузырчатка (до 80% всех случаев) [4].

Более чем в 50% случаев заболевание начинается с поражения слизистых оболочек полости рта и зева. Возникающие на неизменных слизистых оболочках

небольшие дряблые пузыри с серозным содержимым, вначале единичные или немногочисленные, могут располагаться на любом участке. Со временем их количество нарастает. Пузыри быстро (в течение 1–2 дней) вскрываются, образуя мокнущие болезненные эрозии с ярко-красным дном или покрытые белесоватым налетом эрозии, окаймленные по периферии обрывками беловатого эпителия. При дальнейшем нарастании процесса эрозии становятся многочисленными, увеличиваются в размерах и, сливаясь между собой, образуют очаги фестончатых очертаний. Пациентов беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерный признак – гиперсаливация и специфический гнилостный запах изо рта. При поражении гортани и глотки голос может быть хриплым. Долгое время пациенты наблюдаются у стоматологов или ЛОР-врачей по поводу стоматита, гингивита, ринита, ларингита и др. Поражение слизистых оболочек может оставаться изолированным от нескольких дней до 3–6 мес. и более, а затем в процесс вовлекается кожа туловища, конечностей, волосистой части головы.

Поражение кожи начинается с появления единичных пузырей, затем их количество увеличивается. Пузыри располагаются на неизменном, реже на эритематозном фоне. Имеют небольшие размеры, напряженную покрышку и серозное содержимое. Через несколько дней некоторые пузыри на коже подсыхают в желтоватые корки, или при разрыве покрышки могут обнажаться ярко-красные эрозии, отделяющие густой экссудат. Эрозии на этом этапе заболевания малоблезненны и быстро эпителизируются. Общее состояние больных остается удовлетворительным. На смену высыпаниям, подвергшимся регрессу, появляются новые. Эта начальная фаза может продолжаться от 2–3 нед. до нескольких месяцев или даже лет. Затем наступает генерализация процесса, отличающаяся быстрым распространением высыпаний по кожному покрову и переходом на слизистые оболочки полости рта и гениталий, если они не были поражены ранее. Пузыри в результате эксцентрического роста за счет отслаивания верхних слоев эпидермиса увеличиваются в размерах, покрышка становится дряблой, а содержимое – мутным или гнойным. Под тяжестью экссудата крупные пузыри могут принимать грушевидную форму («синдром груши» Шеклакова). Пузыри самопроизвольно вскрываются с образованием обширных эрозированных участков кожи.

Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью. Особенность эрозий – тенденция к периферическому росту, при этом возможны генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудше-

ние общего состояния, присоединение вторичной инфекции, развитие интоксикации и в отсутствие лечения – смертельный исход [1–5].

Важным диагностическим признаком вульгарной пузырчатки является симптом Никольского: отслойка внешне неизмененного эпидермиса при надавливании на его поверхность вблизи пузыря или даже на видимо здоровой коже вдали от очага поражения [1]. Выделяются три варианта симптома Никольского, позволяющие оценить распространенность акантолиза. В первом случае при потягивании покрывки лопнувшего пузыря эпидермис отслаивается дальше его границ. При втором варианте верхний слой эпидермиса отслаивается, и образуется эрозивная поверхность, если потереть здоровую кожу между двумя пузырями. Появление эрозии после потирания здоровой кожи в месте, возле которого буллезные элементы отсутствуют, свидетельствуют о наличии третьего варианта симптома Никольского [5]. Модификацией симптома Никольского является феномен Асбо – Хансена: давление пальцем на покрывку не вскрывшегося пузыря увеличивает его площадь за счет дальнейшего расслоения акантолитически измененного эпидермиса пузырьной жидкостью. В начальной фазе вульгарной пузырчатки симптом Никольского выявляется далеко не всегда, да и то лишь в виде краевого. При генерализации процесса он положителен у всех больных во всех модификациях [3].

Диагностика истинной пузырчатки основывается на совокупности результатов клинического, цитологического, гистологического и иммунологического обследования. Учитывают клиническую картину заболевания, наличие положительного симптома Никольского и его модификации, феномена «груши», описанного Н.Д. Шеклаковым, в основе которых лежит явление акантолиза. При цитологическом исследовании выявляют акантолитические клетки (клетки Тцанка) в мазках-отпечатках с эрозий и пузырей после окраски по методу Романовского – Гимзы (тест Тцанка). Наличие клеток Тцанка в пузырях является не патогномичным, но очень важным диагностическим признаком заболевания.

