

ДЕРМАТОЛОГИЯ

№ 10, 2016

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

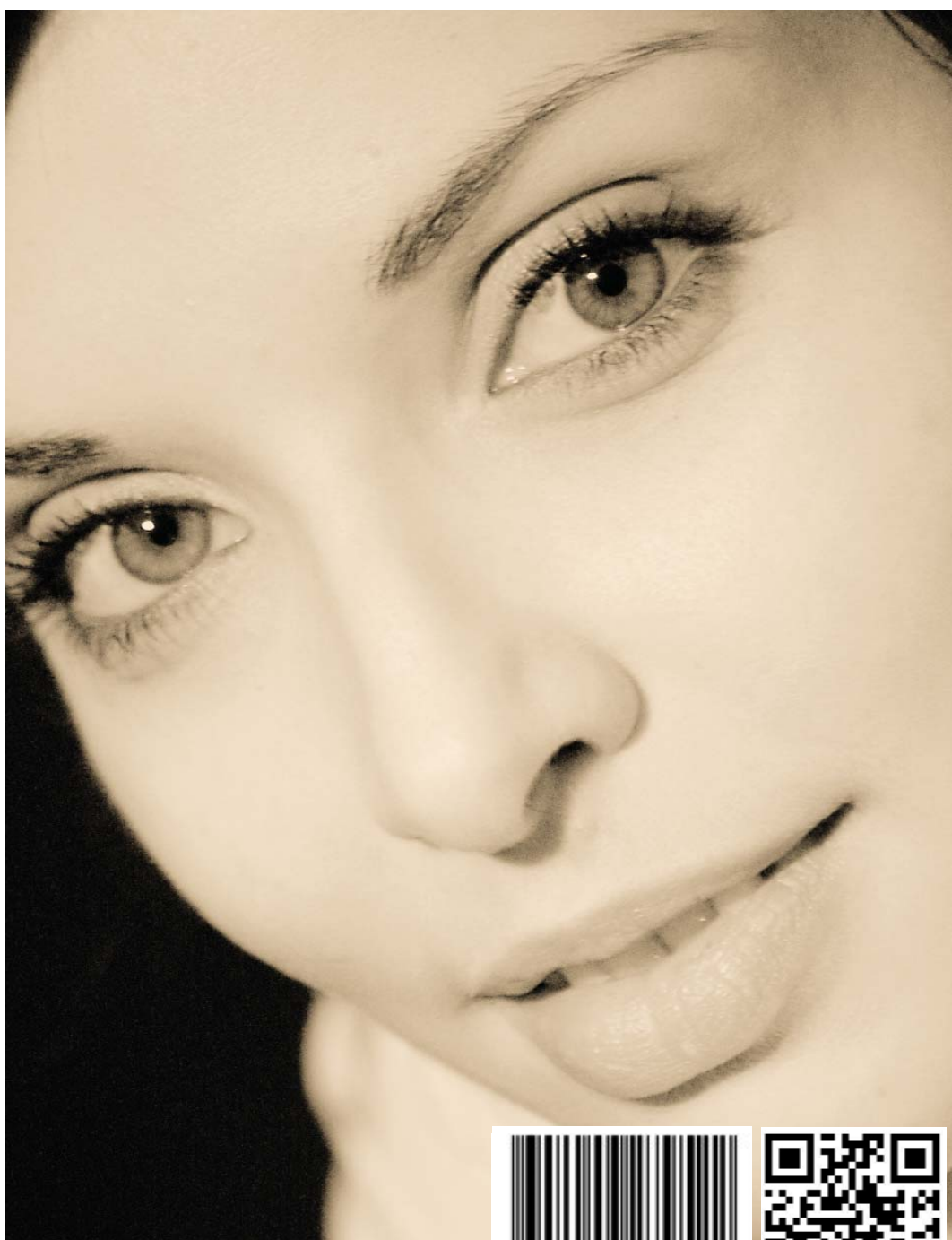
Современные подходы к лечению угревой болезни различной степени тяжести, обоснование применения системных ретиноидов, иллюстрированное результатами собственного клинического исследования

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Рекомендации по обследованию дерматологического пациента с патологией пищеварительной системы и способы подготовки слизистой ЖКТ к терапии системными кортикостероидами

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Вопросы классификации и клинической картины кератодермии паранеопластического генеза, особенности ведения пациентов. Поздняя кожная порфирия как полиэтиологическое заболевание



4 602009 279522



Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РМЖ

№ 10, 2016
105066, г. Москва,
Спартакoвская 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

исполнительный директор

А.М. Шутая

директор по развитию

Е.В. Семенова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

медицинский редактор

Е.В. Каннер

коммерческий директор

О.В. Филатова

директор по рекламе

Е.А. 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. Шинтыпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 20000 экз. Заказ № 21404

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)

Импаkт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Содержание:

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Эффективность системных ретиноидов при акне

О.Ю. Олисова

602

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Кожный зуд: современное состояние проблемы

С.И. Бобко, А.А. Цыкин

606

Принципы лечения дерматозов сочетанной этиологии

Т.А. Белоусова, М.В. Каиль-Горячкина

613

Хроническая крапивница: препарат выбора

Т.В. Таха, Д.К. Нажмутдинова

618

Современные возможности терапии онихомикозов

В.Ю. Васенова, Ю.С. Бутов

623

Розовые угри и родственные заболевания

Д.В. Григорьев

627

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Патология желудочно-кишечного тракта

у дерматологических пациентов

А.В. Новоселов, В.С. Новоселов, С.В. Лебедева

636

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

*Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе псориаза: обзор
литературы*

К. Маттоцци, М. Салви, С. Д'Эпиро, С. Жанкрисофоро,
Л. Макалузо, С. Лучи, К. Лал, С. Калвиери, А. Д. Ричетта

642

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Поздняя кожная порфирия

М.А. Уфимцева, Е.В. Канева, Н.П. Худорожкова

651

Кератодермии как паранеопластический синдром

О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, О.В. Грабовская,
Л.Р. Плиева, Е.В. Орлова, Е.Ю. Вертиева

654

*Правила оформления статей, представляемых
к публикации в РМЖ «Дерматология»*

657

Эффективность системных ретиноидов при акне

Профессор О.Ю. Олисова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся сведения об эпидемиологии, патогенезе и лечении акне, прежде всего, среднего и тяжелого течения. Тактика лечения больных вульгарными угрями определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом больного, сопутствующими заболеваниями, предшествующим лечением и его эффективностью, особенностями развития и течения рецидивов, их длительностью. В статье обсуждаются подходы к терапии различных форм акне. Основное внимание уделяется системным ретиноидам, их механизму действия, эффективности, побочным явлениям и причинам возникновения рецидивов. Одним из эффективных современных ретиноидов является Акнекутан, который по эффективности сопоставим с оригинальным препаратом, но имеет ряд преимуществ. В статье рассмотрены особенности фармакокинетики препарата изотретиноин (Акнекутан), с учетом существенной роли кишечно-печеночной рециркуляции. Созданный на базе современной технологии Lidose, Акнекутан содержит 2 дополнительных компонента, благодаря которым увеличивается растворенная фракция изотретиноина в каждой капсуле, и препарат более полно усваивается в пищеварительном тракте по сравнению с обычной формой изотретиноина. Эффективность и безопасность препарата Акнекутан подтверждена многолетним опытом собственных клинических наблюдений. В статье представлен опыт лечения Акнекутаном 46 больных акне средней и тяжелой степени. В результате терапии достигнуто клиническое излечение и показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: акне, патогенез, лечение, системные ретиноиды, Акнекутан, эффективность.

Для цитирования: Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 602–606.

The efficacy of systemic retinoids in acne

Olisova O.Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper summarizes the data on epidemiology, pathogenesis, and treatment of moderate to severe acne. Strategies of acne treatment depend on clinical type and disease severity, age and sex, comorbidities, prior therapy and its efficacy, and recurrences. The paper discusses treatment approaches to various acne types. Special attention is given to systemic retinoids, the mechanism of their action, efficacy, side-effects, and the causes of recurrences. Acnecutan is a modern systemic retinoid which efficacy is similar to that of brand name drug. However, Acnecutan has a number of advantages. Considering that intestine-liver recirculation may play a significant role, pharmacokinetics of isotretinoin/Acnecutan is described. Acnecutan which was developed on the basis of novel drug delivery system (Lidose(R)) includes two additional components which help to dissolve isotretinoin thus improving drug uptake as compared with standard isotretinoin. Long-term experience with Acnecutan and our clinical observations confirm its efficacy and safety. The paper reviews the experience with Acnecutan in 46 patients with moderate-to-severe acne. The treatment resulted in clinical recovery. High efficacy and good tolerability of Acnecutan was demonstrated.

Key words: acne, pathogenesis, treatment, systemic retinoids, Acnecutan, efficacy.

For citation: Olisova O.Yu. The efficacy of systemic retinoids in acne // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 602–606.

Акне (вульгарные угри) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым на различных этапах жизни страдают до 90–95% населения земного шара [1]. При этом частота заболевания в возрасте 12–25 лет достигает 85%.

При установлении этиологии и патогенеза акне определенную роль играют генетические и конституциональные особенности организма. Показано, что частота возникновения угрей у ребенка превышает 50%, если они присутствуют у обоих родителей [2, 3]. В результате последних исследований было установлено, что развитие акне происходит на фоне нескольких взаимосвязанных патогенетических механизмов. Наиболее значимыми из них являются: нарушение процессов кератинизации, патологический фолликулярный гиперкератоз, избыток продукции сального секрета, сопровождающегося дисбалансом липидов и размножением микроорганизмов [4–6].

В большинстве случаев акне рассматривается как конституционально детерминированное заболевание с повышенной чувствительностью себоцитов к андрогенным стимулам [7, 8]. Доказано, что интенсивность секреции кожного сала, величина и количество сальных желез, готовность к воспалительному процессу генетически обусловлены, однако генетические факторы могут играть важную роль в развитии заболевания сальных желез только в том случае, когда на генетическую предрасположенность наслаивается воздействие других факторов окружающей среды.

Появление высыпаний при тяжелом течении акне может привести впоследствии к выраженным косметическим дефектам, наличие которых отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние больных, снижает самооценку, вызывает депрессивные расстройства, приводит к социальной дезадаптации. Даже при легкой и средней степени тяжести вульгарных угрей у ряда пациентов отмечается психологичес-

кий дискомфорт, наблюдаются повышенная ситуативная и личностная тревожность, различные виды нозогенных депрессий, чаще всего регистрирующиеся у женщин. 90% больных, страдающих акне, испытывают эстетический дискомфорт, 62% – имеют трудности в общении с другими людьми, 45% – отмечают сложности в работе или учебе [9].

Несмотря на известный во многом механизм развития вульгарных угрей, лечение по-прежнему представляет определенные сложности. Тактика лечения больных вульгарными угрями определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом больного, сопутствующими заболеваниями, предшествующим лечением и его эффективностью, особенностями развития и течения рецидивов, их длительностью. При легком течении вульгарных угрей, как правило, назначается только наружная терапия и правильный уход за кожей, а при среднем и тяжелом течении – системная терапия, которая включает три основные группы препаратов (антибиотики, синтетические ретиноиды, гормональные препараты). Пероральные антибиотики назначают для подавления микробной колонизации. Антибиотики группы тетрациклинов, включающие доксициклин, тетрациклин, миноциклин, являются основными в схемах лечения акне, однако тетрациклин в настоящее время практически не применяется. В последнее время проблема развития резистентности к антибиотикам в результате длительного приема приобрела чрезвычайно актуальный характер. Чаще всего наблюдается устойчивость к эритромицину и клиндамицину. В прошлые годы развитие резистентных штаммов *Propionibacterium acnes* встречалось очень редко, тем не менее в настоящее время результаты многих исследований показывают, что более чем у 60% пациентов, получавших антибиотики курсом более 1 мес., развивается резистентность к эритромицину, причем вероятность развития резистентности к пероральному приему антибиотика так же велика, как и к наружному, в связи с чем не рекомендовано назначать антибиотики в виде монотерапии.

Согласно Европейским рекомендациям в лечении вульгарных угрей средней и тяжелой степени целесообразно сочетать пероральный прием антибиотиков с наружными средствами, содержащими ретиноиды или бензоила пероксид, у женщин возможно их сочетание с гормональной терапией.

Женщинам с гормональными нарушениями, рецидивирующими, устойчивыми к наружной терапии вульгарными угрями рекомендуется лечение половыми гормонами. Прием пероральных гормонов уменьшает секрецию кожного сала, ингибирует эффекты андрогенов в сальных железах. В целях лечения угревой болезни в основном используются три группы гормонов: эстрогены, которые подавляют овариальные андрогены; глюкокортикоиды, которые ингибируют надпочечниковые андрогены, и пероральные антиандрогены, которые действуют прежде всего на периферическом уровне. Эстрогены в небольших дозировках (35–50 мкг), применяемые в качестве пероральных противозачаточных средств, способны значительно снижать секрецию кожного сала. Лечение антиандрогенами проводится после консультации гинеколога-эндокринолога, при этом могут потребоваться оценка гормонального профиля крови (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин и дегидроэпиандростерон-сульфат), УЗИ органов малого таза и надпочечников, рентгенография или томография черепа.

Наиболее эффективными в терапии акне по-прежнему остаются системные ретиноиды, в частности изотретиноин.

Препарат показан пациентам с узловато-кистозными угрями и с часто рецидивирующими воспалительными высыпаниями, у которых лечение антибиотиками было неэффективным, а также у больных с тенденцией к образованию рубцов; и спектр показаний для назначения изотретиноина расширяется. Изотретиноин, являясь комедонолитиком, действует на патологическую фолликулярную кератинизацию и уменьшает функцию сальных желез, обладает прямым антихемотаксическим и противовоспалительным эффектом. Несмотря на то, что изотретиноин не обладает прямым антибактериальным эффектом, он способен влиять на процесс хемотаксиса и фагоцитоза и таким образом уменьшать численность пропионбактерий [10].

Уже через 2 нед. после начала лечения изотретиноином отмечается уменьшение продукции кожного сала. Как следствие, рост микроорганизмов и провоспалительных медиаторов резко снижается, поэтому сегодня изотретиноин является единственным препаратом, который воздействует на большинство звеньев патогенеза акне. Это происходит благодаря молекулярным механизмам действия изотретиноина, который, взаимодействуя с ядерными рецепторами, уменьшает дифференцировку клеток сальных желез, что способствует выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов. Известно, что изотретиноин в дозе 0,5–1,0 мг/кг в день значительно сокращает выделение кожного сала (на 80%) уже в течение 6 нед. после начала лечения.

Препарат назначается на длительный срок – от 4 мес. до 1 года, в дозах от 0,1 мг/кг до 1 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести заболевания. Обязательным условием является прием препарата во время еды. К сожалению, из-за страха развития побочных эффектов на фоне приема изотретиноина врачи не всегда своевременно назначают препарат. Обычно препарат вызывает опасения у врачей, у которых отсутствует опыт его применения. Бытует мнение, что после окончания лечения нельзя беременеть в течение 2-х лет, при этом изотретиноину ошибочно приписывается свойство других ретиноидов (этретината и ацитретина), имеющих в отличие от изотретиноина продолжительный период полувыведения. Вместе с тем период полувыведения изотретиноина составляет всего 19 ч, однако необходимо предохранение от беременности на весь период терапии и 1 мес. после ее окончания. Побочные явления действительно могут сопровождать курс лечения, но в большинстве случаев речь идет о хейлите и сухости кожных покровов. Другие побочные эффекты, такие как транзиторное изменение трансаминаз, головная боль, миалгии, ухудшение ночного зрения, описанные в инструкции по применению препарата, встречаются значительно реже и, как правило, не требуют прекращения лечения. С целью минимизации рисков развития побочных эффектов со стороны печени и поджелудочной железы при лечении изотретиноином производителями рекомендован постоянный мониторинг биохимических показателей крови (печеночные ферменты, холестерин и уровень триглицеридов): через 3–4 нед. после начала лечения, а затем 1 раз в 1–2 мес., при показаниях – чаще. Важно помнить, что рекомендована монотерапия изотретиноином. Одновременное применение с тетрациклинами должно быть исключено во избежание увеличения внутричерепного давления.

Для лечения тяжелых форм акне на протяжении последних лет с успехом применяется препарат Акнекутан (производится по запатентованной в Бельгии технологии Lidose), действующим веществом которого является изотретиноин.

Как известно, изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям и усваивается в пищеварительном тракте не полностью. Технология Lidose заключается в добавлении 2-х дополнительных компонентов в состав каждой капсулы препарата Акнекутан (Гелюцир и Спан), благодаря которым увеличивается растворенная фракция изотретиноина в каждой капсуле, и препарат более полно усваивается в пищеварительном тракте по сравнению с обычной формой изотретиноина. Биодоступность увеличивается на 20% по сравнению с обычной формой изотретиноина, что и позволяет уменьшить количество изотретиноина в каждой капсуле на 20% с сохранением терапевтической эффективности препарата.

Акнекутан выпускается в капсулах по 8 и 16 мг, которые биоэквивалентны капсулам по 10 и 20 мг с обычным изотретиноином. При этом из 16 мг Акнекутана в кровь поступает 12 мг изотретиноина, так же, как и из 20 мг обычной формы препарата, а количество неактивного изотретиноина сокращается в 2 раза (4 мг в Акнекутане и 8 мг в препаратах обычной формы изотретиноина). Это, в свою очередь, уменьшает вероятность развития побочных эффектов и улучшает переносимость препарата.

Еще одним важным моментом является то, что биодоступность Акнекутана зависит от приема пищи гораздо меньше по сравнению с обычной формой изотретиноина. При приеме без пищи Акнекутан усваивается на 70%, в то время как обычная форма изотретиноина только на 38%. Таким образом, применение Акнекутана позволяет на 20% снизить количество поступающего в организм изотретиноина без ущерба для терапевтической эффективности препарата. Кроме того, случайные приемы препарата без пищи не приведут к снижению курсовой дозы изотретиноина. Рекомендуемая суточная доза Акнекутана составляет 0,4–0,8 мг/кг, а курсовая доза – 100–120 мг/кг массы тела.