Гистологическое исследование позволяет обнаружить внутриэпидермальное расположение щелей и пузырей [1, 4]. Необходимым условием квалифицированной постановки диагноза истинной пузырчатки является проведение иммунофлуоресцентного исследования. Посредством непрямой иммунофлуоресценции выявляют антитела против компонентов эпидермиса при обработке люминесцирующей анти-IgG-сывороткой человека. Посредством прямой иммунофлуоресценции в срезах кожи выявляют антитела типа IgG, локализующиеся в межклеточных промежутках шиповидного слоя эпидермиса [1]. Определенную вспомогательную роль играют лабораторные данные (анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ, протеинурия, гипоальбуминемия, снижение выделения натрия с мочой и др.), позволяющие оценить степень тяжести процесса [3].

Дифференциальный диагноз проводят с буллезным пемфигOIDом Лавера, герпетиформным дерматитом Дюринга, хронической доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро – Хейли – Хейли, красной волчанкой, себорейным дерматитом, синдромом Лайелла, хронической вегетирующей пиодермией [4].

Лечение истинной пузырчатки до настоящего времени вызывает большие затруднения. Поскольку основные звенья патогенеза трактуются с позиций аутоиммунной патологии, все существующие терапевтические мероприятия сводятся к иммуносупрессивным

воздействиям на аутоаллергические процессы посредством использования кортикостероидных и цитостатических препаратов [1].

Введение кортикостероидов в практику лечения пузырчатки снизило смертность среди больных с 90 до 10% [6]. Пузырчатка является одним из немногих заболеваний, при которых назначение кортикостероидов производится по жизненным показаниям, а существующие противопоказания в этих случаях становятся относительными. Положительный эффект глюкокортикоидов объясняется прежде всего блокадой ключевых этапов биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, исключением афферентной фазы иммуногенеза, уменьшением лимфоидных органов, разрушением средних и малых лимфоцитов тимуса, угнетением образования иммунных комплексов. Считается также, что кортикостероиды оказывают стабилизирующее влияние на мембраны лизосом и ингибируют синтез аутоантител [1].

Обычно наиболее тяжело протекают вульгарная и листовидная пузырчатка, поэтому при этих клинических формах назначаются наиболее высокие дозы глюкокортикоидов (от 60–100 до 150–300 мг/сут преднизолонового эквивалента) [1,4]. Дозу преднизолона подбирают с учетом распространенности высыпаний и тяжести заболевания. Она должна составлять не менее 1 мг/кг/сут. Суточную дозу распределяют таким образом, чтобы 2/3 приходилось на ранние утренние часы (желательно после еды), а 1/3 – после полудня (12–13 ч). При особенно тяжелом состоянии больного назначают более высокие дозы преднизолона – до 300 мг/сут [4].

При высоких дозах прием преднизолона можно частично заменить его парентеральным введением или введением бетаметазона (возможно применение пролонгированных форм 1 раз в 7–10 сут). Длительное применение кортикостероидных препаратов приводит к развитию серьезных осложнений и побочных явлений, а при быстрой их отмене возникает так называемый синдром отмены, и заболевание рецидивирует. Поэтому необходимо проводить коррекцию и профилактику побочных явлений, вызванных длительным приемом глюкокортикоидов. С целью профилактики синдрома отмены прекращать прием препаратов или снижать их суточную дозу рекомендуют осторожно и постепенно. Первоначально снижение дозы глюкокортикоидов возможно на 1/4–1/3 от максимальной начальной дозы после достижения отчетливого терапевтического эффекта (прекращение появления новых пузырей, активная эпителизация эрозий), который наступает обычно через 2–3, иногда через 4 нед. Затем доза преднизолона постепенно, медленно, в течение нескольких месяцев, снижается до поддерживающей. Суточную дозу гормона постепенно снижают, примерно 1 раз в 4–5 дней на 2,5–5 мг преднизолона до тех пор, пока не будет достигнута минимальная поддерживающая эффективная доза кортикостероида, введение которой обеспечивает ремиссию заболевания.

В дальнейшем поддерживающую дозу кортикостероидов советуют вводить попеременно. Однако периодически (каждые 4–6 мес.) ее следует уменьшать на 2,5 мг эквивалента преднизолона. Таким образом, снижая поддерживающую дозу, можно уменьшить количество вводимого гормона в 3–4 раза по сравнению с первоначальной поддерживающей дозой. Предельно допустимая минимальная поддерживающая доза может варьировать от 2,5 до 30 мг/сут. Обычно больные пузырчаткой пожизненно получают глюкокортикоиды, иногда от их применения удается отказаться [1, 4].

Добавление к терапии препаратов второй линии показано для увеличения эффекта от лечения, уменьшения побочных эффектов кортикостероидов, а также для предупреждения рецидивов при их постепенной отмене. Адекватная терапия включает азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил, внутривенное введение иммуноглобулина и дапсона [8]. Комбинированное применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов с кортикостероидами позволяет в более короткие сроки и при меньших суточных дозах кортикостероидов добиться хороших терапевтических результатов.

Цитостатическими свойствами обладают многие препараты, например алкилирующие вещества и антиметаболиты. Из алкилирующих средств при лечении пузырчатки наиболее широко используется циклофосфамид. Этот препарат способен вступать в реакции алкилирования с некоторыми группами белков и нуклеиновых кислот клетки, угнетать различные ферментные системы и резко нарушать жизнедеятельность клеток, прежде всего высокоактивных и лимфоидных. Антиметаболиты, к которым относятся антагонисты пуриновых оснований (азатиоприн) и антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), напоминают по структуре естественные метаболиты клетки и, конкурируя с ними, нарушают внутриклеточный метаболизм. Следствием этого является накопление токсичных для клеток веществ, приводящее к гибели клеток, в первую очередь активно пролиферирующих. Азатиоприн назначают в дозе 1,5–2 мг/кг/сут в 2–4 приема в комбинации со стероидами. Метотрексат вводят в/м 10–20 мг (при хорошей переносимости до 25–30 мг) 1 р./нед (на курс 3–5–8 инъекций). Циклофосфамид применяют внутрь 100–200 мг/сут, длительность терапии определяют индивидуально. В процессе лечения необходим контроль анализов крови (общего и биохимического) и мочи.

При недостаточной терапевтической эффективности глюкокортикостероидов и наличии противопоказаний к применению цитостатиков назначают иммунодепрессанты. Циклоспорин А для лечения больных истинной пузырчаткой применяют в комплексе с кортикостероидными препаратами, причем суточная доза кортикостероидов при этом уменьшается в 3–4 раза и соответствует 25–50 мг преднизолонового эквивалента. Суточная доза циклоспорина А в комплексной терапии больных истинной пузырчаткой в стадии обострения не должна превышать 5 мг на 1 кг массы тела больного и в среднем составляет 3–5 мг/кг/сут. При этом учитывают клиническую картину, тяжесть и распространенность заболевания, возраст больного, наличие сопутствую-

щих заболеваний. Первые 2 дня для оценки переносимости препарата циклоспорин А назначают в половинной дозе, в последующем суточную дозу разделяют на 2 приема – утром и вечером с интервалом 12 ч. Суточную дозу циклоспорина А начинают уменьшать после интенсивной эпителизации имеющихся эрозий. Обычно ударную дозу принимают в среднем в течение 14–20 дней с последующим постепенным снижением суточной дозы препарата до 2–2,5 мг на 1 кг массы тела больного. Полное очищение кожных покровов не должно считаться окончательной целью лечения. После достижения ремиссии больному и далее следует принимать минимальную эффективную поддерживающую дозу циклоспорина А, которая должна подбираться индивидуально. В такой дозировке препарат можно длительно (2–4 мес.) использовать в качестве поддерживающей терапии. В настоящее время лечение иммуносупрессантами не считается общепризнанным [1, 4].

Местно применяют анилиновые красители, кортикостероидные кремы с антибактериальными или антимикотическим компонентом и аэрозоли [3].

Для дополнительного лечения пузырчатки успешно применяют методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбция, плазмаферез) [1].

Несмотря на успехи отечественных и зарубежных исследователей в уточнении механизмов патогенеза и совершенствования методов лечения больных истинной пузырчаткой, проблема пузырчатки остается актуальной и обусловлена тяжестью заболевания, его неизлечимостью и потенциальной летальностью [1].