В связи с вышеизложенным хотим поделиться опытом применения Акнекутана у больных акне. Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. А.В. Рахманова находились 46 больных: 25 (54,3%) мужчин и 21 (45,7%) женщина в возрасте от 15 до 38 лет с давностью заболевания от 2 до 23 лет. У 30 (65,3%) больных отмечалась средняя степень тяжести и у 16 (34,7%) – тяжелая. Степень тяжести заболевания определяли с помощью дерматологического индекса акне (ДИА) (Н.Г. Кочергин, Д.В. Игнатьев, 2004) путем подсчета количества образова-

ний на коже – папул, пустул и узлов [11]. У больных со средней степенью тяжести значение ДИА соответствовало $7,59 \pm 1,12$ балла, а с тяжелой степенью – $11,32 \pm 1,43$ балла.

Анамнестически установили, что пациенты в прошлом лечились различными методами с многократными курсами, включающими системные антибиотики, метронидазол, антиандрогены, наружные средства, чистки, пилинги и др., однако лечение давало лишь временный клинический эффект.

Лечение Акнекутаном проводили после обследования (клинический и биохимический анализ крови), из расчета 0,4–0,8 мг/кг в сутки во время еды. Для нивелирования явлений ксероза и хейлита все пациенты применяли увлажняющий крем для сухой и чувствительной кожи 2–3 раза в день и увлажняющие губные помады. При достижении выраженного улучшения клинической картины суточная доза Акнекутана постепенно снижалась, и при наборе кумулятивной дозы от 100 до 120 мг/кг ($114,5 \pm 4,4$ мг/кг) лечение прекращали.

В результате проведенной терапии отмечалась 100% редукция ДИА у больных акне средней степени тяжести, т. е. была достигнута клиническая ремиссия. При тяжелой степени редукция ДИА составила 94%, что соответствовало почти полной клинической ремиссии (рис. 1, 2).

В процессе терапии пациенты отмечали сухость губ (46 больных – 100%) и лица (34 больных – 74%) в той или иной степени выраженности, особенно в первые месяцы терапии. Если сухость лица у большинства больных купировалась применением увлажняющего крема для сухой и чувствительной кожи, то хейлит, несмотря на использование увлажняющих губных помад, сопутствовал всему курсу терапии Акнекутаном, однако ни один пациент не изъявил желания прекратить лечение, видя впечатляющий клинический эффект от Акнекутана. Одна пациентка на 5-м месяце приема Акнекутана предъявила жалобы на артралгии, которые полностью разрешились в течение 3 нед. после лечения нестероидными противовоспалительными препаратами. При ежемесячном контроле биохимических показателей крови у 22 (48%) больных отмечались незначительные изменения (менее 20%) показателей триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности и коэффициента атерогенности, которые полностью приходили в норму после окончания лечения. Перечисленные побочные явления не требовали отмены препарата. При опросе все пациенты сообщили, что лечение переносили хорошо.



Рис. 1. Больная Н. до лечения. Вульгарные угри, тяжелая степень



Рис. 2. Та же больная после 10 мес. лечения Акнекутаном. Клиническое излечение

Акнекутан®

ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов*



ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина**
- Сокращение суточной и курсовой доз**
- Снижение зависимости от приема с пищей***

Реклама

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.,
Адрес: 119330, Москва, Ломоносовский проспект 38, оф.3, 30
Тел.: +7 (495) 970-18-82 www.jgl.ru

www.jadran.ru



* Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1: 1–29.

** Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.

*** Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.

Таким образом, наш многолетний опыт показал, что Акнекутан является высокоэффективным препаратом для лечения средней и тяжелой степени акне, его эффективность соответствует оригинальному препарату изотретиноина, но при этом Акнекутан имеет преимущество по переносимости лечения перед препаратами обычных форм изотретиноина [12], а также более удобен для пациентов с точки зрения меньшей зависимости приема препарата от пищи.

Как правило, системная терапия изотретиноином приводит к выздоровлению или значительному улучшению состояния кожи пациентов с акне, а также обеспечивает длительную ремиссию заболевания. Однако в ряде случаев (10–25%) может потребоваться повторный курс терапии, проведение которого возможно не ранее чем через 8 нед. после окончания предыдущего курса лечения. Рецидив может быть связан с отсутствием коррекции сопутствующих заболеваний, играющих важную роль в патогенезе акне. Поэтому перед началом лечения важно исключить такие состояния, как поликистоз яичников, заболевания щитовидной железы, нарушения толерантности к углеводам, врожденную гиперплазию коры надпочечников. Кроме того, преждевременное прекращение лечения Акнекутаном без достижения кумулятивной дозы 100–120 мг/кг также может способствовать развитию рецидивов.

Литература

1. Юцковская Я.А., Мельникова Е.В., Метляева Н.Б. Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 3. С. 48–49 [Juckovskaja Ja.A., Mel'nikova E.V., Metljaeva N.B. Ocenka sostojanija psihoemocional'noj sfery u bol'nyh akne // Vestnik dermatologii i venerologii. 2005. № 3. S. 48–49 (in Russian)].

2. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Мед. книга, Н. Новгород: изд-во НГМА. 2005. 160 с. [Adaskevich V.P. Akne vul'garnye i rozovye. M.: Med. kniga, N. Novgorod: izd-vo NGMA. 2005. 160 s. (in Russian)].

3. Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Жучков С.А. и др. Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази // Рос. журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 2. С. 61–67 [Belousova T.A., Al'banova V.I., Zhuchkov S.A. i dr. Gistostrukturnye projavlenija dermatotropnoj aktivnosti retinoevoj mazi // Ros. zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2005. № 2. S. 61–67 (in Russian)].

4. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium medicum. 2002. Т. 4. № 5. С. 35–37 [Masjukova S.A., Ahtjamov S.N. Akne: problema i reshenie // Concilium medicum. 2002. T. 4. № 5. S. 35–37 (in Russian)].

5. Олисова О.Ю., Галлиулина Н.Н. Угревая болезнь // Натуральная фармакология и косметология. 2004. № 1. С. 5–11 [Olisova O.Ju., Galliulina N.N. Ugrevaja bolez' // Natural'naja farmakologija i kosmetologija. 2004. № 1. S. 5–11 (in Russian)].

6. Plewig G., Kligman A.M. Acne and Rosacea. Springer. 2000.

7. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 4. С. 8–11 [Dashkova N.A., Logachev M.F. Akne: priroda vznikovenija i razvitija, voprosy sistematizacii i sovremennye orientiry v vybere terapii // Vestnik dermatologii i venerologii. 2006. № 4. S. 8–11 (in Russian)].

8. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Скинорен гель в терапии и профилактике акне // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 4. С. 40–43 [Perlamutrov Ju.N., Ol'hovskaja K.B. Skinoren gel' v terapii i profilaktike akne // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2007. № 4. S. 40–43 (in Russian)].

9. Аравийская Е.П. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 12–15 [Aravjiskaja E.P. Sovremennij vzgljad na lechenie akne: sostojanie problemy i novye vozmozhnosti // Lechashhij vrach. 2003. № 4. S. 12–15 (in Russian)].

10. Amichai B., Grunwald M.H. Isotretinoin in dermatology // J. Dermatol. Treat. 2000. Vol. 11. P. 219–240.

11. Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатьев Д. Дерматологический индекс акне. Эстетическая медицина. 2004. Т. 3. № 1. С. 62–65 [Kochergin N.A., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignat'ev D. Dermatologic index acne. Esteticheskaya meditsina. 2004. T. 3. № 1. S. 62–65 (in Russian)].

12. Халдин А.А., Мареева Е.Б., Скворцова А.И. Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3. С. 34–37 [Haldin A.A., Mareeva E.B., Skvorcova A.I. Patogeneticheskie podhody k terapii vul'garnyh ugrev // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012. № 3. S. 34–37 (in Russian)].

Кожный зуд: современное состояние проблемы

К.М.Н. С.И. Бобко, к.м.н. А.А. Цыкин

ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, классификации, клинической картине, дифференциальной диагностике и подходах к терапии зуда с позиций доказательной медицины, а также приведены собственные клинические наблюдения. Зуд – один из наиболее частых симптомов в дерматовенерологии. Наряду с болью зуд существенно снижает качество жизни больных. У части больных отмечается хронификация (более 6 нед.) и амплификация зуда. Частота хронического зуда в общей популяции составляет, по разным данным, от 8,4 до 13,9%. Зуд является симптомом не только кожных, но и системных заболеваний внутренних органов (почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет), невропатологии и психопатологии, паранеоплазии, что обуславливает необходимость тщательной диагностики и вызывает сложности в терапии. В рекомендации по лечению хронического зуда включены антигистаминные препараты, ингибиторы тучных клеток, системные глюкокортикостероиды, агонисты опиоидных рецепторов, габапентин, антидепрессанты, антагонисты серотониновых рецепторов, циклоспорин А. К местным средствам относят локальные анестетики, топические глюкокортикостероиды, капсаицин, антагонисты каннабиноидных рецепторов, такролимус и пимекролимус, цинк, ментол и камфору, ингибиторы тучных клеток.

Ключевые слова: зуд, нейрогенное воспаление, блокаторы гистамина, аллергодерматозы.

Для цитирования: Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 606–612.

Itchy skin: the current state-of-the-art
Bobko S.I., Tsykin A.A.

Moscow Scientific Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Russia

ABSTRACT

The paper summarizes the latest evidence-based data on epidemiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations, differential diagnosis, and treatment approaches to itching as well as own clinical observations. Itching is one of the most common symptoms in dermatology. Pain and itching significantly reduce patients' quality of life. In some patients, itching amplifies and becomes chronic (over 6 weeks). The rate of chronic itching in total population varies between 8.4% and 13.9%. Itching is considered as a sign of skin disorders as well as systemic internal diseases (i.e., renal or liver failure, diabetes), neuropathology, psychopathology, and paraneoplasia. This requires accurate pathology diagnosis and results in treatment challenges. Recommendations for the management of itching include Antihistamines, mast cell stabilizers, systemic corticosteroids, opioid agonists, gabapentin, antidepressants, serotonin antagonists, and cyclosporine A. Topical antipruritic drugs include local anesthetics, topical corticosteroids, capsaicin, cannabinoid antagonists, tacrolimus and pimecrolimus, zinc, menthol and camphor, mast cell stabilizers.

Key words: itching, neurogenic inflammation, antihistamines, allergic dermatoses.

For citation: Bobko S.I., Tsykin A.A. Itchy skin: the current state-of-the-art // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 606–612.

Введение

Актуальность феномена зуда определяется его высокой распространенностью и связанными с ним социально-экономическими потерями. В настоящее время не до конца изучены механизмы патогенеза зуда, имеются трудности при диагностике. Кроме того, ограничено количество терапевтических и профилактических средств, эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях. Первое определение зуда как неприятного ощущения, сопровождающегося стремлением расчесывать кожу, было предложено S. Hafeffreffer в 1660 г. В настоящее время трактовка зуда приобрела дополнительные особенности.

Эпидемиология зуда

Зуд – один из наиболее частых субъективных симптомов в дерматологии, уступающих по распространенности только жалобам на косметические дефекты. По данным ряда авторов, распространенность зуда в общей популяции на момент обследования составляет от 8,8 до 13,9% [1–3]. Согласно клинко-эпидемиологическим данным N. Alexander [4], 35% амбулаторных пациентов кожной клиники страдают от зуда, обусловленного такими дерматологическими заболеваниями, как узловатая почесуха, красный плоский лишай, атопический дерматит, экзема, ксероз и др. При псориазе до 87% пациентов предъявляют жалобы на зуд [5, 6], а пациенты с атопическим дерматитом и крапивницей – в 100% случаев [7]. В других исследованиях распространенность зуда при атопическом дерматите варьировала от 81 до 87%, при псориазе – от 41 до 96% [8–10].

Зуд в течение 6 нед. и более, согласно заключению Международного форума по исследованию кожного зуда (International Forum for Study of Itch – IFSI), относят к хроническому. Зуд может возникать при различных нозологиях, представляя значительные трудности для диагностики и лечения, и существенно влиять на качество жизни больных (табл. 1).

Частота хронического зуда в общей популяции варьирует от 8,4%, по данным когортного исследования среди 40 000 взрослых людей в Норвегии [11], до 13,9% в небольшом пилотном исследовании в Германии с участием 200 взрослых людей [12], по другим сведениям, до 18,7% [13], 20–30% [1]. По данным B. Yalcin и E. Tramer [14], в 11,5% зуд был причиной госпитализаций у пожилых больных. В исследовании R.A. Norman [15] зуд присутствовал в 2/3 наблюдений у пожилых больных, по данным H. Van Os-Medendorp [10] – у 29% пациентов старше 50 лет. При исследовании больных дерматологической амбулатории зуд наблюдался в 60% случаев [16].

У части больных отмечается хронификация и амплификация зуда на фоне стресса. Хронический зуд нередко об-

наруживает коморбидные связи с депрессией, тревогой, обсессивно-компульсивными расстройствами [17–19].

Классификация зуда

Зуд выполняет жизненно важную защитную функцию в организме наряду с болью, являясь сигналом для эффективного устранения повреждающих веществ с кожи. В норме зуд – компонент защитного рефлекса, направленного на удаление попавших на поверхность или в глубину кожи потенциально опасных раздражающих субстанций/объектов. В условиях же патологического процесса зуд может выступать в роли: 1) симптома заболевания, становясь частью клинической картины при той или иной нозологии; 2) симптомокомплекса – синдрома, наблюдающегося при различных нозологиях; 3) моносимптома, фактически соответствующего самостоятельному дерматологическому диагнозу «кожный зуд» – L.29 в МКБ-10. В третьем случае зуд представляет собой наиболее сложную в диагностическом и терапевтическом плане проблему, поскольку предполагается, что все возможные объективные дерматологические и соматические/неврологические причины его возникновения исключены. По данным J. Rechenberger (1976), зуд могут провоцировать не только механические, электрические или химические раздражители, но также и эмоциональные стимулы.

В современных исследованиях принята классификация зуда в зависимости от механизмов возникновения: пруригенный зуд [30] (при кожных заболеваниях – атопическом дерматите, псориазе и др.), системный (при патологии внутренних органов – первичном билиарном циррозе, хронической почечной недостаточности, болезни Ходжкина и др.), неврологический/нейропатический (при компрессии, травме нервных стволов), психогенный [31], функциональный [32], идиопатический [33, 34], соматоформный [35] (при психических расстройствах) и многофакторный (при сочетании двух и более вышеперечисленных причин) [30, 36, 37]. Кроме того, существуют и другие классификации зуда (табл. 2).

Патогенез зуда

Механизмы патогенеза зуда в настоящее время недостаточно изучены. На современном этапе развития науки имеются данные о существовании центральных нейронных путей, не связанных с ноцицептивными анализаторами, а также рецепторов, специфических для зуда [38, 39] и медиаторов, опосредующих восприятие зуда. При исследовании кожи пациентов с атопическим дерматитом отмечено повышение нейрогенного фактора роста [40]. Кроме того, в настоящее время активно обсуждается роль интерлейкина-31 и его увеличение у пациентов с атопическим дерматитом, которые часто предъявляют жало-

бы на зуд [41, 42]. Использование антител к интерлейкину-31 на модели атопического дерматита у мышей значительно снижало уровень зуда [43]. В настоящее время в патогенезе зуда активно обсуждается роль таких медиаторов, как вазоактивный интестинальный пептид (VIP), субстанция Р и эндотелин-1.

В качестве одной из причин хронического зуда в настоящее время предполагается дисбаланс системы мю- (μ) и каппа- (κ) опиоидных рецепторов в коже или в центральной нервной системе. В исследованиях продемонстрирован положительный эффект системных агонистов каппа-опиоидных рецепторов в лечении узловатой чесотки, паранеопластического, уремического и холестатического зуда [44, 45].

В головном мозге чувствительные, моторные и аффективные участки активируются в то же самое время, когда возникает зуд [46].

Следовательно, определение зуда можно сформулировать так: чувство, которое сопровождается контралатеральной активацией передней коры головного мозга и преимущественно односторонней активацией дополнительных моторных областей и нижней теменной доли и которое вызывает расчесывание соответствующих участков кожи [47] – отражая тот факт, что «чесется не кожа, а зуд возникает в головном мозге» (рис. 1) [48].

Таблица 1. Зуд при различных нозологиях (69)

Нозология	Распространенность
Атопический дерматит	100%
Чесотка	100%
Крапивница	97%
Псориаз	80%
Анорексия	58%
Истинная полицитемия	48%
Лимфома Ходжкина	30%
Хроническая почечная недостаточность (среди пациентов на гемодиализе)	25–85%
Хроническая печеночная недостаточность	20–25%
Диабет	11%
Гепатит С	4%

Таблица 2. Клиническая классификация зуда (70)

Клинические разновидности зуда	Краткая характеристика
1. Пруритозный зуд	Возникает при воспалении, повреждении или сухости кожи (зуд при чесотке, крапивнице, флеботодермии)
2. Невропатический зуд	Наблюдается при повреждении нервной системы и часто сочетается с расстройствами чувствительности (например, при рассеянном склерозе, опухолях головного мозга, постгерпетической невропатии)
3. Нейрогенный зуд	Зуд, возникающий без признаков повреждения кожи и структур нервной системы (например, зуд при холестазах)
4. Психогенный зуд	Длительный, не связанный с какими-либо кожными заболеваниями. В основе такого зуда лежит, как правило, психосоматическое расстройство

Участие головного мозга в патогенезе зуда очевидно, если исходить из того, что психологический компонент может присутствовать в каждом случае зуда и что возможен специфический психогенный зуд, т.е. зуд может быть психогенно индуцированным. Опиоиды и другие нейротрансмиттеры, такие как ацетилхолин, вовлечены в этот феномен (табл. 3).

Пациенты с функциональным зудом или зудом другого происхождения постоянно расчесывают кожу, вызывая гиперплазию и появление зуда большей интенсивности. Расчесы временно подавляют ощущения зуда; затем происходит периферическая и центральная сенситизация [44]. Высвобождение воспалительных медиаторов при расчесах повышает чувствительность рецепторов зуда (периферическая сенситизация), тогда как хроническое кожное воспаление способствует процессу возникновения в спинном и головном мозге сигналов о появлении зуда, что приводит соответственно к ощущению зуда кожи (центральная сенситизация) [30].

На молекулярном уровне широко исследована двусторонняя связь между центральной нервной системой и периферическим пруритогенным процессом, обусловленная стрессом [49]. Например, кожные нейропептиды содержатся в миелинизированных А-волокнах и небольших немиелинизированных С-волокнах, включая чувствительные и автономные волокна. Кожа иннервирована не только первичными афферентными сенсорными нервами, но и постганглиозными холинергическими, и парасимпатическими, и адренергическими, и холинергическими симпатическими нервами. Последние служат не только для проведения стимулов от кожи к ЦНС, но и участвуют в эфферентной «нейросекреции». Таким образом, эмоциональный стресс обусловленный выброс нейропептидов может быть пруритогенным и действовать на иммунную систему посредством гуморальных факторов, таких как цитокины и антитела, что регулирует нейроэндокринную функцию. Нейропептиды также оказывают свои многочисленные эффекты на центральные регуляторные центры, которые попеременно регулируют автономный и поведенческий ответы.

В этой связи стоит упомянуть о порочном круге, или цикле «зуд – расчесы – зуд». Повреждение кожного барьера и следующее за ним воспаление приводят к развитию зуда. В коже воспалительные клетки активируют сенсорные нервы, тучные клетки, фибробласты, макрофаги (все они экспрессируют каппа-опиоидные рецепторы). Эти клетки высвобождают медиаторы зуда, которые в дальнейшем усиливают воспаление. Наряду с активацией сенсорных волокон происходит передача сигнала зуда в головной мозг; нервы высвобождают нейропептиды, усиливающие воспаление (так называемое нейрогенное воспаление). Сигнал зуда передается в головной мозг, вызывая чесательный рефлекс. Расчесы приводят к повреждению кожного барьера (эксориациям), которые еще более усиливают воспаление. Т-лимфоциты и эозинофилы мигрируют в кожу, высвобождая медиаторы-пруритогены. В конечном итоге происходят сенситизация чувствительных нервных волокон и снижение порога активации. Факторы роста, высвобождающиеся эозинофилами, приводят к пролиферации нервных волокон. Эти изменения повышают чувствительность кожи, которая становится еще более уязвимой по отношению к эндо- и экзогенным факторам. Такой цикл сложно прервать. Цикл «зуд – расчесы –

зуд» приводит к нарушениям сна, концентрации внимания и процессов восприятия, препятствует трудовой активности [30] (табл. 3–5).

В отношении психопатологии предполагалась, что депрессивное клиническое состояние, которое, как было показано, связано с повышенным уровнем кортикотропин-рилизинг-гормона, усиливает (амплифицирует) восприятие зуда вследствие увеличения центрального неврогенного эндогенного уровня опиоидов [19]. Этой теории отводится главное место в последнем исследовании психонейроиммунологических связей. Например, острый стресс обездвигивания инициирует дегрануляцию тучных клеток через кортикотропин-рилизинг-фактор, нейротензин и субстанцию Р у крыс [50]. Таким образом, при стрессе и депрессии может участвовать общий медиатор зуда, в частности кортикотропин-рилизинг-фактор.

Терапия зуда

В диагностических и терапевтических рекомендациях по хроническому зуду немецкого дерматологического общества, опубликованных в 2006 г. [51], выделяют следующие средства для уменьшения интенсивности зуда: антигистаминные препараты, ингибиторы тучных клеток, системные глюкокортикостероиды, агонисты опиоидных рецепторов, габапентин, антидепрессанты, антагонисты серотониновых рецепторов, циклоспорин А. К местным средствам относят локальные анестетики, топические глюкокортикостероиды, капсаицин, антагонисты каннабиоидных рецепторов, такролимус и пимекролимус, ацетилсалициловую кислоту, доксепин, цинк, ментол и камфору, ингибиторы тучных клеток.

К настоящему времени опубликован ряд работ, посвященных изучению современных экспериментальных средств, обладающих центральным противозудным эффектом (антагонисты и селективные агонисты каппа-опио-

идных рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)) [52–55] и местным противозудным действием (агонисты ванилоидных, каннабиоидных рецепторов, ингибиторы протеазы и антагонисты протеиназоактивирующих рецепторов) [56, 57]. В частности, пальмитоилэтаноламин является селективным агонистом каннабиоидных рецепторов 2-го типа и доступен в форме некоторых препаратов, которые используются при лечении атопического дерматита, зуда неясного генеза и пруриго. По данным исследований S. Ständer et. al. [58, 59], наблюдалась редукция зуда до 60% согласно визуально-аналоговой шкале. Однако полного купирования зуда не удалось достичь.

В то же время имеются сообщения о регрессе психогенного зуда через 2 нед. на фоне приема антидепрессантов из группы СИОЗС, в частности пароксетина в дозе 20 мг [60].

По данным литературы, применение селективных агонистов опиоидных рецепторов или СИОЗС позволяет добиться значительной (более 50%) редукции зуда лишь у 32–55% и полного избавления от него приблизительно у

Таблица 3. Медиаторы, участвующие в возникновении кожного зуда

Медиатор	Стимуляция зуда	Механизм
Гистамин	+	Прямое влияние на ноцицепторы. Нейрогенное воспаление
Нейротрансмиттеры: ацетилхолин	+	До конца не известен
Нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин-ген-регулирующий пептид, вазоактивный интестинальный пептид	+	Активация тучных клеток
Нейротрофины: нейрогенный фактор роста, нейротрофин-4	+	Активация тучных клеток, пролиферация чувствительных нервов
Опиоиды	+/-	Центральная и периферическая модуляция зуда через специфические рецепторы
Эндоканнабиоиды	-	Периферическое уменьшение зуда
Цитокины: интерлейкин-2 и 31	+	Предположительно, прямая активация нейрорецептора
Протеазы	+	Связывание с рецептором, активирующим протеазы
Простагландины	+/-	Модуляция активации тучных клеток
Лейкотриен В	+	Прямая стимуляция зуда
Гастрин-рилизинг пептид	-	Связывание со специфическим рецептором
Нейрокинин А и В	-	Связывание со специфическим рецептором

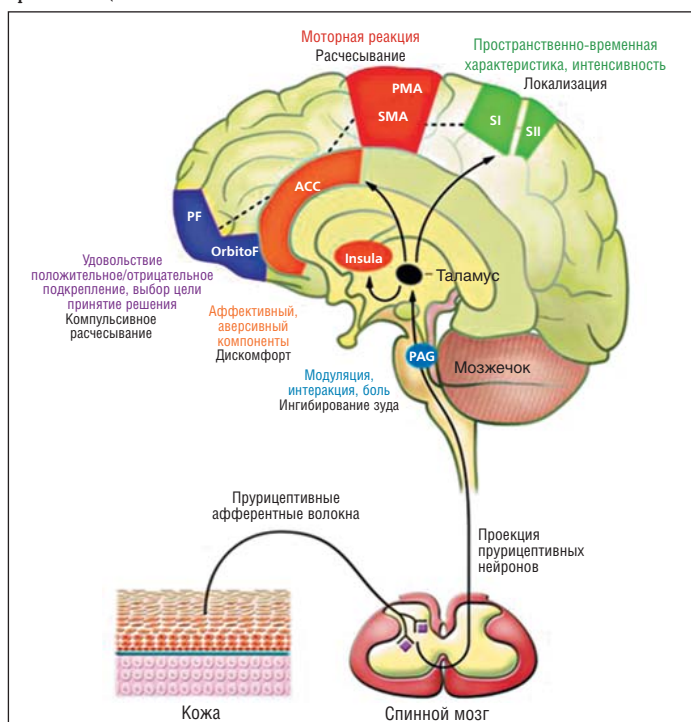


Рис. 1. Схематическое изображение проводящих путей зуда (48)

20% больных [55]. В исследовании была показана незначительная разница в эффективности лечения хронического зуда антидепрессантами группы СИОЗС (пароксетин, флувоксамин) в 2-х группах больных независимо от наличия психической патологии. В 1-ю группу вошли больные, не имеющие психических расстройств (n=37), во 2-ю группу – пациенты с разнообразной психической патологией (n=35): депрессивными расстройствами, расстройствами адаптации, тревожными, невротическими, соматоформными и диссоциативными расстройствами. В группе больных с психическими расстройствами эффект от лечения в виде регресса зуда отмечался в 71,4% случаев, в группе больных без психических расстройств – в 64,9%. Различия не были статистически достоверными, статистически значимого различия между лечебными эффектами от флувоксамина и пароксетина в группах лечения не обнаружено (p=0,206). Средняя продолжительность лечения пароксетином составляла 26,3 нед., а флувоксамином – 21,5 нед. [55].

Капсаицин, острый компонент красного перца, рассматривается в качестве эффективного средства лечения при разнообразных состояниях, сопровождающихся зудом: вследствие активации афферентных С-волокон и последующего уменьшения нейропептидов (таких, как субстанция Р) снижается порог стимуляции зуда [61] – это было продемонстрировано относительно *notalgia paresthetica* [62, 63] брахиорадиального зуда [64, 65] и узловатого пруриго [66]. Крем с местными анестетиками (лидокаин, прилокаин) может играть вспомогательную роль вместе с другими местными средствами в терапии зуда. G. Yosipovitch [67] продемонстрировал, что предваритель-

ное использование мази с местными анестетиками (лидокаин, прилокаин) значительно снижает побочные эффекты капсаицина, такие как жжение и гипералгия.

Многие неспецифические терапевтические средства применяются дополнительно к специфическим методам лечения. Во всех случаях появления зуда нельзя игнорировать фундаментальной значимости поддерживающего ухода в виде холодных компрессов с обильным увлажнением (местная увлажняющая терапия с мочевиной). Такая поддерживающая терапия смягчает, обеспечивает гидратацию, облегчает обработку корочек и снижает ксероз, что способствует уменьшению зуда. Средства с ментолом также полезны для купирования зуда. Если имеется вторичная бактериальная инфекция, необходимо дополнительное лечение препаратами с антибактериальным действием. Рекомендуются окклюзионные повязки, способствующие уменьшению экскориаций. Зудящие высыпания, например при пруриго вследствие хронического зуда, можно удалять с помощью лазера, криотерапии, инъекций триамцинолона местно в область высыпаний. К средствам, играющим важную роль в лечении зуда, относят фототерапию, ультрафиолетовое излучение – УФБ и ПУВА-терапию (рис. 2).

Традиционным терапевтическим подходом к лечению зуда служит использование антигистаминных препаратов как системного, так и местного действия. Согласно классификации EAACI (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) выделяют антигистаминные препараты I поколения с седативным действием (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, хифенадин) и II поколения (неседативные), среди которых имеются метаболизируемые (лоратадин, эбастин) и активные метаболиты – препараты, которые поступают в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Существует мнение, что у антигистаминных препаратов I поколения побочное седативное действие имеет положительное влияние при лечении зудящих дерматозов у пациентов с нарушениями сна, однако седативные препараты (кроме доксиламина) угнетают REM-фазу сна (*rapid eye movement* – фаза быстрых движений глаз), что приводит к увеличению продолжительности и интенсивности этой фазы, в результате сон становится прерывистым. Антигистаминные препараты I поколения могут вызывать головную боль, слабость, атропиноподобные эффекты: задержку мочи, сухость во рту, нарушение зрения и функций ЖКТ. Несмотря на перечисленные недостатки, у антигистаминных препаратов I поколения есть преимущество в виде инъекционных форм. Кроме того, ряд препаратов (например, гидроксизин) обладают противотревожным действием. Дополнительным антихолинергическим эффектом обладает хлоропирамин, что учитывается при комплексном лечении atopического дерматита. Ципрогептадин и клемастин также обладают антисеротониновой активностью. Вопрос о более низкой стоимости антигистаминных препаратов I поколения является спорным в связи с тем, что действуют они короткое время [68].

Антигистаминные препараты II поколения (неседативные) обладают более высоким сродством к H₁-рецепторам и высокой специфичностью, быстрым началом действия и длительностью эффекта до 24 ч, высокой избирательностью действия. Благодаря тому что эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, они не вызывают сонливости.

Таблица 4. Механизмы и медиаторы, участвующие в формировании зуда

Активация ноцицепторов	H ₁ , TRPV1, PAR2, EA/EB, IL-31
Блокада ноцицепторов	Ментол TRPM8, каннабиноидные рецепторы, мю- (μ) и каппа- (κ) опиоидные рецепторы
Сенситизация нейрорецепторов	Брадикинин, простагландины, фактор роста нервов, адреналин
Непрямые механизмы: дегрануляция тучных клеток	Вазоинтерстициальный пептид, субстанция Р, нейротензин
Цитокины	Интерлейкины-2, 4, 6, ФНО-α, CGRP

Таблица 5. Медиаторы зуда и ассоциированные кожные болезни (69)

Медиатор/рецептор	Тип рецептора	Ассоциированные кожные заболевания
Гистамин/гистаминовый рецептор	Сопряженный с G-белком	Крапивница
Протеиназы/PARs	Сопряженный с G-белком	Атопический дерматит, акне
Субстанция Р/рецептор нейрокинина 1	Сопряженный с G-белком	Атопический дерматит, Т-клеточная лимфома, псориаз
TRP-рецепторы	Термальные	Невропатический зуд, псориаз
IL-31/рецептор к IL-31	Цитокин	Атопический дерматит, Т-клеточная лимфома

Клиническое наблюдение

Пациент 42 лет обратился с жалобами на зуд высокой интенсивности на коже туловища, который появился после применения комбинированного лекарственного препарата толперизона, содержащего витамины группы В. Для лечения в течение 2-х дней без эффекта самостоятельно использовал антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды. Аналогичный эпизод наблюдался у пациента полгода назад после употребления в пищу красной рыбы. Наследственность не отягощена. Аллергообследование ранее не проводилось. Среди сопутствующих заболеваний – хронический гастрит, хронический панкреатит. Кожный процесс представлен многочисленными линейными экскориациями, эритемой на коже спины, выраженным кожным зудом, приводящим к нарушениям сна. Дермографизм красный (рис. 3).

По данным лабораторных исследований, показатели крови в пределах нормы, общий IgE 9,3 МЕ/мл. В плане дифференциальной диагностики обсуждались диагнозы острой крапивницы и токсикодермии на витамины группы В. После консультации врача-аллерголога пациенту рекомендована терапия энтеросорбентами, антигистаминными препаратами, проведены 3 инъекции дексаметазона (в 1-й день 8 мг внутримышечно, 2-й и 3-й день – 4 мг), которые купировали остроту кожного процесса. Для уточнения сенсibilизации было проведено аллергообследование с выявлением пищевой аллергии.

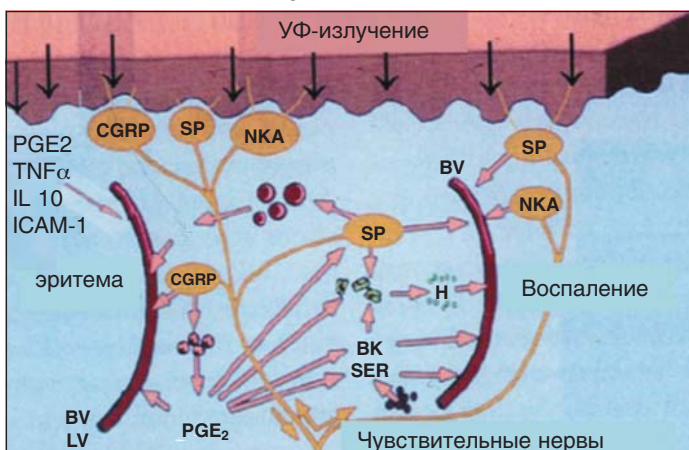


Рис. 2. Влияние фототерапии на нейроиммунологию зуда (3)



Рис. 3. Клиническая картина кожного зуда и линейных экскориаций

Среди продуктов, наиболее часто вызывающих развитие крапивницы и ангиоотека, важно отметить орехи, рыбу, морепродукты, яйца, молоко, соевые продукты. Острая крапивница также может быть проявлением фруктово-лактозного синдрома (это перекрестная пищевая аллергия на некоторые фрукты – бананы, ананасы, клубнику, киви, манго, маракуйю и др. при сенсibilизации к латексу). Протеины латекса по своей структуре схожи со многими другими растительными белками, поэтому развивается перекрестная реакция. Острая крапивница также может проявиться перекрестной пищевой аллергией при поллинозе. Среди лекарственных препаратов, способствующих развитию крапивницы и ангиоотека, отмечают антибактериальные, белковые препараты, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты (миорелаксант центрального действия использовал пациент), наркотические анальгетики, рентгеноконтрастные вещества, плазмозаменители, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, кожные заболевания и зуд являются взаимосвязанными, но установить причинно-следственную связь между зудом и заболеванием кожи может только квалифицированный врач дерматолог.