Нами представлен клинический случай, демонстрирующий трудности дифференциально-диагностического поиска при постановке диагноза «пузырчатка».

Больной Ж., 1945 г. р., болен с осени 2014 г., когда впервые появились высыпания на коже волосистой части головы. Лечился самостоятельно, применял мази с антибиотиками без эффекта. В мае 2015 г. началось обострение кожного процесса. Высыпания распространились на лицо и туловище. Наблюдаясь в поликлинике по месту жительства, в связи с торпидностью лечения был направлен в областной онкологический диспансер, где было проведено патогистологическое исследование кожи головы. После обследования выставлен диагноз: множественный рак кожи головы. T1N0M0. Рекомендовано проведение лучевой терапии.

В течение 2 нед. процесс на коже распространился значительно: появились элементы на груди, спине, верхних конечностях. На волосистой части головы отмечалось серозно-гнойное отделяемое, и эрозии приняли сливной характер. С учетом изменения клинической картины был направлен на консультацию в областной кожно-венерологический диспансер с диагнозом



Рис. 1. Пациент с пузырчаткой до лечения



Рис. 2. Пациент с пузырчаткой в области шеи до лечения



Рис. 3. Пациент с пузырчаткой волосистой части головы до лечения



Рис. 4. Пациент с пузырчаткой после лечения



Рис. 5. Пациент с пузырчаткой волосистой части головы после лечения



Рис. 6. Пациент с пузырчаткой в области спины после лечения

«пузырчатка вульгарная». В результате обследования в отделении данный диагноз клинически и лабораторно подтвердился. Одновременно в онкодиспансере были пересмотрены патогистологические препараты, и диагнозы рака и базалиомы кожи головы были сняты как ошибочные.

Из анамнеза известно, что у больного отягощенный преморбидный фон. В 2012 г. перенес мелкоочаговый инфаркт миокарда. Страдает хроническим бронхитом. При осмотре был выявлен распространенный патологический процесс. На коже волосистой части головы, лица, шеи, туловища и верхних конечностей располагались множественные эрозии ярко-красного цвета с серозным и серозно-гнойным отделяемым. Часть эрозий были покрыты плотными корками серо-желтого цвета (рис. 1–3). На эритематозном фоне располагались пузыри различных размеров с дряблой покрывкой и мутным содержимым. Симптом Никольского положительный.

При лабораторном обследовании в мазках-отпечатках с пузырей на предплечьях обнаружены единичные акантолитические клетки в препарате с грубыми ядрами. Выявлены клетки эпителия с признаками атипии (увеличенные грубые ядра, двухъядерные клетки) до 8–10–12 в поле зрения. При бактериологическом исследовании отделяемого с эрозий был выделен стафилококк. По данным патоморфологического исследования выявлена морфологическая картина пузырчатки – в эпидермисе обнаружен пузырь с серозной жидкостью и акантолитическими кистами с гнойным воспалением по периферии. При пересмотре препаратов в онкодиспансере морфологическая картина пузырчатки подтвердилась и опухолевого роста обнаружено не было. Общеклиническое исследование показало повышение СОЭ и резко положительный С-реактивный белок. При фиброгастродуоденоскопии выявлены эрозивный антрум-гастрит, эрозивно-язвенный бульбит и дуоденит. Обнаружены мелкие (до 0,2 см) острые язвы луковицы и верхнегоризонтальной части луковицы.

С учетом генерализованного процесса кожного поражения было назначено парентеральное введение преднизолона в дозе 90 мг с постепенным переходом на пероральный прием препарата в дозе 30 мг. Также получал дезинтоксикационную, антибактериальную и противогрибковую системную терапию и

местное лечение с использованием антисептиков, репарантов и противовоспалительных средств. По причине наличия эрозивного гастрита, эрозивно-язвенного бульбита, а также из-за приема преднизолона больному проводилась антисекреторная терапия. На фоне проводимой терапии в течение 3 нед. отмечалась положительная динамика. На коже волосистой части головы, шеи, груди, спины эрозии полностью эпителизовались, корочки отпали (рис. 4–6). Выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями по снижению дозы преднизолона на 1/4 таблетки в 7–10 дней под контролем дерматовенеролога по месту жительства.

Развитие пузырчатки у мужчины в возрасте 70 лет со стертым дебютом заболевания, возможно, и явилось причиной поздней диагностики, а следовательно, несвоевременно начатой терапии. После правильной интерпретации клинических и морфологических данных и проведенной комплексной терапии удалось добиться положительного результата.