Литература

1. Wolkenstein P., Grob J.J., Bastuji-Garin S. et al. People and skin Diseases. Results of a survey using a representative sample // Archives of Dermatology. 2003. Vol. 139(12). P. 1616–1619.
2. Dalgard F., Svensson A., Sundby J., Dalgard O.S. Self-reported skin morbidity and mental health. A population survey among adults in a Norwegian city // British Journal of Dermatology. 2005. Vol. 153(1). P. 145–149.
3. Halvorsen J.A., Dalgard F., Thoresen M. et al. Itch and mental distress: a cross-sectional study among late adolescents // Acta Dermato-Venereologica. 2009. Vol. 89(1). P. 39–44.
4. Alexander H., Shah N., Palubin K., Chen S. Prevalence of pruritus in general dermatology clinics // Journal of American Academy of Dermatology Supplement. 2005. Vol. 52. P. 106.
5. Yosipovitch G., Goon A., Wee J. et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // British Journal of Dermatology. 2000. Vol. 143(5). P. 969–973.
6. Krueger G., Koo J., Lebwohl M. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation on patient-membership survey // Archives of Dermatology. 2001. Vol. 137(3). P. 280–284.
7. E. Weisshaar, F. Dalgard Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of skin Morbidity // Acta Dermato-Venereologica. 2009. Vol. 89. P. 339–350.
8. Bilal C., Ermertan A.T. et al. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2009. Vol. 75. P. 551.
9. Arican O. Pathophysiology, clinical presentation and management of pruritus // Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology. 2005. Vol. 39. P. 88–97.
10. Van Os-Medendorp H., Eland-de Kok P., Gryphonck M. et al. Prevalence and predictors of psychosocial morbidity in patients with chronic pruritic skin // Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. 2006. Vol. 20. P. 810–817.
11. Dalgard F., Svensson A., Holm J. Self-reported skin morbidity in Oslo: associations with socio-demographic factors among adults in a cross sectional study // British Journal of Dermatology. 2004. Vol. 151. P. 452–457.
12. Mattered U., Strassner T., Apfelbacher C. et al. Measuring the prevalence of itch in the general population: a pilot study // Acta Dermato-Venereology. 2009. Vol. 89. P. 250–256.
13. Dalgard F., Svensson A., Holm J.O. Self reported skin complaints: validation of a questionnaire for population surveys // British Journal of Dermatology. 2003. Vol. 149. P. 794–800.
14. Yalcin B., Tramer E., Gur Toy G. The prevalence of skin diseases in the elderly. Analysis of 4099 geriatric patients // International Journal of Dermatology. 2006. Vol. 45. P. 672–676.
15. Norman R.A. Xerosis and pruritus in the elderly Recognition and management // Dermatologic Therapy. 2003. Vol. 16. P. 254–259.
16. Dogramaci A.C., Serarslan G. The prevalence of pruritus in Mustafa Kemal University Dermatology outpatient clinic during July 2008 // Balkan medical Journal. 2009. Vol. 26. P. 137–140.
17. Gupta M.A. Evaluation and treatment of 'psychogenic' pruritus and self-excoriation // Journal of American Academy of Dermatology. 1995. Vol. 32. P. 532–533.
18. Gupta M.A. Somatization disorders in Dermatology // International Review of Psychiatry. 2006. Vol. 18(1). P. 41–47.

19. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression modulates pruritus perception. A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis and chronic idiopathic urticarial. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999. Vol. 885. P. 394–395.
20. Zachariae R., Lei U., Haedersda, Zachariae C. Itch Severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale // *Clinics in Dermatology*. 2012. Vol. 30(2). P. 309–321.
21. Zachariae R., Zachariae C.O., Lei U., Pedersen A.F. Affective and sensory dimensions of pruritus severity: associations with psychological symptoms and quality of life in psoriasis patients // *Acta Dermato-Venereologica*. 2008. Vol. 88. P. 121–127.
22. Ihnen S. Pruritus // *Clinics in Dermatology*. 2012. Vol. 30(2). P. 309–321.
23. Erturk I., Arican O., Omurlu I., Sut N. Effect of the pruritus on quality of life: a preliminary study // *Annals of Dermatology*. 2012. Vol. 24(4). P. 406–412.
24. Chrostowski-Plak D., Reich A., Szepletowski J.C. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013. Vol. 27 (2). P. 239–242.
25. Kini S. P., Delong L. K., Veledar E. et al. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain // *Archives of Dermatology*. 2011. Vol. 147 (10). P. 1153–1156.
26. Shah M., Coates M. An assessment of the quality of life in older patients with skin disease // *British Journal of Dermatology*. 2006. Vol. 154 (1). P. 150–153.
27. Yosipovitch G., Ansaru N., Goon A. et al. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria // *British Journal of Dermatology*. 2002. Vol. 147. P. 32–36.
28. Yosipovitch G., Goon A., Wee J. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // *British Journal of Dermatology*. 2000. Vol. 143. P. 969–973.
29. Gupta M.A., Gupta A.K. Sleep-wake disorders and dermatology // *Clinics in Dermatology*. 2013. Vol. 31(1). P. 118–126.
30. Misery L., Ständer S. Pruritus. Springer. London. 2010.
31. Radmanesh M., Shafei S. Underlying psychopathologies of psychogenic pruritic disorder // *Dermatol Psychom*. 2001. Vol. 3. P. 130–133.
32. Misery L., Alexandre S., Dutray S. et al. Functional itch disorder or psychogenic pruritus: suggested diagnosis criteria from the French psychodermatology group // *Acta Dermato-Venereologica*. 2007. Vol. 87(4). P. 341–344.
33. Kretzmer G.E., Gelkopf M., Kretzmer G. et al. Idiopathic pruritus in psychiatric inpatients: an explorative study // *General Hospital Psychiatry*. 2008. Vol. 30(4). P. 344–348.
34. Goon T.J., Yosipovitch G., Chan Y.U. et al. Clinical characteristics of generalized idiopathic pruritus in patients from a tertiary referral center in Singapore // *International Journal of Dermatology*. 2007. Vol. 46 (10). P. 1023–1026.
35. Harth W., Gieler U., Kusnir D., Tausk F.A. Clinical management in Psychodermatology. Springer. 2009.
36. Ständer S., Weissshaar E., Mettag T. et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch // *Acta Dermato-Venereologica*. 2007. Vol. 87(4). P. 291–294.
37. Yosipovitch G., Greaves M.W., Schmelz M. Itch. // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 690–694.
38. Schmelz M., Schmidt R. et al. Specific C-receptors for itch in human skin // *The Journal of Neuroscience*. 1997. Vol. 17(20). P. 8003–8008.
39. Andrew D., Craig A. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch // *Nature Neuroscience*. 2001. Vol. 4(1). P. 72–77.
40. Yamaguchi J., Aihara M., Kobayashi Y. et al. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis // *Journal of Dermatological Science*. 2009. Vol. 53(1). P. 48–54.
41. Bilborough J., Leung D.Y., Maurer M. et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. Vol. 117 (2). P. 411–417.
42. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A. et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. Vol. 117 (2). P. 411–417.
43. Grimstad O., Sawanobori Y., Vestergaard C. et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behavior in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis // *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18(1). P. 35–43.
44. Seki T., Awamura S., Kimura C. et al. Pharmacological properties of TRK-820 on cloned mu-, delta- and kappa-opioid receptors and nociceptin receptor // *Journal of Pharmacology*. 1999. Vol. 376. P. 159–167.
45. Dawn A.G., Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus // *Journal of American Academy of Dermatology*. 2006. Vol. 54. P. 527–531.
46. Darsow U., Drzezga A., Frisch M. et al. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. // *Journal of Investigative Dermatology*. 2000. Vol. 115 (5). P. 1029–1033.
47. Savin J.A. How should we define itching? // *Journal of American Academy of Dermatology*. 1998. Vol. 39. P. 268–269.
48. Paus R., Schmelz M., Biro T., Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy // *The Journal of Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116 (5). P. 1174–1186.
49. Panconesi E., Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics // *Clinics in Dermatology*. 1996. Vol. 14(3). P. 399–421.
50. Singh L.K., Pang X., Alexacos N. et al. Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: a link to neurogenic skin disorders // *Brain, Behavior, Immunity*. 1999. Vol. 13(3). P. 225–239.
51. Ständer S., Streit M., Darsow U. et al. Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006. Vol. 4 (4). P. 350–370.
52. Brune A., Metz D., Luger T., Staender S. Antipruritic therapy with the oral opioid receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients // *Hautarzt*. 2004. Vol. 55 (12). P. 1130–1136.
53. Mayo M.J., Handem I., Saldana S. et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus // *Hepatology*. 2007. Vol. 45(3). P. 666–674.
54. Kumagai H., Ebata T., Takamori K. et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25 (4). P. 1251–1257.
55. Ständer S., Böckenholt B., Schürmeyer-Horst F. et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of open-labelled, two-arm proof of-concept study // *Acta Dermato-Venereologica*. 2009. Vol. 89 (1). P. 45–51.
56. Noorbakhsh F., Vergnolle N., Hollenberg M.D., Power C. Proteinase-activated receptors in the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience*. 2003. Vol. 4(12). P. 981–990.
57. Biro T., Ko M.C., Bromm B. et al. How best to fight that nasty itch – from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches // *Experimental Dermatology*. 2005. Vol. 14(3). P. 225–240.
58. Ständer S., Reinhardt H.W., Luger T.A. Topical cannabinoid agonists: An effective new alternative for treating chronic pruritus // *Hautarzt*. 2006. Vol. 57. P. 801–807.
59. Ständer S., Luger T. Pathophysiology of pruritus // *Atopic dermatitis*. 2009.
60. Biondi M., Arcangeli T., Petrucci R.M. Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations // *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2000. Vol. 69(3). P. 165–166.
61. Lynn B. Capsaicin: actions on C fibre afferents that may be involved in itch // *Skin Pharmacology*. 1992. Vol. 5. P. 9–13.
62. Wallengren J. Treatment of nostalgia paresthetica with topical capsaicin // *Journal of American Academy of Dermatology*. 1991. Vol. 24. P. 286–288.
63. Wallengren J., Klinker M. Successful treatment of nostalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study // *Journal of American Academy of Dermatology*. 1995. Vol. 32. P. 287–289.
64. Knight T.E., Hayashi T. Solar (brachioradial) pruritus – response to capsaicin cream // *International Journal of Dermatology*. 1994. Vol. 33. P. 206–209.
65. Goodless D.R., Eaglstein W.H. Brachioradial pruritus: treatment with topical capsaicin // *Journal of American Academy of Dermatology*. 1993. Vol. 29. P. 783–784.
66. Ständer S., Luger T., Metz D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin // *Journal of American Academy of Dermatology*. 2001. Vol. 44. P. 471–478.
67. Yosipovitch G., Maibach H.I., Rowbotham M.C. Effect of EMLA pre-treatment on capsaicin-induced burning and hyperalgesia // *Acta Dermato-Venereologica*. 1999. Vol. 79 (2). P. 118–121.
68. Татауршикова Н.С., Сепиашвили Р.И. Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ. 2013 [Tataurshnikova N.S., Sepiashvili R.I. Racional'noe primenenie antigistaminnykh preparatov v klinicheskoy praktike. M.: MEDpress-inform. 2013 (in Russian)].
69. Yosipovitch G., Kwatra S.G. Living with Itch: A Patient's Guide. A Johns Hopkins Press Health Book. 2013. 160 p.
70. Twycross R., Greaves M.W., Handwerker H. et al. Itch: scratching more than the surface. *Quart. J. Med.* 2003. Vol. 96. P. 7–26.

Принципы лечения дерматозов сочетанной этиологии

К.м.н. Т.А. Белоусова, к.м.н. М.В. Каиль-Горячкина

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье освещаются современные представления о дерматозах сочетанной этиологии. Акцентируется внимание на роли патогенной микрофлоры, и в особенности *Staphylococcus aureus*, в развитии инфекционной сенсибилизации и усиления иммунного воспаления у больных хроническими дерматозами, что существенно снижает эффективность топических стероидов. Приводится обоснование применения наружных комбинированных глюкокортикостероидов (ГКС), воздействующих на весь спектр патогенных микроорганизмов и оказывающих активное противовоспалительное действие. Обращается внимание на тот факт, что выбор данных препаратов полностью оправдан в условиях амбулаторного приема, т. к. больной с аллергодерматозами обращается к врачу в среднем на 5–7-й день обострения дерматоза, т.е. в период уже начавшихся осложнений. Применение наружных комбинированных ГКС позволяет быстро подавить инфекционный процесс и преодолеть резистентность к ГКС, обусловленную суперантигенами *Staphylococcus aureus* и другими патогенами. В статье представлены результаты собственного многолетнего успешного опыта применения крема Тридерм у пациентов с острыми и хроническими дерматозами, сочетанными с бактериально-грибковой инфекцией. Приведены результаты завершенных клинических исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, подтверждающие терапевтическую эффективность и безопасность препарата Тридерм.

Ключевые слова: дерматозы сочетанной этиологии, золотистый стафилококк, дисбиоз кожи, микробная сенсибилизация, комбинированная наружная терапия, бетаметазон дипропионат + гентамицин + клотримазол.

Для цитирования: Белоусова Т.А., Каиль-Горячкина М.В. Принципы лечения дерматозов сочетанной этиологии // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 613–617.

Treatment approaches for dermatoses of complex etiology

Belousova T.A., Kail'-Goryachkina M.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper discusses current views on dermatoses of complex etiology. The role of pathogenic microflora and, in particular, *Staphylococcus aureus*, in infectious sensitization and immune-mediated inflammation is highlighted as these factors significantly reduce the efficacy of topical steroids. The benefit from applying topical corticosteroids combined with other active ingredients which act against the whole spectrum of pathogenic microbes and have powerful anti-inflammatory effect is demonstrated. These drugs are especially useful in outpatient treatment since patients with allergic dermatoses visit a doctor at day 5–7 of acute period when complications have already occurred. Combined topical corticosteroids rapidly suppress infectious process and help to overcome steroid resistance induced by *Staphylococcus aureus* superantigens and other pathogens. We present our long-term successful experience with Triderm cream used for acute and chronic dermatoses in combination with bacterial fungal infections. The results of Russian and international clinical trials demonstrate therapeutic efficacy and safety of Triderm.

Key words: dermatoses of complex etiology, *Staphylococcus aureus*, skin dysbiosis, microbial sensitization, combined topical therapy, betamethasone dipropionate + gentamycin + clotrimazole.

For citation: Belousova T.A., Kail'-Goryachkina M.V. Treatment approaches for dermatoses of complex etiology // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 613–617.

В течение последних 20 лет проводится интенсивное изучение роли различных микроорганизмов в развитии хронических воспалительных дерматозов, имеющих иммунозависимый патогенез. Установлено, что обсемененность патологической микрофлорой как в очагах поражения, так и на здоровой коже значительно увеличивается при атопическом и себорейном дерматите, хронической экземе и псориазе.

Активной колонизации кожи различными патогенами у больных хроническими дерматозами способствуют дисфункция кожного барьера вследствие нарушения процессов кератинизации, увеличения потери воды через эпидермис, смещения pH в сторону щелочного диапазона. Это приводит к снижению защитных механизмов кожи, к бактериальному и другим инфекциям и усилению экспозиции патогенных микроорганизмов в очагах поражения. Зуд и постоянная травматизация кожи при расчетах, снижение противоинфекционного врожденного им-

мунитета (дефицит антимикробных пептидов) при аллергодерматозах значительно повышают уязвимость кожи для проникновения различных патогенов. Высвобождение энтеротоксинов (суперагентов) из постоянно присутствующих на коже стафилококков приводит к активной стимуляции Т-клеток и макрофагов и индуцирует выработку специфических иммуноглобулинов E (IgE) – антител. Поэтому этиологическая роль патогенной микрофлоры, населяющей кожные покровы больных хроническими дерматозами, выходит далеко за пределы классической инфекционной патологии. Микробные суперантигены, обладающие выраженной антигенной активностью, вызывают постоянную сенсибилизацию организма и активно влияют на развитие иммунопатологических процессов, лежащих в основе многих хронических дерматозов. Инфекционная сенсибилизация, поддерживая и потенцируя иммунное воспаление, существенно снижает эффективность топических стероидов [1].

В современной клинической практике наиболее часто присоединение вторичной бактериальной инфекции наблюдается у больных с аллергодерматозами, сопровождающимися интенсивным зудом и расчесами. Большое значение в развитии осложненных форм atopического дерматита (АтД), экземы имеет и соматическая отягощенность, которая усиливается с возрастом и после 50 лет встречается у каждого второго больного. Среди органической патологии наиболее часто отмечаются эндокринопатии: сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, а также метаболический синдром и иммунодефицитные состояния. Наличие одного или более отягощающих факторов существенно увеличивает риск развития инфекционного процесса. При локализации кожного процесса в складках и на стопах, помимо бактериальной инфекции, нередко присоединяется дерматофитная и кандидозная инфекции, что существенно утяжеляет течение основного дерматоза [2].

Показано, что *Staphylococcus aureus* колонизирует пораженную кожу у 85–95% пациентов с АтД и кожу, свободную от высыпаний, – у 70–85%. Установлено, что при аллергодерматозах в очагах поражения, помимо *S. aureus*, обнаруживаются различные виды стрептококков, пропионобактерии и коринеформные бактерии, грамотрицательные бактерии (*Proteus spp.*, *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*), а также разнообразная грибковая флора, в первую очередь дрожжеподобные грибы (рода *Candida*, *Malassezia*). Эти микробы, обладая выраженными аллергенными свойствами, усиливают иммунный дисбаланс и способствуют развитию неконтролируемых иммунных реакций. Кроме того, *S. aureus* продуцирует различные токсины и ферменты: протеазы и сфингозиндеацилазу, которые приводят к повреждению кератиноцитов, нарушают формирование липидных пластов в эпидермисе, усугубляя дефект эпидермального барьера [1, 3].

P. Haslund et al. исследовали степень бактериальной обсемененности слизистой полости носа и кожи в очагах поражения у 50 больных хронической экземой кистей. В качестве контроля аналогичные исследования были проведены у 50 здоровых лиц. Патогенный стафилококк был высеян у половины больных экземой и только у 4-х исследуемых в группе контроля. Колонизация *S. aureus* в очагах поражения и на слизистой полости носа достоверно ассоциировалась с более тяжелым персистирующим течением экземы [4].

Изучение бактериальной колонизации пораженной и непораженной кожи у большой группы больных аллергодерматозами (208 больных с экземой и 119 – с АтД) показало, что *S. aureus* присутствовал у 47,3% больных экземой на пораженной и у 27,9% – на непораженной коже. Среди пациентов с АтД стафилококки обнаруживались у подавляющего числа больных – у 80,5% на пораженной и у 79,8% на непораженной коже. Эти исследования показали более выраженную колонизацию стафилококком как пораженной, так и непораженной кожи у больных АтД. При этом плотность колонизации была заметно выше на пораженной коже в обеих группах и достоверно коррелировала с тяжестью течения дерматоза [5].

В другом исследовании у 87% больных хронической экземой и АтД при посевах с очагов поражения были обнаружены штаммы MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – англ., метициллин-резистентный золотистый стафилококк). Группу риска по обсемененности MRSA составили больные с длительным течением дерматоза, пожилые, отягощенные соматическими заболеваниями (са-

харный диабет, хронические инфекции легких и ЛОР-органов), а также часто и длительно пребывающие в стационаре. При этом у женщин активность бактериального обсеменения кожи MRSA была выше, однако у мужчин инфекция протекала тяжелее [6].

По данным отечественных исследований, при соскобах кожи с очагов поражения у больных экземой в 80% случаев высевается *S. aureus*, в 14% – *S. haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжи рода *Candida*. По мнению авторов, этому способствуют присутствие воспалительного экссудата на поверхности кожи, нарушение целостности кожи в результате расчесов и изменение pH кожи, создающие благоприятные условия для избыточной колонизации патогенных микроорганизмов и изменения нормального микробиоценоза кожи [7].

Показано, что АтД у 25–35% детей осложняется стафилококковыми и стрептостафилококковыми инфекциями, у 25% – вирусной инфекцией и у 7–15% – кандидозом слизистых оболочек и складок кожи. При микробиологическом исследовании в период обострения с очагов поражения в 75% случаев высевается золотистый стафилококк и в 18,2% случаев – коагулозотрицательные штаммы стафилококков [8].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что *S. aureus* играет роль триггера, запускающего и поддерживающего иммунное воспаление в коже. Помимо стафилококковых суперантигенов, штаммы, продуцирующие стафилококковый альфа-токсин, могут усиливать кожное воспаление через индукцию пролиферации Т-клеток и синтеза провоспалительных цитокинов. Так, было установлено, что у 30 из 48 пациентов с АтД, у которых были выявлены штаммы, продуцирующие альфа-токсин, обнаружен более высокий уровень содержания общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови. У большинства больных под влиянием топической антисептической и противовоспалительной терапии колонизация кожи патогенным стафилококком активно снижалась. У больных с сохраняющейся устойчивой обсемененностью кожи штаммами *S. aureus*, продуцирующими альфа-токсин, АтД ассоциировался с высоким уровнем сенсибилизации, более тяжелым течением и большей частотой коморбидности с астмой [9].

Исследования, проведенные на базе крупного дерматологического стационара в Санкт-Петербурге, выявили бактериально-кандидозно-дерматофитные инфекции у 56% больных хроническими дерматозами. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности дерматозов сочетанной этиологии (ДСЭ), при которых воспалительный процесс в коже инициируется и поддерживается одновременно несколькими факторами. Грибково-бактериальные инфекции чаще всего наблюдались у больных АтД (48%), экземой (30%) и несколько реже при псориазе (20%). У 27% больных хроническими дерматозами присоединение бактериально-грибковой инфекции сопровождалось общей реакцией организма: интоксикацией, лихорадкой, нередко лимфаденитом, лимфангитом. Среди больных ДСЭ преобладали соматически отягощенные пациенты. У 25% больных выявлены эндокринопатии: сахарный диабет, ожирение и гипотиреоз. Заболевания сердечно-сосудистой системы отмечались у 20% больных, метаболический синдром – у 18%, иммунодефицитные состояния – у 7%. У подавляющего большинства больных (42%) наблюдалось присоединение пиококковой инфекции. Возбудителями гнойного процесса являлись: *S. aureus* – 48% случаев,

S. pyogenes – 24%, *Corynebacterium minutissimum* – 20%, *Pseudomonas aeruginosa* – 8%. Присоединение грибковой инфекции выявлено у 17% больных. Основными возбудителями микозов у больных хроническими дерматозами были дерматомицеты – в 45% случаев; *Candida spp.* – в 31%, *Malassezia spp.* – в 24% случаев. Видовую идентификацию дерматомицетов установили в 48% случаях. Среди дерматомицетов доминировал *Trichophyton rubrum* – в 76% случаев, *Trichophyton mentagrophytes* – в 16%, *Epidermophyton floccosum* – в 8%. У 16% была обнаружена смешанная бактериально-грибковая инфекция. Этому способствовала локализация кожного процесса в складках и на стопах, что существенно утяжеляло течение основного дерматоза. Присоединение вторичной инфекции изменяло клиническую картину и характер течения основного дерматоза и этим мешало его своевременной диагностике и назначению рационального лечения. Среди основных причин развития осложненного течения дерматозов авторы называют позднее начало лечения и длительную терапию наружными монокомпонентными глюкокортикостероидами (ГКС) [10].

В недавно проведенном исследовании было показано, что в период обострения у всех 34 обследованных пациентов с АтД в очагах был обнаружен *S. aureus*. Выраженность воспалительных симптомов, определяемая по шкале атопического дерматита (SCORing of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита), коррелировала с плотностью бактериального обсеменения. У 70% больных лечение с применением антигистаминных и топических стероидов привело к облегчению симптомов воспаления и коррелировало с элиминацией *S. aureus*. У 30% пациентов сохранялась высокая плотность стафилококковой колонизации, и эти пациенты демонстрировали более высокий уровень IgE в сыворотке крови, снижение лимфоцитарной пролиферации в ответ на стафилококковый энтеротоксин В и более торпидное течение дерматоза. По мнению авторов, персистирующая бактериальная инфекция тесно соотносится с усилением иммунологических нарушений и существенно утяжеляет течение АтД. В связи с этим больным с персистирующей колонизацией *S. aureus* должна назначаться длительная местная антибактериальная терапия для снижения риска очередного обострения заболевания [11].

Таким образом, учитывая сложный характер этиологии аллергодерматозов и высокую степень контаминации очагов поражения патогенной (бактериальной и грибковой) микрофлорой, наиболее обоснованной тактикой лечения больных в период обострения следует признать использование наружных комбинированных ГКС. Местное применение поликомпонентных препаратов обеспечивает одновременное прямое воздействие на весь спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и позволяет создать в очагах поражения концентрации лекарств, значительно превышающие минимальные ингибирующие концентрации для патогенной микрофлоры, а также избежать нежелательных эффектов системных препаратов.

Наружные комбинированные ГКС активно используются в современной клинической практике. Их активно назначают как дерматологи, так и врачи других специальностей. Изучение частоты назначений наружных ГКС врачами разных специальностей показало, что поликомпонентные препараты (бетаметазон+гентамицин+клотримазол – Тридерм; гидрокортизон+натамицин+неомицин) назначались значительно чаще, чем монокомпонентные (бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, мометазон). В условиях амбулаторно-

го приема выбор данных препаратов полностью оправдан, т. к. больной с аллергодерматозами, как показывает клинический опыт, обращается к врачу в среднем на 5–7-й день обострения дерматоза, т. е. в период уже начавшихся осложнений. Известно, что персистирующий инфекционный процесс снижает эффект стероидов за счет индукции выработки макрофагами и моноцитами интерлейкина-31 и других медиаторов воспаления, что не позволяет полностью устранить воспаление и зуд. Применение наружных комбинированных ГКС, воздействующих на широкий спектр патогенных микроорганизмов, позволяет быстро подавить инфекционный процесс и преодолеть резистентность к ГКС, обусловленную суперантигенами *S. aureus* и другими патогенами. При этом возрастает приверженность пациентов к терапии из-за упрощенной схемы применения лекарства (меньшее количество используемых одновременно препаратов) и уменьшает финансовые затраты на лечение [12].

По результатам завершенных клинических исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, накоплен и опубликован значительный объем данных о терапевтической эффективности и безопасности препарата Тридерм. Препарат содержит 0,05% бетаметазона дипропионата – топического кортикостероида, относящегося к 3-му классу сильных ГКС по европейской классификации J.A. Miller и D.D. Munro, 0,1%, гентамицина сульфата – антибиотика, обладающего широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, и 1% клотримазола – антимикотика, эффективно в отношении дерматофитов, кандид и *Malassezia spp.* Совокупный опыт международного применения Тридерма превышает 30 лет, в России препарат применяется более 15 лет. В России и странах СНГ было выполнено более 20 исследований с участием более 1200 пациентов. Эффективность и безопасность препарата Тридерм доказаны при терапии осложненных форм АтД, экземы и других дерматозов, осложненных вторичной бактериальной, грибковой или смешанной инфекцией у детей и взрослых [13, 14].

Известно, что рационально подобранная основа наружного препарата способствует увеличению его терапевтической эффективности. Она отвечает за стабильность препарата в процессе хранения и способствует доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия. В состав основы препарата Тридерм включены буферные системы, для поддержания кислой реакции (pH 4,5–5,5). Это способствует восстановлению естественной защиты кожи и обеспечению эффективности действия активных компонентов. Масляная фаза основы содержит парафин жидкий 5,0 г на 100 г препарата, что придает препарату устойчивые структурно-механические свойства и обеспечивает высокую биологическую доступность крема Тридерм. В состав основы крема Тридерм включены высококачественные консерванты (пропиленгликоль и бензиловый спирт), отличающиеся активными антисептическими свойствами и угнетающие рост микроорганизмов, что гарантирует длительный срок годности препарата (3 года) в температурном режиме до 25°С [14].

Высокая эффективность и безопасность препарата Тридерм (бетаметазон+гентамицин+клотримазол) была доказана рядом клинических исследований как в педиатрической практике, так и в терапии различных дерматозов у взрослых.

Так, на базе Тушинской детской больницы было проведено длительное полномасштабное исследование крема Тридерм в терапии дерматозов сочетанной этиологии у

детей. За период с октября 2002 г. по сентябрь 2013 г. под наблюдением находились 312 детей обоего пола в возрасте от 2-х до 17 лет с инфекционно-аллергическими дерматозами. Из них у 187 детей был диагностирован АтД, осложненный вторичной инфекцией, у 81 – микробная экзема, у 28 – себорейный дерматит, у 21 – контактно-аллергический дерматит с присоединением вторичной инфекции, у 15 – постскабиозная экзема. Всем пациентам было назначено комплексное лечение. В наружной терапии всем детям был рекомендован крем Тридерм 2 раза в сутки. Длительность наружной терапии зависела от клинических проявлений дерматоза и продолжительности заболевания и в среднем составляла 4–10 дней. Детям с АтД и хронической микробной экземой к местной терапии добавляли увлажняющие средства. После проведенной терапии у всех пациентов отмечался регресс воспаления и зуда. Правильное применение препарата в течение 4–10 дней ни в одном случае не привело к развитию побочных эффектов и осложнений. Авторы также подчеркивают, что у больных с распространенным АтД, осложненным вторичной инфекцией, эффективность крема Тридерм значительно выше по сравнению с дженериками, содержащими бетаметазон, клотримазол и гентамицин, – это необходимо учитывать при выборе препарата для наружной терапии у детей с аллергодерматозами [15].

В другом исследовании сообщается об успешном опыте применения препарата Тридерм (крем и мазь) в комплексной терапии у 17 детей в возрасте от 4-х до 16 лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, осложненного бактериальной (7 человек) грибковой (4 человека), а также сочетанной (6 человек) инфекцией. Препарат назначали 2 раза в сутки на очаги поражения. Продолжительность лечения варьировала в зависимости от тяжести кожного процесса и составила: 7 дней у 5 детей, 10 дней у 7 детей и 12 дней у 5 детей. Значительное улучшение было достигнуто у 11, а улучшение – у 6 пациентов. Нежелательных реакций в процессе лечения выявлено не было, применение препарата Тридерм характеризовалось пролонгированным положительным терапевтическим эффектом [16].

Выраженная терапевтическая эффективность препарата была продемонстрирована при лечении взрослых больных различными формами экземы и АтД, осложненных бактериальной и грибковой инфекцией. При комплексном лечении истинной экземы и АтД, осложненных вторичной инфекцией, а также микробной экземы явления инфекционного осложнения регрессировали в первые 7 дней лечения. Терапевтический эффект отмечен во всех случаях: клиническая ремиссия была достигнута у 84% больных, значительное улучшение – у 16%. Препарат хорошо переносился, побочных явлений при его использовании не отмечено. Наличие двух лекарственных форм (крем и мазь) позволяло успешно использовать препарат как в острой, так и в хронической стадии воспаления [17].

В.Г. Панкратов и соавт. на базе городского клинического кожно-венерологического диспансера г. Минска с 2008 г. по 2011 г. провели открытое неконтролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности крема Тридерм. В исследовании приняли участие 138 пациентов обоего пола (73 женщины, 65 мужчин) с различными дерматозами, возраст пациентов составил от 12 до 68 лет. По диагнозам больные распределились следующим образом: АтД, осложненный вторичной инфекцией – 32 пациента, микробная экзема – 21, себорейный дерма-

тит – 20, истинная экзема, осложненная вторичной инфекцией – 10, паховый микоз – 16, кандидоз – 25, малассезийные фолликулиты – 9, микроспория – 5 пациентов. У больных АтД симптомы и их динамика оценивались с помощью стандартизированного индекса SCORAD (до начала терапии, на 7-й и 14-й день лечения). У остальных пациентов эффективность лечения оценивалась по скорости разрешения субъективных ощущений (зуд, общая слабость) и объективных симптомов (гиперемия, отек, инфильтрация, регресс высыпаний). Крем Тридерм назначался 2 раза в сутки в течение 14 дней в составе комплексного лечения дерматозов. У всех наблюдаемых пациентов отмечался выраженный положительный клинический эффект. Так, на 14-й день терапии у всех пациентов с паховым микозом, кандидозом, малассезийным фолликулитом



До лечения

10-й день лечения

Рис. 1. Микробная (паратравматическая) экзема



До лечения

12-й день лечения

Рис. 2. Микотическая экзема



До лечения

8-й день лечения

Рис. 3. Аллергический дерматит, вторичная пиодермия

было достигнуто этиологическое и клиническое излечение. У 11 пациентов с себорейным дерматитом, у 4-х – с истинной экземой и у 9 пациентов с микробной экземой достигнута клиническая ремиссия. У остальных пациентов отмечалось умеренное и значительное улучшение кожного процесса. После проведенной терапии практически у всех пациентов с АтД (27 из 32) отмечался полный регресс симптомов зуда и воспаления, что подтверждалось показателями SCORAD. У всех пациентов с микроспорией отмечался регресс, в некоторых случаях – полное разрешение очагов воспаления на 2–3-й неделе лечения. Случаев непереносимости или появления побочных эффектов при использовании крема Тридерм, требующих отмены препарата, а также эпизодов его неэффективности у наблюдавшихся контингентов больных авторами не отмечено [18].

Высокая эффективность крема Тридерм продемонстрирована у пациентов с экземой кистей и хроническими паронихиями. Под наблюдением находились 30 больных (28 женщин и 2 мужчины) в возрасте от 18 до 37 лет с клиническими диагнозами «экзема кистей» и «хроническая паронихия». Крем Тридерм назначался в качестве монотерапии всем пациентам 2 раза в день на область поражения кожи и ногтевых валиков кистей рук до полного разрешения клинических признаков заболевания. Всем пациентам проводился клинический осмотр с определением дерматологического индекса EASI (Eczema Area and Severity Index), который позволяет оценить распространенность высыпаний и тяжесть течения дерматоза до лечения на 7, 14 и 28-й день терапии. В результате проведенного лечения у 100% пациентов была отмечена клиническая эффективность проводимой терапии, что выражалась в уменьшении площади экзематозного очага в среднем на 88,21% и снижении средних значений индекса EASI на 95,24% (с $4,62 \pm 1,07$ до лечения до $0,22 \pm 0,002$ после лечения). Клинической ремиссии в конце лечения удалось добиться у 21 (70%) пациента с экземой и у 26 (86,27%) пациентов с паронихиями. Все пациенты переносили лечение хорошо, побочных эффектов от терапии и случаев неэффективности проводимой терапии не выявлено [19].

Открытое исследование эффективности и безопасности препарата Тридерм в составе комплексной терапии при осложненных дерматозах у 70 пациентов (дети, подростки, взрослые) с АтД и экземой было проведено Н.В. Кунгуровым и соавт. Препарат Тридерм в форме мази или крема наносился 2 раза в сутки на пораженные участки кожи в течение 14 дней. Через 1 нед отмечалось снижение индекса EASI в 3,5 раза, через 2 нед – более чем в 20 раз. Эффективность проведенной терапии была достигнута у 100% пациентов. Отмечена отличная переносимость крема Тридерм у 40% пациентов, хорошая – у 60% [20].

Наш собственный многолетний успешный опыт применения препарата также свидетельствует о высокой терапевтической эффективности и безопасности Тридерма в качестве реальной помощи пациентам с острыми и хроническими дерматозами, сочетанными с бактериально-грибковой инфекцией. В подтверждение приводим несколько клинических наблюдений применения крема Тридерм в качестве монотерапии у больных дерматозами сочетанной этиологии в нашей практике (рис. 1–3).