Литература

1. Матушевская Е.В. Пемфигус // Русский медицинский журнал. 1997. № 11.
2. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Алчангян Л.В. Эрозивно-язвенные поражения кожи // *Consilium Medicum*. 2000. № 5.
3. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Кряжева С.С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010.
4. Кубанова А.А., Кисина В.И., Блатун Л.А., Вавилов А.М. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. М.: Литтерра, 2005. 882 с. (Рациональная фармакотерапия: сер. рук. для практикующих врачей; т. 8).
5. Рубин А. Дерматовенерология. Иллюстрированное руководство. М.: Издательство Панфилова, 2011. 368 с.
6. Свирицкая Е.В., Матушевская Е.В. Иммунопатогенез и лечение пемфигуса // Русский медицинский журнал. 1998. № 6.
7. Kumar R., Jindal A., Kaur A., Gupta S. Therapeutic Plasma Exchange-A New Dawn in the Treatment of Pemphigus Vulgaris // *Ind. J. Dermatol.* 2015. Vol. 60(4). P. 419. doi: 10.4103/0019-5154.160509.
8. Quaresma M.V., Bernardes-Filho F., Hezel J. et al. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent // *An. Bras. Dermatol.* 2015. Vol. 90 (3 Suppl. 1). P. 51–54.

ТЕСТЫ

Из представленных вариантов ответов выберите один.

1. Профессиональная крапивница:
 - а) не отличается клинически от непрофессиональной;
 - б) отличается от непрофессиональной путями попадания в организм аллергена и сильным зудом;
 - в) профессиональный характер должен быть подтвержден доказательством этиологической роли производственного аллергена;
 - г) достаточно анамнестического указания на связь крапивницы с профессиональными факторами;
 - д) правильно а) и в).
2. Профессиональный кандидоз наиболее часто развивается у представителей всех перечисленных групп профессий, кроме:
 - а) работников производства антибиотиков;
 - б) работников кондитерских пищевых предприятий;
 - в) работников фруктово-консервных предприятий;
 - г) зубных врачей;
 - д) лаборантов медицинских лабораторий, производящих исследования на кандидоз.
3. Пигментная ксеродерма развивается при наследовании патологического гена:
 - а) от отца;
 - б) от матери;
 - в) от одного из родителей любого пола;
 - г) от обоих родителей, являющихся гетерозиготными носителями;
 - д) не относится к менделирующим дерматозам.
4. Причиной токсического действия лекарств является все перечисленное, кроме:
 - а) передозировки;
 - б) замедления метаболизма у лиц с генетической недостаточностью ацетилтрансферазы;
 - в) функциональной недостаточности печени;
 - г) функциональной недостаточности почек;
 - д) функциональной недостаточности щитовидной железы.
5. Для профессиональной экземы характерны:
 - а) поражение кистей и предплечий;
 - б) рецидив во время отпуска;
 - в) связь с психотравмами;
 - г) регресс в условиях стационара;
 - д) правильно а) и г).
6. Облигатными раздражителями являются:
 - а) концентрированные растворы минеральных кислот и щелочей;
 - б) газообразные и парообразные вещества (сероводород и др.);
 - в) боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия;
 - г) концентрированные растворы солей тяжелых и щелочных металлов;
 - д) все перечисленные.

7. Условием развития дерматоза от воздействия фотодинамических веществ является:

- а) повреждение кожи (микротравма);
- б) наличие других заболеваний кожи;
- в) предшествующее солнечное облучение;
- г) одновременное солнечное облучение;
- д) все перечисленное.

8. Контактный неаллергический дерматит характеризуется:

- а) острым воспалением кожи на месте соприкосновения с раздражителем;
- б) острым воспалением кожи, выходящим за пределы участка, подвергавшегося воздействию раздражителя;
- в) четкими границами;
- г) нечеткими границами;
- д) правильно а) и в).

9. Профессиональные фотодерматиты характеризуются всем перечисленным, кроме:

- а) возникновения через несколько часов после однократного контакта с фотодинамическим веществом и солнечного облучения;
- б) возникновения через несколько дней после контакта с фотодинамическим веществом и одновременным солнечным облучением;
- в) жжения, светобоязни;
- г) гиперемии, отека, пузырей на коже;
- д) конъюнктивита, ринита, воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

10. Простой контактный дерматит характеризуется всем перечисленным, кроме:

- а) четких границ;
- б) локализации в местах контакта с раздражителем;
- в) волдырей;
- г) гиперемии;
- д) жжения.