Литература

1. Кривченко С.С., Игонина И.А., Бакулев А.Л. Комбинированная наружная терапия atopического дерматита // *Клин. дерматол. и венерол.* 2011. Т. 1. С. 34–37 [Krivchenko S.S., Igonina I.A., Bakulev A.L. Kombinirovannaja naruzhnaja

- terapija atopicheskogo dermatita // *Klin. dermatol. i venerol.* 2011. T. 1. S. 34–37 (in Russian)].
2. Кузнецова Ю.К., Сирмайс Н.С. Лечение микст-инфекций кожи // *Вестник дерматол. и венерол.* 2013. Т. 5. С. 132–137 [Kuznecova Ju.K., Sirmajs N.S. Lechenie mikst-infekcij kozhi // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2013. T. 5. S. 132–137 (in Russian)].
3. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Бакулев А.Л. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм atopического дерматита у детей // *Вестник дерматол. и венерол.* 2012. Т. 1. С. 68–76 [Murashkin N.N., Gluzmin M.I., Bakulev A.L. Rol' metitsillinrezistentnyh shtammov zolotistogo stafilokokka v patogeneze tjazhelyh form atopicheskogo dermatita u detej // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2012. T. 1. S. 68–76 (in Russian)].
4. Haslund P., Bangsgaard N., Jarl v J.O. et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity // *Br. J. Dermatol.* 2009 Oct. Vol. 161(4). P. 772–777. Epub 2009 Jul 3.
5. Gong J.Q. Lin L. Lin T. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopical dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. Department of Dermatology and Venereology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China // *Br. J. Dermatol.* 2006 Oct. Vol. 155(4). P. 680–687.
6. Anjali Jayasekera, Lucy Jennings, Catherine R. Holden, Christine Bates, David J. Gawkrödger1 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Skin Disease Affects Mainly Elderly Patients with Eczema and Leg Ulcers who have Associated Chronic Disease Departments of Dermatology and Microbiology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield S102JF, UK. *E-mail: david.gawkrödger@sth.nhs.uk Accepted June 21, 2007.
7. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактно-способе посева // *Вестник дерматол. и венерол.* 2004. Т. 6. С. 3–6 [Arzumjan V.G., Zajceva E.V., Kabaeva T.I., Temper R.M. Ocenka stafilokokkovoj i nelipofil'noj drozdzhevoj mikroflory kozhi u bol'nyh s kozhnoj patologiej pri kontaktnom sposobe poseva // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2004. T. 6. S. 3–6 (in Russian)].
8. Кудрявцева А.В., Морозова О.А. Колонизация стафилококком кожных покровов детей с atopическим дерматитом как критерий эффективности наружного лечения // *Практическая медицина.* 2012. Т. 9(65). С. 284–287 [Kudryavceva A.V., Morozova O.A. Kolonizacija stafilokokkom kozhnyh pokrovov detej s atopicheskim dermatitom kak kriterij jeffektivnosti naruzhnogo lechenija // *Prakticheskaja medicina.* 2012. T. 9(65). S. 284–287 (in Russian)].
9. Wichmann K., Uter W., Weiss J. et al. Isolation of alpha-toxin-producing Staphylococcus aureus from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopical dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 2009 Aug. Vol. 161(2). P. 300–305.
10. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // *Cons. Med. Дерматология (Приложение).* 2010. Т. 4 [Kotrehova L.P. Diagnostika i racional'naja terapija dermatozov sochetannoj jetiologii // *Cons. Med. Dermatologija (Prilozhenie).* 2010. T. 4 (in Russian)].
11. Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S. et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2013 Nov. Vol. 25(4). P. 410–416.
12. Galli E.R., Cicconi P. et al. Atopic dermatitis: molecular mechanisms, clinical aspects and new therapeutic approaches // *Curr. Mol. Med.* 2003. Vol. 3. P. 127–138.
13. Короткий Н.Г., Таганов А.В. Опыт клинического применения Тридерма в практике детского дерматолога // *Вестник дерматол. и венерол.* 2000. Т. 3. С. 67–80 [Korotkij N.G., Taganov A.V. Opyt klinicheskogo primeneniya Triderma v praktike detskogo dermatologa // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2000. T. 3. S. 67–80 (in Russian)].
14. Духанин А.С. Вопросы взаимозаменяемости комбинированного топического препарата бетаметазона: предпочтение референтный или воспроизведенный препарат? // *Consilium Medicum (Дерматология).* 2015. № 3. С. 27–31 [Duhinin A.S. Voprosy vzaimozamenjaemosti kombinirovannogo topicheskogo preparata betametazona: predpochest' referentnyj ili vosproizvedennyj preparat? // *Consilium Medicum (Dermatologija).* 2015. № 3. S. 27–31 (in Russian)].
15. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Комбинированные топические кортикостероиды в педиатрической практике: показания к применению и ошибки наружной терапии // *Consilium Medicum (Дерматология).* 2013. Т. 4. С. 3–6 [Tamrazova O.B., Molochkov A.V. Kombinirovannye topicheskie kortikosteroidy v peditricheskoj praktike: pokazanija k primeneniju i oshibki naruzhnoj terapii // *Consilium Medicum (Dermatologija).* 2013. T. 4. S. 3–6 (in Russian)].
16. Анисимова Л.А., Сидоренко О.А. Топические стероидные препараты элоком и тридерм в терапии atopического дерматита у детей // *РМЖ (Дерматология).* 2000. Т. 8. № 13–14. С. 570–571 [Anisimova L.A., Sidorenko O.A. Topicheskie steroidnye preparaty jelokom i triderm v terapii atopicheskogo dermatita u detej // *RMZh (Dermatologija).* 2000. T. 8. № 13–14. S. 570–571 (in Russian)].
17. Хлебникова А.Н. Современные возможности наружной терапии острых и хронических дерматозов // *Клин. дерматол. и венерол.* 2009. Т. 6. С. 72–76 [Hlebnikova A.N. Sovremennye vozmozhnosti naruzhnoj terapii ostryh i hronicheskikh dermatozov // *Klin. dermatol. i venerol.* 2009. T. 6. S. 72–76 (in Russian)].
18. Панкратов В.Г., Поплавская Н.Б., Римко Е.Г. и др. Опыт использования крема Тридерм в дерматологической практике // *Рецепт.* 2012. Т. 83. № 3. С. 130–137 [Pankratov V.G., Poplavskaja N.B., Rimko E.G. i dr. Opyt ispol'zovaniya krema Triderm v dermatologicheskoy praktike // *Recept.* 2012. T. 83. № 3. S. 130–137 (in Russian)].
19. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Практические аспекты ведения больных с хронической экземой кистей // *Вестник дерматол. и венерол.* 2013. Т. 6. С. 1–4 [Perlamutrov Ju.N., Ol'hovskaja K.B. Prakticheskie aspekty vedenija bol'nyh s hronicheskoy jekzemoj kistej // *Vestnik dermatol. i venerol.* 2013. T. 6. S. 1–4 (in Russian)].
20. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кухан М.М. и др. Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов // *Клин. дерматол. и венерол.* 2005. Т. 2. С. 33–37 [Kungurov N.V., Keniksfest Ju.V., Kohan M.M. i dr. Kombinirovannaja naruzhnaja terapija oslozhnennyh dermatozov // *Klin. dermatol. i venerol.* 2005. T. 2. S. 33–37 (in Russian)].

Хроническая крапивница: препарат выбора

К.м.н. Т.В. Таха¹, к.м.н. Д.К. Нажмутдинова²

¹ ГК «Мать и дитя», Перинатальный медицинский центр, Москва

² ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Крапивница — одно из часто встречающихся заболеваний кожи, характеризующееся возникновением кожной сыпи, первичным элементом которой является волдырь. По данным эпидемиологических исследований, хотя бы один раз на протяжении жизни крапивница наблюдается у 15–25% населения, а хронический характер принимает в 25% случаев. В статье представлено описание известных или предполагаемых на данный момент этиологических факторов крапивницы с целью оптимизировать диагностику заболевания и лечение пациентов. Описаны патогенез, этиология, клинические симптомы, подходы к терапии. Гистамин — один из главных медиаторов аллергического воспаления, поэтому препаратами выбора в лечении хронической крапивницы являются блокаторы H_1 -рецепторов II поколения. Отличительной особенностью дезлоратадина от других противоаллергических препаратов II поколения является тройной механизм действия: он не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и обладает выраженной противоаллергической и противовоспалительной активностью посредством ингибирования синтеза множества других медиаторов тучными клетками, базофилами и другими клетками, участвующими в развитии воспаления. Высокая степень безопасности и хорошая переносимость дают основание рекомендовать Элизей (дезлоратадин) для лечения пациентов, страдающих хронической крапивницей. Применение Элизея при хронической крапивнице сопровождается существенным улучшением качества жизни больных. Непереносимости препарата и побочных реакций не отмечено.

Ключевые слова: крапивница, диагностика, лечение, Элизей (дезлоратадин), эффективность, безопасность.

Для цитирования: Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К. Хроническая крапивница: препарат выбора // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 618–622.

Chronic urticaria: first-choice drug

Takha T.V.¹, Nazhmutdinova D.K.²

¹ Perinatal Medical Center «Mother and child», Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Urticaria is a common skin disorder characterized by skin rash which primary element is blister. According to epidemiological studies, 15% to 25% of the population will experience an episode of urticaria at least once in their lives. In 25% of patients, urticaria becomes chronic. The paper discusses known and probable causative factors for urticaria in order to optimize diagnostic and treatment modalities. Etiology, pathogenesis, clinical signs, and therapeutic approaches are described. Histamine is one of the key mediators of allergic inflammation. Hence, second-generation histamine H_1 receptor antagonists are first-line treatment for chronic urticaria. Desloratadine differs from other second-generation antihistamines in its triple mechanism of action, i.e., it blocks H_1 receptors and provides significant anti-allergy and anti-inflammatory effects by inhibiting the production of many mediators by mast cells, basophils, and other inflammatory cells. Desloratadine/Elizey can be recommended for chronic urticaria treatment due to its favorable safety profile and good tolerability. Elizey significantly improves the quality of life in patients with chronic urticaria. No drug intolerance or side effects were documented.

Key words: urticaria, diagnosis, treatment, Elizey/desloratadine, efficacy, safety.

For citation: Takha T.V., Nazhmutdinova D.K. Chronic urticaria: first-choice drug // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 618–622.

Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) — это заболевание кожи, которым страдает 0,1–3% населения. ХИК поражает, как правило, лиц трудоспособного возраста, так как начало заболевания чаще приходится на второе и четвертое десятилетия жизни, при этом хотя бы один эпизод крапивницы в течение всей жизни возникает у 15–20% как детского, так и взрослого населения. Хроническую крапивницу в 2 раза чаще диагностируют у женщин среднего возраста, что обусловлено наличием дисгормональных и нейроэндокринных расстройств [1, 2]. Приблизительно у 50% больных хроническая крапивница сочетается с отеком Квинке [3]. У пациентов с ХИК значительно нарушается качество жизни, что выражается в нарушении сна, изменении эмоционального фона, возникновении определенных проблем в повседневной жизни [4, 5].

Крапивница может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптомом целого ряда заболеваний.

Клинические проявления крапивницы являются результатом высвобождения и синтеза медиаторов, преимущественно тучными клетками, расположенными в коже, к чему приводят иммунные, неиммунные, а также идиопатические факторы.

Первичным элементом при крапивнице является волдырь — уртика. При надавливании уртикарный элемент бледнеет, что свидетельствует о наличии в очагах поражения кожи расширенных кровеносных сосудов и отека. Уртикарная сыпь сопровождается зудом, который усиливается ночью и сохраняется от нескольких минут до 48 ч [6]. Спустя указанный срок элементы сыпи бесследно исчезают, однако новые высыпания могут появляться в разное время на других участках тела (рис. 1) [7].

На гистологическом уровне – это отек и периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами и нейтрофилами эпидермиса и верхнего слоя дермы со сдавлением вен и лимфатических сосудов. Крапивница и отек Квинке могут развиваться вместе или раздельно. Если отек охватывает кожу и подкожные ткани, такое состояние определяется как ангионевротический отек, или отек Квинке. При крапивнице в процесс вовлекаются только поверхностные слои кожи. При отеке Квинке зуд выражен меньше, но боль и чувство жжения аналогичны. Крапивница может встречаться на любой части тела, в то время как отек Квинке – чаще на участках, богатых соединительной тканью, на лице, конечностях и гениталиях. В отличие от других форм отека, симметричность его расположения отсутствует (рис. 2) [8].

Выделяют острую (до 6 нед.) и хроническую (более 6 нед.) крапивницу. При многократном появлении высыпаний диагностируют рецидивирующую крапивницу.

Крапивница наиболее часто связана с пищевой, лекарственной аллергией, а также может быть опосредована глистной инвазией, вирусной инфекцией. При этом у половины больных причину уртикарной сыпи выявить не удается – такая крапивница обозначается, как идиопатическая. Ранее считалось, что крапивница в большинстве своем является идиопатической и составляет 80–95% от всех случаев крапивницы. В литературе последних лет все реже встречается название «идиопатическая крапивница», более распространенным стал термин «хроническая крапивница», так как в процессе многолетнего наблюдения за больными с ранее установленным диагнозом «идиопатическая крапивница» многими исследователями в 35–55% случаев был выявлен аутоиммунный генез [7, 8]. Хроническая крапивница также может быть опосредована паразитами, что объясняется их стимулирующей ролью в развитии IgE-иммунного ответа, однако, клиническое разрешение крапивницы путем элиминации паразитов достигается лишь в 8–16% случаев [9]. Одной из причин повышенной активации тучных клеток у больных хронической крапивницей называют часто выявляющуюся инфекционно-воспалительную патологию органов пищеварительного тракта.

Инфекция *Helicobacter pylori* также рассматривается в связи с хронической крапивницей. Установлено, что частота ее выявления среди больных крапивницей и в популяции одинакова. Однако иммунный ответ на *H. pylori* у пациентов с крапивницей может отличаться. Более того, анализ суще-

ствующих исследований выявил, что ремиссия крапивницы более вероятна в тех случаях, когда антибактериальная терапия приводит к иррадикации *H. pylori* [10]. У части больных обнаружено сочетание хронической крапивницы с аутоиммунной патологией щитовидной железы, сопровождающейся выявлением в сыворотке антитиреоидных антител, которые могут быть маркером аутоиммунного характера, однако механизмы связи антитиреоидных аутоантител с активацией тучной клетки остаются неясными [11].

При ХИК уртикарные элементы сохраняются дольше, чем при различного рода физической крапивнице, – обычно до 8–12 ч и сопровождаются более выраженным зудом, особенно вечером и ночью. При ХИК у 25–45% больных обнаруживают признаки аутоиммунного заболевания. У таких больных уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) существенно ниже, а к обильной и распространенной уртикарной сыпи добавляется выраженный зуд [12]. При исследовании биоптатов кожи у пациентов с ХИК и наличием FcεRI/IgE-антител нередко выявляют периваскулярные инфильтраты, в основном состоящие из нейтрофилов, эозинофилов и мононуклеарных клеток [13, 14]. Почти у трети больных ХИК выявляются аутоиммунные реакции на ткань щитовидной железы. При этом у большинства из них отсутствуют какие-либо клинические симптомы поражения щитовидной железы и изменение уровней гормонов, отмечается уменьшение или исчезновение симптомов крапивницы после назначения L-тироксина [11, 14–16].

Помимо оценки анамнеза, клинических симптомов заболевания и его течения, в проведении дифференциальной диагностики хронических крапивниц помогают лабораторные исследования:

- кожные тесты или определение специфических IgE-антител в крови позволяют выявить связь сыпи с едой, лекарственными препаратами, укусами насекомых, пыльцой растений, животными;
- посев при наличии хронического очага воспаления для выделения культуры бактерий и определения их чувствительности;
- исследование функции щитовидной железы;
- анализ кала на яйца гельминтов;
- тесты на наличие аутоантител;
- общий анализ крови, СОЭ, определение С-реактивного белка;
- выявление *H. pylori* [17].



Рис. 1. Хроническая крапивница



Рис. 2. Отек Квинке

Основными препаратами в лечении хронической крапивницы служат антигистаминные препараты. Несмотря на то, что антигистаминные средства I поколения (дифенгидрамин, гидроксизин и т. д.) эффективно устраняют симптомы крапивницы, их назначение сопряжено с возникновением большого числа побочных эффектов. К ним относятся сонливость, антихолинергический эффект (сухость слизистых оболочек, головокружение, запор, задержка мочеиспускания и др.), нарушение памяти, внимания, которые могут сохраняться в течение суток после приема препарата. В соответствии с Международным руководством по лечению крапивницы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO management guideline) антигистаминные препараты I поколения (седативные) не должны использоваться в качестве первоочередного лечения больных крапивницей. Исключением могут быть только те ситуации, когда невозможно использовать антигистаминные препараты II поколения.

В настоящее время первоочередным считается назначение неседативных антигистаминных препаратов II поколения. Эти препараты, лишённые побочных эффектов, присущих антигистаминным средствам I поколения, не менее эффективно блокируют H_1 -рецепторы к гистамину и подавляют симптомы крапивницы, существенно улучшая качество жизни больных [18, 19].

Среди «неседативных» антигистаминных препаратов особого внимания заслуживает дезлоратадин (Элизей), являющийся первичным фармакологически активным метаболитом хорошо известного лоратадина.

Дезлоратадин – препарат, поступающий в организм в виде активного вещества, что обеспечивает его более высокий профиль безопасности. Он был синтезирован в 1998 г., в России зарегистрирован в 2001 г. Дезлоратадин обладает способностью подавлять острую фазу аллергического ответа за счет блокирования H_1 -рецепторов. В экспериментальных исследованиях было показано, что дезлоратадин отличается наибольшим сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними. Дезлоратадин неконкурентно связывается с H_1 -рецепторами и, по данным клинических исследований, обладает в 52, 57, 194 и 153 раза более высокой активностью, чем цетиризин, эбастин, фексофенадин и лоратадин соответственно. Препарат быстро всасывается после приема внутрь и характеризуется большой скоростью достижения максимальной плазменной концентрации и быстрым началом действия (через 1,25–3,00 ч). Фармакокинетика дезлоратадина линейна и пропорциональна дозе. Период полувыведения препарата составляет 21–24 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Прием пищи не оказывает влияния на скорость и степень всасывания препарата. Выявлено, что фармакокинетика и биодоступность дезлоратадина одинаковы при приеме препарата натощак и после стандартизированной пищи у здоровых людей (максимальная концентрация натощак и после еды составила 3,30 и 3,53 нг/мл соответственно, $p=0,17$). Следовательно, препарат можно принимать независимо от приема пищи, что свидетельствует об удобстве его применения. Метаболизм и выведение препарата не зависят от возраста и пола больного [20–24].

Исследования на животных *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что дезлоратадин, ингибируя ряд медиаторов воспаления, обладает дополнительными антиаллергическими и противовоспалительными эффектами, не связанными с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов. В физиологической концентрации препарат эффективно угнетает продукцию гистаминозависимых провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8, которые, как известно, высвобождаются из эндотелиальных

клеток, базофилов и тучных клеток, стимулируют секрецию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α . Дезлоратадин оказывает влияние на активацию и выживание эозинофилов. Эозинофилы, являясь ключевыми эффекторными клетками в аллергической реакции, продуцируют цитокины, хемокины, лейко-триены и нейромодуляторы. Кроме того, дезлоратадин за счет обратного агонизма снижает экспрессию ядерного фактора κB (NF- κB), известного в качестве индуктора RANTES, главного аттрактанта для эозинофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов, способствующего активации эозинофилов и высвобождению гистамина из базофилов. Дезлоратадин сильнее других антигистаминных препаратов ингибирует активность NF- κB , стимулирующего высвобождение провоспалительных медиаторов из базофилов и тучных клеток. По этому эффекту препарат превосходит цетиризин, лоратадин и фексофенадин. Последние исследования показали, что дезлоратадин может также ингибировать дегрануляцию тучных клеток и последующее высвобождение гистамина. Кроме того, дезлоратадин ингибирует экспрессию Р-селектина, индуцируемую гистамином [25–27].

Дезлоратадин характеризуется высоким уровнем безопасности при его применении. Он не вызывает негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов, не обладает снотворным действием и не влияет на когнитивные функции. Препарат может применяться пациентами с патологией гепатобилиарной системы и заболеваниями почек, разрешен к применению у детей с 1 года [23, 24]. В ряду представителей антигистаминных препаратов II поколения дезлоратадин выделяется более чем 15-летним успешным опытом широкого медицинского применения и большой доказательной базой.

Эффективность и безопасность дезлоратадина в лечении больных ХИК доказаны многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями. J. Ring, R. Hein, A. Gauger провели многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 190 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХИК. При обострении заболевания 1-й группе пациентов назначали дезлоратадин 5 мг/сут, 2-й группе – плацебо (контроль). Длительность лечения достигала 6 нед. Первичным критерием эффективности была средняя динамика индекса зуда в течение первых 7 дней лечения по сравнению с исходным показателем. Выявлено, что в течение 1-й недели у больных, получавших дезлоратадин, индекс зуда уменьшился на 56%, а в контрольной группе – на 22%, отмечено также более быстрое регрессирование высыпаний на коже, чем в контрольной группе. Обнаружено, что у пациентов из 1-й группы в конце 1-й недели лечения степень нарушения сна при применении препарата уменьшилась на 53%, а у пациентов из 2-й группы – только на 18%. Через 6 нед. на фоне лечения препаратом индекс зуда уменьшился на 74%, а на фоне приема плацебо – на 48,7%. К концу исследования у пациентов, принимавших дезлоратадин, степень нарушения сна уменьшилась почти на 80%. Как больные, так и врачи высоко оценили общую положительную динамику симптомов ХИК и ответ на лечение дезлоратадином. Частота нежелательных явлений была сопоставима в 2-х группах, серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано [28]. В более позднем исследовании 137 больных со среднетяжелой и тяжелой формой ХИК были рандомизированы на 2 группы. Пациентам из 1-й группы назначали дезлоратадин 5 мг/сут, из 2-й – плацебо в течение 6 нед. К концу исследования индекс зуда в группе дезлоратадина уменьшился на 1,43, а в

группе плацебо – на 0,86 ($p=0,004$). Через 6 нед. количество больных с полным, значительным или умеренным ответом на лечение было выше в группе больных, получавших дезлоратадин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (68,8 и 36,8% соответственно). Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано, а частота любых нежелательных реакций составила 11,1% в группе плацебо и 6,2% в группе дезлоратадина [29].

В другом исследовании было показано, что дезлоратадин уменьшал выраженность основных клинических симптомов ХИК, прежде всего зуда, на 50–70%. Действие препарата продолжалось до 24 ч. Уменьшение симптомов зуда в конце интервала приема дезлоратадина отмечалось у 45% пациентов (против 4% принимавших плацебо) и после 6 нед. приема – у 69%. Также наблюдалось достоверное уменьшение размеров и числа пузырей на фоне терапии дезлоратадином при его длительном применении. Пациенты отмечали улучшение сна на 80%. Оценка качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема препарата в течение 7 дней показала снижение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index (DLQI) с 13,4 до 9,1. У 60% больных в течение указанного срока индекс DLQI уменьшился в среднем на 2 балла. К концу исследования доля таких пациентов достигла 77% ($p<0,0001$) [30].

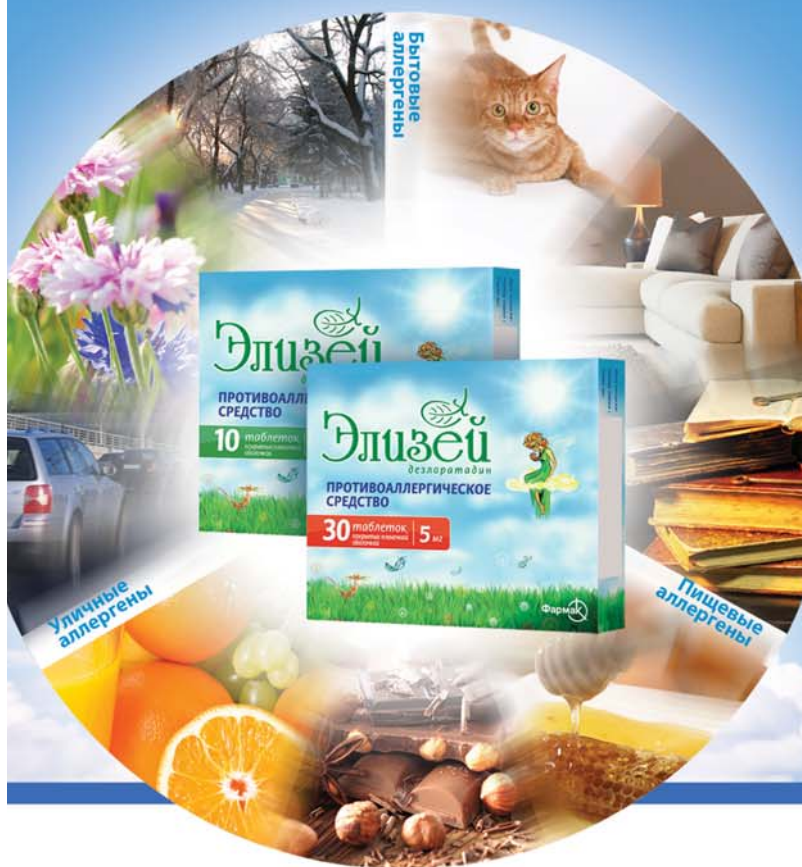
В Германии в 2001–2002 гг. обследовалось 77 800 пациентов старше 12 лет. Симптомы аллергических заболеваний оценивались до и после лечения. В результате лечения дезлоратадином у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов, что свидетельствовало о выраженном клиническом эффекте [31]. В клиническом исследовании с включением 12 050 пациентов была подтверждена высокая терапевтическая эффективность дезлоратадина при ХИК. При этом было отмечено отсутствие седативного влияния и сохранность психомоторных функций [32].

В России также был проведен ряд исследований под руководством Ю.В. Сергеева, Н.В. Кунгурова, И.М. Корсунской и соавт., направленных на оценку эффективности применения дезлоратадина в терапии различных дерматозов, сопровождающихся зудом. Проводимая терапия дезлоратадином дала положительный эффект в виде уменьшения зуда или его полного регресса у 90% пациентов. Побочных эффектов при проведении лечения дезлоратадином отмечено не было [33–35].

Дезлоратадин удовлетворяет всем критериям ARIA/EAACI и рекомендуется в качестве первой линии лечения аллергодерматозов [36, 37]. Он обладает особыми фармакокинетическими свойствами: быстро абсорбируется, на его биодоступность не влияет прием пищи, соков. Период полураспада дезлоратадина составляет 21–27 ч, что позволяет сохранять его терапевтическую активность неизменной при однократном приеме в сутки (в отличие от других антигистаминных препаратов II поколения). Более того, исследование совместимости дезлоратадина с другими лекарственными препаратами не выявило каких-либо значимых взаимодействий.

Отличительной особенностью дезлоратадина от других противоаллергических препаратов II поколения является тройной механизм действия: он не только блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы, но и обладает выраженной противоаллергической и противовоспалительной активностью посредством ингибирования синтеза множества других медиаторов тучными клетками, базофилами и другими клетками, участвующими в развитии воспаления [38].

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

Дезлоратадин тормозит развитие не только ранней, но и поздней фазы аллергической реакции, которая связана с накоплением «клеток воспаления» в очаге поражения. Этот уникальный фармакологический эффект дезлоратадина подавляет формирование хронического воспаления, которое при отсутствии адекватной терапии может привести к затяжному течению болезни. Дополнительным подтверждением противовоспалительной активности дезлоратадина, связанной с подавлением не только аллергического воспаления, является его способность тормозить развитие эритемы при воздействии ультрафиолетового излучения В-диапазона [39].

Клиническая эффективность и безопасность дезлоратадина при хронической крапивнице была доказана при проведении мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с помощью двойного слепого метода. Эффективность в отношении подавления зуда отмечалась с первого дня применения препарата и сохранялась в течение последующих 6 нед. Кроме того, лечение дезлоратадином приводило к устранению или существенному уменьшению выраженности таких симптомов ХИК, как нарушение сна, снижение активности и работоспособности пациентов. При этом побочные эффекты отсутствовали [40].

Одним из препаратов, широко применяемым в клинической практике, является Элизей (дезлоратадин 5 мг). Так как хроническая крапивница заболевание длительное и рецидивирующее, то препарат выгоден с фармакоэкономической позиции. Обладает противоаллергическим, противозудным и противоэкссудативным действием.

Эффективное купирование симптомов крапивницы при назначении Элизея в дозировке 5 мг наступает уже в первые сутки лечения, продолжается весь период применения препарата и заключается в быстром и стойком уменьшении сыпи, зуда, улучшении сна и активности пациентов в дневное время, т.е. применение Элизея при хронической крапивнице сопровождается существенным улучшением качества жизни больных. У Элизея практически отсутствует седативный эффект, препарат не влияет на когнитивные функции (чтение, вождение). Элизей назначается с 12 лет, в дозировке 5 мг (1 таблетка), один раз в сутки, независимо от приема еды. Длительность приема зависит от степени тяжести и формы крапивницы.

Высокая степень безопасности и хорошая переносимость дают основание рекомендовать Элизей для лечения пациентов, страдающих хронической крапивницей.

Литература

- Greaves M.W. Chronic urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. P. 664–672.
- T. Zuberbier, C. Bindslev-Jensen, W. Canonica et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2006. Vol. 61. P. 321–331.
- Kozel M., Sabroe R. Chronic Urticaria. Aetiology, management and current and future treatment options // *Drug.* 2004. Vol. 64. P. 2516–2536.
- O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 136. P. 197.
- Baiardini I., Giardini A., Pasquali M. et al. // Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy // *Allergy.* 2003. Vol. 58 (7). P. 621–623
- Ring J., Brockow K., Ollert M., Engst R. Antihistamines in urticaria // *Clin Exp Allergy.* 1999. Vol. 29 (Suppl. 11) P. 31–37.
- Simons F.E.R. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis // *J. of Allergy and Clin Immunology.* 2001. Vol. 107(4). P. 703–706.
- Гervazieva B.B., Rahmatullina I.M., Sibgatullina N.A., Клинико-иммунологические особенности хронической рецидивирующей крапивницы. Казанский медицинский журнал, № 2., 2003. С. 127–131 [Gervazieva V.B., Rahmatullina I.M., Sibgatullina N.A., Kliniko-immunologicheskie osobennosti hronicheskoy recidivirujushhej krapivnicy, Kazanskij medicinskij zhurnal, № 2., 2003. S. 127–131 (in Russian)].
- Liutu M., Kalimo K., Uksila J., Savolainen J. Extraction of IgE-binding components of *Helicobacter pylori* by immunoblotting analysis in chronic urticaria patients. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* -2001.- 1263.: 213–217.
- Part II: Chronic urticaria / angioedema; *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*; Palamine, Dec. 2000; Anonymous; p. 532–547.
- Heymann W.R. Chronic urticaria and angioedema associated With thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications // *J - Am Acad - Dermatol - 1999 - Feb*; 40(2Pt1): 229–32.
- Ryhal B., Demera R.S., Choenfeld Y., Peter J.B., Gershwin M.E. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? // *J Invest Clin Immunol.* 2001. Vol. 11. P. 16–20.
- Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., Barr R.M., Black A.K., Greaves M.W. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FeRI or anti-IgE autoantibodies // *J Am Acad Dermatol.* 1999. Vol. 40. P. 443–450.
- Grattan C., Boon A.P., Eady R.A., Winkelmann R.K. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions // *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1990. Vol. 93. P. 198–204.
- Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E., Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity // *J Invest Alergol Clin Immunol.* 2000. Vol. 10. P. 342–345.
- Zauli D., Deleonard G., Goderaro S. et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria // *Allergy Asthma Proc.* 2001. Vol. 22 P. 93–95.
- Чебуркин А.А. Хроническая рецидивирующая крапивница: синдром или болезнь? // *PMЖ.* 2011. Т. 19. № 22. С.1342–1347 [Cheburkin A.A. Hronicheskaja recidivirujushhaja krapivnica: sindrom ili bolezn'? // *RMZh.* 2011. Т. 19. № 22. С.1342–1347 (in Russian)].
- Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Mark H., Stingl G., Henz B.M. Management of urticaria: a consensus report // *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001. Vol. 6. P. 128–131.
- [Guideline] Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* Oct 2009. Vol. 64(10). P. 1427–1443.
- Татауршикова Н.С. Дезлоратадин – современное эффективное средство лечения аллергического ринита // *Фарматека.* 2013. № 10. С. 66–68 [Tataurshhikova N.S. Desloratadin – sovremennoe jeffektivnoe sredstvo lechenija allergicheskogo rinita // *Farmateka.* 2013. № 10. С. 66–68 (in Russian)].
- Geha R.S., Meltzer E.O. Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine // *J Allergy Clin Immunol.* 2001. Vol. 107(4). P. 751–762.
- Molimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans // *Fundam Clin Pharmacol.* 2004. Vol. 18(4). P. 399–411.
- Affrime M. et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly // *Clin Pharmacokinet.* 2002. Vol. 41. Suppl 1. P. 13–19.
- Limon L., Kockler D.R. Desloratadine: a nonsedating antihistamine // *Ann Pharmacother.* 2003. Vol. 37 (2). P. 237–246; quiz 313–316.
- Wu R.L. et al. Desloratadine inhibits constitutive and histamine-stimulated nuclear factor-kappaB activity consistent with inverse agonism at the histamine H₁ Receptor // *Int Arch Allergy Immunol.* 2004. Vol. 135 (4). P. 313–318.
- Borish L.C., Steinke J.W. 2. Cytokines and chemokines // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. Vol. 111 (2 Suppl). P. 460–475.
- Genovese A. et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells // *Clin Exp Allergy.* 1997. Vol. 27(5). P. 559–567.
- Ring J., Hein R., Gauger A., Bronsky E., Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int J Dermatol.* 2001. Vol. 40. P. 72–76.
- Ortonne J.P., Grob J.J., Auquier P. et al. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria // *Am J Clin Dermatol.* 2007. Vol. 8(1). P. 37–42.
- Lachapelle J.M., Decroix J., Henrijean E. et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006. Vol. 20(3). P. 288–292.
- Bachert C., Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria results of four postmarketing surveillance studies // *Clin Drug Investig.* 2010. Vol. 30(2). P. 109–122.
- Montoro J. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system // *J. Invest Allergol Clin Immunol.* 2006. Vol. 16 (Suppl 1). P. 24–28.
- Сергеев Ю.В., Новиков В.И., Новикова Р.Д., Сергеев А.Ю. Применение эриуса (дезлоратадина) при atopическом дерматите у детей // *Аллергология.* 2003. № 2 (6). С. 85–86 [Sergeev Ju.V., Novikov V.I., Novikova R.D., Sergeev A.Ju. Primenenie jeriusa (desloratadina) pri atopicheskom dermatite u detej // *Allergologija.* 2003. № 2 (6). С. 85–86 (in Russian)].
- Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В., Хосева Е.Н. Применение антигистаминного препарата эриус (дезлоратадин) в комплексной терапии хронических дерматозов // *Аллергология.* 2005. № 3. С. 51–55 [Kungurov N.V., Kohan M.M., Keniksfest Ju.V., Grishaeva E.V., Hoseva E.N. Primenenie antigistaminnogo preparata jerius (desloratadin) v kompleksnoj terapii hronicheskikh dermatozov // *Allergologija.* 2005. № 3. С. 51–55 (in Russian)].
- Корсунская И.М., Шашкова Т.В. Эффективность Эриуса при различных заболеваниях кожи // *Аллергология.* 2003. № 3. С. 46–47 [Korsunskaja I.M., Shashkova T.V. Jeffektivnost' Jeriusa pri razlichnyh zabolevaniyah kozhi // *Allergologija.* 2003. № 3. С. 46–47 (in Russian)].
- DuBuske L.M. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders // *Expert Opin Pharmacother.* 2005. Vol. 6(14). P. 2511–2523.
- Bousquet J. et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial // *Allergy.* 2003. Vol. 58(8). P. 733–741.
- Bachert C. Therapeutic points of intervention and clinical implications: role of desloratadine // *Clin Exp Immunol.* 2002. Vol. 57 (Suppl 75). P. 13–18.
- Reuther T., Williams S.C., Kerscher M. Anti-inflammatory activity of desloratadine: a pilot study. Poster abstract presented at 20th World Congress of Dermatology, 4–5 July 2002, Paris, France.
- Ring J., Hein R., Gauger A., Bronsky E., Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Int J Dermatol.* 2001. Vol. 40. P. 72–76.

Современные возможности терапии онихомикозов

Профессор В.Ю. Васенова, профессор Ю.С. Бутов

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый 5-й человек на планете является носителем микотической инфекции или страдает тем или иным грибковым заболеванием. Одним из самых распространенных является онихомикоз – он составляет 78% всех дерматофитий и 24% всей дерматологической патологии. Количество больных с микозом и онихомикозом увеличивается каждый год на 5% и за последние 10 лет возросло в 2,5 раза. Основными возбудителями онихомикоза являются дерматофиты (около 80% случаев), реже встречаются дрожжеподобные и плесневые грибы. Данная статья посвящена этиологии, эпидемиологии онихомикоза, заболеваемости среди мужчин и женщин, частоте встречаемости семейного онихомикоза, которая, по нашим данным, составляет 55%. Описана клиническая картина и варианты течения онихомикоза, клиническая классификация грибковых инфекций ногтей, информация о методах диагностики. Приводятся данные об экзогенных и эндогенных провоцирующих факторах, о современных возможностях лечения грибковой инфекции ногтевых пластинок. Представлена информация о разных методах лечения, применении наружных, системных препаратов, о ситуациях, когда возможна только наружная терапия, о целесообразности и эффективности проведения комбинированной терапии.

Ключевые слова: онихомикоз, провоцирующие факторы, возбудители, семейный онихомикоз, комбинированная терапия.

Для цитирования: Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современные возможности терапии онихомикозов //РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 623–627.