11. При контактном дерматите наименее поражаются:

- а) веки;
- б) шея;
- в) половые органы;
- г) руки;
- д) ладони.

12. Периоральный дерматит (помимо периоральной зоны) может локализоваться на коже следующих участков, кроме:

- а) носогубной складки;
- б) подбородка и шеи;
- в) щек;
- г) периорбитальной области и лба, переносицы;
- д) ушных раковин и волосистой части головы.

13. Причинами возникновения профессиональных дерматозов могут быть все перечисленные ниже производственные вредности, кроме:

- а) химических;
- б) физических;
- в) инфекционных;
- г) психоэмоциональных;
- д) паразитарных.

14. Факультативные раздражители могут вызывать:

- а) эпидермозы;
- б) неаллергические контактные дерматиты;
- в) масляные фолликулиты;
- г) гиперкератозы;
- д) все перечисленное.

15. Развитие периорального дерматита связывают со всеми перечисленными причинами, кроме:

- а) косметических средств;
- б) раздражающих зубных паст, раздражающей губной помады;
- в) длительного применения кортикостероидных наружных средств;
- г) себореи;
- д) микробной сенсibilизации.

16. Масляный фолликулит объясняется:

- а) затвердением масла в фолликуле;
- б) активизацией роста бактерий под влиянием масла;
- в) фолликулярным гиперкератозом;
- г) всеми перечисленными факторами;
- д) правильно б) и в).

17. Черты сходства кольцевидной гранулемы и липоидного некробиоза включают:

- а) сходство клинической морфологии высыпаний;
- б) наличие случаев одновременного существования у одного больного липоидного некробиоза и кольцевидной гранулемы;
- в) более высокую, чем в популяции, частоту обнаружения манифестного или скрытого сахарного диабета при липоидном некробиозе и кольцевидной гранулеме;
- г) наследственную предрасположенность к сосудистой патологии кожи;
- д) все перечисленное.

18. У больных сахарным диабетом могут развиваться следующие поражения кожи, кроме:

- а) липоидного некробиоза;
- б) ксантом;
- в) кольцевидной гранулемы;
- г) диабетической дермопатии;
- д) пойкилодермии.

19. При фолликулярном дискератозе Дарье поражаются:

- а) себорейные зоны на голове, лице, верхней части туловища;
- б) ладони и подошвы;
- в) складки подмышечные, паховые, носогубные;
- г) ногти (ониходистрофия, подногтевой гиперкератоз);
- д) волосы (выпадение и полиозис).

20. Отрицательно влияют на прогноз при псориазе все перечисленные факторы, кроме:

- а) диабета;
- б) наличия фокальных инфекций и нарушений иммунитета;
- в) нарушений функций печени, эндогенной интоксикации;
- г) наличия нарушений липидного обмена;
- д) низкого веса.

21. Для стационарной стадии псориаза характерно все перечисленное, кроме:

- а) элементов, полностью покрытых серебристо-белыми чешуйками;
- б) наличия вокруг элементов «псевдоатрофического» ободка Воронова и ободка Пильнова;
- в) прекращения появления новых высыпаний;
- г) отсутствия периферического роста элементов;
- д) насыщенно-красного цвета высыпных элементов.

22. Красные угри характеризуются всем перечисленным, кроме:

- а) эритемы;
- б) пустул;
- в) локализации в зоне бабочки на лице;
- г) телеангиэктазии;
- д) комедонов, папуло-пустулезных элементов на шее.

23. Для себорейного дерматита не характерны перечисленные признаки, кроме:

- а) везикул и пузырей;
- б) лихенификации и лихеноидных полигональных папул;
- в) депигментации;
- г) шелушения жирными чешуйками в эритематосквамозных очагах;
- д) поражения локтевых и подколенных складок, ладоней.

24. Болезнь Девержи у взрослых больных имеет перечисленные признаки, кроме таких, как:

- а) дебют болезни Девержи может быть во взрослом возрасте;
- б) у больных, впервые заболевших во взрослом возрасте, обычно в семье нет идентичных больных;
- в) на пальцах имеются конусы Бенье;
- г) при стертых формах поражение может длительно ограничиваться гиперкератотическими очагами на ладонях и подошвах;
- д) резко выражены феномены Ауспитца.

25. Для регрессивной стадии псориаза характерно все перечисленное, кроме:

- а) изоморфной реакции и симптома Пильнова;
- б) развития вокруг элементов «псевдоатрофического» ободка Воронова;
- в) отсутствия периферического роста элементов;
- г) исчезновения высыпаний;
- д) побледнения окраски высыпных элементов.

26. Для склеродемы Бушке характерно все перечисленное, кроме:

- а) поражения чаще взрослых женщин;
- б) возникновения после острой инфекции или травмы;
- в) возникновения первых проявлений на лице и шее;
- г) быстрого прогрессирования;
- д) характерных поражений пальцев рук, гиперпигментации, телеангиэктазии.

27. Кожа моряков и земледельцев характеризуется:

- а) предшествующим фотодерматитом;
- б) застойной гиперемией;
- в) поражением преимущественно открытых участков кожи;

- г) является разновидностью сенильной атрофии;
д) всем перечисленным.

28. Прогрессирующая идиопатическая атрофия кожи характеризуется всем перечисленным, кроме:

- а) возникновения только в глубоком старческом возрасте;
б) начала поражения с дистальных отделов конечностей;
в) начальной гиперемии с тестоватым инфильтратом и отеком;
г) последующего побледнения с сиреневатым или перламутровым оттенком, мелкопластинчатым шелушением, морщинистостью, истончением;
д) снижения сало- и потоотделения, выпадения волос.

Ответы

1 – д. 2 – д. 3 – г. 4 – д. 5 – д. 6 – д. 7 – г. 8 – д. 9 – б. 10 – в. 11 – д. 12 – д. 13 – г. 14 – д. 15 – г. 16 – д. 17 – д. 18 – д. 19 – д. 20 – д. 21 – б. 22 – д. 23 – г. 24 – д. 25 – а. 26 – д. 27 – д. 28 – а.

ЗАДАЧИ

Задача № 1

На прием к врачу обратилась женщина 40 лет с жалобами на появление высыпаний на коже лица.

Из анамнеза. Высыпания на лице появились 2,5 года назад. Сначала они были единичными, затем их число увеличилось. Высыпания сливались между собой. После разрешения на месте высыпаний оставались рубчики. Мать и старшая сестра болеют туберкулезом.

Локальный статус. Высыпания располагаются на коже левой щеки, крыльев носа, ушных раковин. Основным элементом является бугорок размером с булавочную головку, выступающий над уровнем кожи, мягкой консистенции, красно-розового цвета. При диаскопии предметным стеклом бугорок приобретает буро-желтую окраску. При надавливании зондом последний легко проникает в ткань, вызывая кровотечение. Бугорки сливаются между собой. На левой щеке сплошной атрофический рубец по типу «папиросной бумаги».

Вопросы:

1. Ваш предположительный диагноз.
2. Какие симптомы, характерные для данного заболевания, наблюдаются у больной?

Задача № 2

На прием к дерматологу обратился больной 22 лет с жалобами на болезненные высыпания на коже груди, повышение температуры тела, недомогание.

Из анамнеза. Считает себя больным в течение нескольких дней, когда после резкого переохлаждения появились пузырьки на правой половине грудной клетки, сопровождающиеся повышением температуры тела, общей слабостью. В течение последних 3 дней приступообразно возникали новые высыпания, болезненность резко усилилась. Подобные высыпания отмечал 6 месяцев назад.

Локальный статус. Процесс носит диффузный характер, асимметричный; на правой половине грудной клетки с переходом на правую лопатку по ходу межреберных нервов на фоне отечной эритематозной кожи сгруппированные пузырьки с серозным содержимым, эрозии, серозные корочки.

Вопросы:

1. Поставьте диагноз.
2. С чем можно дифференцировать данный дерматоз?
3. Тактика ведения и лечения больного.

Ответы

Задача № 1

1. Туберкулезная волчанка.
2. Симптом Пospelова («зонда»), феномен «яблочного желе».

Задача № 2

1. Опоясывающий герпес.
2. Зостериформный красный плоский лишай, зостериформный простой герпес, герпетиформный дерматит Дюринга.



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

[http:// www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.