Current treatment modalities for onychomycosis

Vasenova V.Yu., Butov Yu.S.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

According to the World Health Organization, one in every five persons in the world is a carrier of a fungal infection or suffers from a fungal disease. Onychomycosis is one of the most common disorders in dermatology and accounts for 78% cases of dermatophytosis and 24% cases of skin disorders. The number of patients with mycosis and onychomycosis increases at the rate of 5% every year. Over the past decade, 2.5 times increase was seen. The major (80% of cases) causative agents of onychomycoses are dermatophytes, yeast-like and mold fungi are less common. The paper discusses etiology and epidemiology of onychomycosis, its prevalence among men and women, and the rate of familial onychomycosis (our data suggest that it occurs in 55%). Clinical manifestations, onychomycosis types, clinical classification of fungal nail infections, and diagnostic tools are described. Exogenous and endogenous triggers as well as current treatment approaches and topical and systemic therapies are reviewed. In some clinical situations, topical antifungal drugs can be used only. However, in a number of patients, a combination of drugs is reasonable and effective.

Key words: onychomycosis, trigger, causative agent, familial onychomycosis, combination therapy.

For citation: Vasenova V.Yu., Butov Yu.S. Current treatment modalities for onychomycosis //RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 623–627.

Грибковые заболевания многочисленны и разнообразны, одним из самых распространенных как в нашей стране, так и в мире является онихомикоз. По данным разных авторов, частота встречаемости грибковых инфекций ногтей у взрослых колеблется от 7 до 30% [1–3].

Заболеваемость определяется различными факторами: экологическими, социальными, а также индивидуальными свойствами организма – полом, возрастом и наличием сопутствующих заболеваний [4]. Известно, что заболеваемость онихомикозами зависит от возраста: они редко встречаются у детей и подростков и значительно чаще – у лиц зрелого возраста, достигая почти 50% в возрасте 70 лет и старше. Это связано с медленным ростом ногтевых пластинок, часто встречающимся нарушением периферического кровообращения у пожилых людей [5, 6].

Единой статистики по частоте встречаемости онихомикоза у мужчин и женщин нет, одни авторы считают, что ча-

ще инфицируются мужчины, другие – что женщины. В нашей стране мужчины страдают онихомикозом в 1,3 раза чаще, чем женщины, но женщины в 1,5 раза чаще обращаются к врачу. С нашей точки зрения, это объясняется более внимательным отношением к собственному здоровью и внешнему виду, эстетическим восприятием ногтевых пластинок, немаловажную роль играет открытая обувь, которую женщины носят летом. Нередко мужчины отказываются идти к врачу, мотивируя это отсутствием времени или «несерьезностью» проблемы, с их точки зрения. Женщины же, напротив, склонны преувеличивать тяжесть заболевания [7, 8].

Существует большое количество экзогенных и эндогенных факторов, провоцирующих развитие онихомикоза. К экзогенным можно отнести различные микро- и макротравмы, длительное ношение «недышащей» обуви, что характерно для спортсменов, военных, рабочих определенных специальностей, а также климатические факторы (жар-

кий влажный климат). Эндогенные факторы – это возрастные особенности (онихомикозу более подвержены пожилые пациенты), различные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, вегетососудистая дистония, сосудистые заболевания нижних конечностей, ожирение, плоскостопие и другие деформации стоп, иммунодефицит), длительный прием лекарственных препаратов (антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков) [9, 10].

Важным аспектом в распространении грибковой инфекции является семейный онихомикоз. По нашим данным, 55% больных указывают на наличие семейного онихомикоза, при этом у 31% были инфицированы родители, у 19% – супруги, у остальных – другие члены семьи. В данном случае речь идет только о грибковом поражении ногтевых пластинок. Уместно предположить, что количество больных микозом стоп значительно больше, но на эти проявления подавляющее большинство пациентов, повторим, не обращают внимания.

Средняя длительность течения онихомикоза стоп, по нашим данным, составляет 9 лет, кистей рук – около 2-х лет, при этом у части пациентов болезнь продолжается от нескольких месяцев до 2–3-х лет, но некоторые страдают 30–40 лет и более. Немаловажную роль в длительном течении онихомикоза у многих пациентов играет запоздалое обращение к врачу, поскольку изменения ногтей до поры до времени не вызывают серьезного дискомфорта. Одни заболевшие не понимают, что изменения ногтей вызваны грибковой инфекцией, другие экономят время и деньги на лечение. Изменение формы и цвета ногтевых пластинок на пальцах рук по эстетическим соображениям чаще вызывает у их обладателей беспокойство и заставляет раньше обращаться за медицинской помощью.

Основными возбудителями онихомикозов являются дерматофиты, на долю которых приходится около 80% всех случаев развития грибковой инфекции ногтей, дрожжеподобные, плесневые грибы вызывают заболевание значительно реже [11].

Основные возбудители онихомикоза в России, Европе, США – *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, на долю *Tr. rubrum* приходится от 70 до 90% случаев онихомикозов ногтей стоп, *Tr. mentagrophytes* является этиологическим фактором заболевания в 10–20% случаев. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – вторые по частоте возбудители онихомикозов, пора-

жающие ногтевые пластинки пальцев рук в 40–60% случаев, ног – в 5–10%. Основным возбудителем кандидозного онихомикоза является *Candida albicans*, реже выявляются *C. parapsilosis* и *C. krusei* [12]. Грибковое поражение ногтевых пластинок пальцев ног, вызванное плесневыми и дрожжеподобными грибами, чаще встречается в странах с субтропическим и тропическим климатом [13, 14].

Клиническая картина онихомикоза весьма вариабельна. По классификации А.М. Ариевича, ногтевые пластинки могут изменяться по атрофическому, нормотрофическому и гипертрофическому типу [15]. При атрофическом типе ногтевая пластинка отслаивается с дистального (онихолизис) (рис. 1) или проксимального (онихомадезис) края. Такой тип поражения чаще встречается на кистях, но возможен и на стопах (рис. 2). При онихолизисе ногтевая пластинка чаще остается целой, при онихомадезисе – разрушается, что характерно для кандидамикотической инфекции (рис. 3). В ряде случаев ногтевые пластинки не отслаиваются, а разрушаются с дистального края.

Нормотрофический тип (хромонихия) заключается в изменении цвета ногтя, появлении с дистального края полос и пятен белого, желтоватого или серого цвета. К этой же форме можно отнести и поверхностный белый онихомикоз, при котором патологический процесс затрагивает только верхний слой ногтя.

При гипертрофическом типе (рис. 4) ногтевая пластинка утолщается, становится тусклой, серо-желтого цвета, теряет блеск, меняется ее конфигурация за счет подногтевого гиперкератоза, в запущенных случаях развивается онихогрифоз (рис. 5).

Важно помнить, что онихомикоз не только эстетическая проблема, это хроническое инфекционное заболевание, которое достаточно сложно лечится и может отягчать течение или провоцировать развитие аллергических дерматозов, рожистого воспаления нижних конечностей и других патологических состояний [16].

Вместе с тем для подбора адекватной терапии очень важна правильная диагностика, нельзя ставить диагноз только на основании клинической картины, т. к. под клинику онихомикоза могут маскироваться ониходистрофии и ряд дерматозов, протекающих с поражением ногтевых пластинок (псориаз, атопический дерматит, красный плоский лишай и др.). Нельзя забывать и о возможности инфи-



Рис. 1. Онихолизис



Рис. 2. Проксимальная форма онихомикоза кандидозной этиологии

цирования грибковой инфекцией ногтей, измененных в результате одного из этих состояний. Самым простым и быстрым способом подтверждения диагноза является микроскопия (тест с 20% раствором КОН), культуральная диагностика (посев на среду Сабуро) применяется реже в связи с длительностью проведения исследования, а также в связи с тем, что при посеве не всегда удается получить рост возбудителя.

Терапия онихомикоза обязательно должна быть комплексной и включать в себя применение наружных средств, системных препаратов и полное или частичное удаление пораженной ногтевой пластинки [17–20]. Необходимо помнить, что системные антимикотики назначаются только после обследования пациента (биохимический анализ крови).

На сегодняшний момент существует большое количество местных антимикотиков, монотерапия которыми целесообразна лишь при небольшой площади поражения, при поверхностном белом онихомикозе или как паллиативный вариант при наличии серьезных противопоказаний для назначения системных препаратов. Применение наружных препаратов безопасно в связи с отсутствием системного воздействия на организм, но не всегда эффективно, т. к. при наличии гиперкератоза активное вещество не проникает сквозь толщу ногтевой пластинки, не достигает ногтевого ложа и зоны матрикса и, как следствие, не вызывает гибели грибковых клеток.

Для наружной терапии онихомикозов рекомендованы препараты в виде лаков – аморолфин и циклопирокс [21].

Аморолфин является препаратом с широким спектром действия – он эффективен в отношении дерматофитов, дрожжевых, плесневых, диморфных грибов [22–24]. Циклопирокс также действует на разные виды грибов и, помимо этого, обладает бактерицидным действием в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, что очень важно в связи с участвовавшими случаями микст-инфекций [25].

При выборе системных препаратов необходимо учитывать наличие или отсутствие у пациентов сопутствующей патологии, возраст, ценовой диапазон, а также удобство применения.

На сегодняшний день для терапии онихомикозов используют аллиламины (тербинафин) и азолы (итраконазол, флуконазол). Гризеофульвин и кетоконазол для лечения онихомикозов в настоящее время практически не применяются в связи с низкой эффективностью, длительным курсом терапии и высоким риском развития побочных явлений. Тербинафин высокоэффективен для лечения дерматофитийного онихомикоза, итраконазол обладает широким спектром действия, он губителен для дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, флуконазол действует на дрожжеподобные грибы и в меньшей степени на дерматофиты [26, 27].

К достоинствам тербинафина относится возможность его применения у детей, пациентов с диабетом, пожилых людей, но традиционный непрерывный курс лечения не всегда бывает удобен для пациентов. Он назначается по 250 мг 1 раз в сутки, при онихомикозе кистей длитель-

ИТРАЗОЛ®

итраконазол

7 дней приёма
и **21** день отдыха*

- ✓ КЕРАТОФИЛЬНОСТЬ
- ✓ ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ
- ✓ УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЁМА



АО «ВЕРТЕКС», Россия, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А,
Горячая линия: 8-800-2000-305

*При лечении онихомикоза по схеме пульс-терапии – по 2 капсулы 2 раза в день в течение 7 дней и перерыв на 21 день до следующего курса



ность лечения составляет 3 мес., стоп – до 6 мес. [28]. Эффективность стандартной методики в разных исследова-



Рис. 3. Онихомадезис

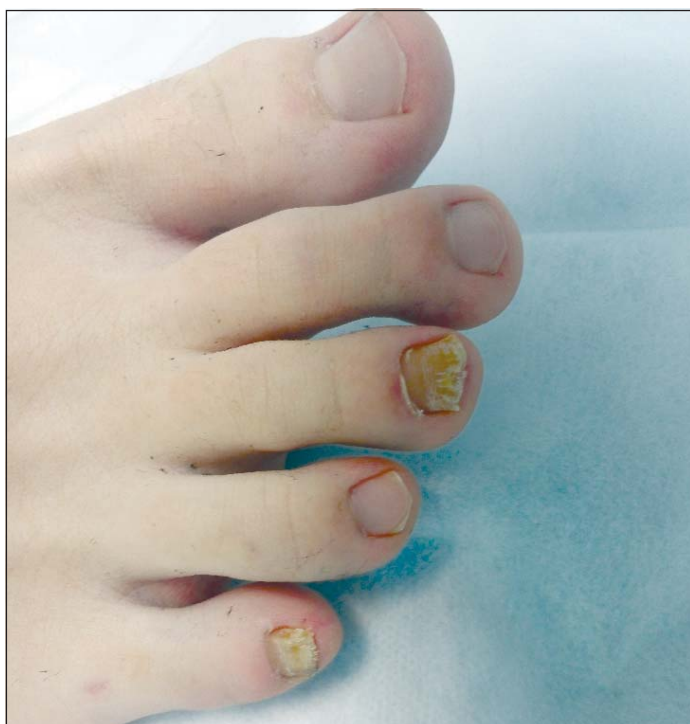


Рис. 4. Гипертрофический тип поражения



Рис. 5. Онихогрифоз

ниях различна. По данным R. Baran et al., терапевтический эффект был достигнут у 59,2% больных при назначении тербинафина в течение 3 мес. в комбинации с лаком аморфным в течение 12 мес., при монотерапии тербинафином в течение 3 мес. – у 45% [29]. Другие авторы указывают на значительно более высокий эффект от проведенного лечения – от 94 до 96,6% [30, 31].

Выбирая системный препарат, врач учитывает его эффективность, наличие побочных эффектов, удобство применения и стоимость. Препаратом, отвечающим оптимальным требованиям, является итраконазол, он отличается хорошей переносимостью, возможностью применения у детей, способен накапливаться и длительное время сохраняться в ногтевых пластинках [32]. Эффективность его применения, по данным разных авторов, составляет от 70 до 98% [33–35]. Оптимальной схемой лечения является пульс-терапия по 200 мг 2 раза в сутки, при поражении ногтевых пластинок кистей рекомендуется 2–3 пульса, при инфицировании стоп – 4–5 пульсов.

Механизм действия итраконазола заключается в ингибировании биосинтеза эргостерола – основного компонента клеточной мембраны гриба, участвующего в поддержании структурной целостности мембраны. Нарушение синтеза эргостерола приводит к изменению проницаемости мембраны и лизису клетки, что и обуславливает противогрибковый эффект препарата.

При назначении лечения врач может выбрать как оригинальный препарат, так и любой из существующих дженериков, т. к. чаще всего курс лечения оригинальным препаратом бывает недоступен пациентам из-за высокой стоимости. Одним из эффективных современных препаратов является Итразол®, выпускаемый фармацевтической компанией «ВЕРТЕКС». Он производится по стандартам GMP («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика), по своим свойствам не уступает оригинальному препарату, но более доступен по цене. Особое внимание хотелось бы обратить на объем упаковок, в которых выпускается Итразол® – по 6, 14 и 42 капсулы. Наличие большой упаковки позволяет значительно повысить комплаентность пациентов.

Н.Н. Потекаевым и соавт. проведено исследование эффективности и безопасности применения Итразола® у 48 пациентов с онихомикозом стоп и кистей. Препарат назначался по схеме пульс-терапии, длительность составила 3–4 пульса в зависимости от степени поражения ногтевых пластин. Клиническая и микологическая эффективность терапии составила 98%, у 60,4% пациентов излечение наступило уже к 7-му месяцу от начала лечения. Препарат хорошо переносился больными, побочных явлений ни у одного из пациентов не выявлено [36].

Таким образом, в настоящее время существуют разнообразные препараты и схемы лечения онихомикоза, и врач располагает возможностью выбрать оптимальный вариант терапии для каждого конкретного пациента.

Литература

1. Kushwaha A., Murthy R.N., Murthy S.N., Elkeeb R., Hui X., Maibach H.I. Emerging therapies for the treatment of ungual onychomycosis // Drug Dev Ind Pharm. 2015. Vol. 41(10). P. 1575–1581. doi: 10.3109/03639045.2015.1033426. Epub 2015 May 22.
2. Hay R. Literature review // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005 Sep. Vol. 19. Suppl 1. P. 1–7.

3. Korting H.C., Schaller M. New developments in medical mycology // Hautarzt. 2001. Vol. 52. P. 91–97.
4. Ayanlowo O., Oladele R.O. Onychomycosis: updates and management challenges. A review // Niger Postgrad Med J. 2014 Jun. Vol. 21(2). P. 185–191.
5. Rosen T., Friedlander S.F., Kircik L., Zirwas M.J., Stein Gold L., Bhatia N., Gupta A.K. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape // J Drugs Dermatol. 2015 Mar. Vol. 14(3). P. 223–233.
6. Polat M., Ihan M.N. Dermatological Complaints of the Elderly Attending a Dermatology Outpatient Clinic in Turkey: A Prospective Study over a One-year Period // Acta Dermatovenerol Croat. 2015 Dec. Vol. 23(4). P. 277–281.
7. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Проект «Горячая линия»: итоги и результаты. Успехи медицинской микологии. 2003. Т. 2. С. 153–154. М.: Национальная академия микологии [Sergeev Ju.V., Sergeev A.Ju. Proekt «Gorjachaja linija»: itogi i rezul'taty. Uspehi medicinskoj mikologii. 2003. T. 2. S. 153–154. M.: Nacional'naja akademija mikologii (in Russian)].
8. Васенова В.Ю. Иммунопатогенез, морфофункциональная характеристика, клиника, комплексная терапия и профилактика онихомикозов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008 [Vasenova V.Ju. Immunopatogenez, morfofunkcional'naja harakteristika, klinika, kompleksnaja terapija i profilaktika onihomikozov: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008 (in Russian)].
9. Onalan O., Adar A., Keles H., Ertugrul G., Ozkan N., Aktas H., Karakaya E. Onychomycosis is associated with subclinical atherosclerosis in patients with diabetes // Vasa. 2015 Jan. Vol. 44(1). P. 59–64. doi: 10.1024/0301-1526/a000407.
10. Elewski B.E. Clinical pearl: diagnosis of onychomycosis // J. Am. Acad. Dermatol. 1995. Vol. 32. P. 500–501.
11. Gupta A.K., Nakrieko K.A. Trichophyton rubrum DNA strain switching increases in patients with onychomycosis failing antifungal treatments // Br J Dermatol. 2015 Jan. Vol. 172(1). P. 74–80. doi: 10.1111/bjd.13165. Epub 2014 Nov 30.
12. Ota evi S., Barac A., Pekmezovic M., Tasic S., Ignjatovi A., Mom ilovi S., Stojanovi P., Arsic Arsenijevic V., Hay R. The prevalence of Candida onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015 // Mycoses. 2016 Mar. Vol. 59(3). P. 167–172. doi: 10.1111/myc.12448. Epub 2015 Dec 29.
13. Afshar P., Khodavaissy S., Kalhori S., Ghasemi M., Razavyoon T. Onychomycosis in north-East of Iran // Iran J Microbiol. 2014 Apr. Vol. 6(2). P. 98–103.
14. Lemus-Espinoza D., Teresa Maniscalchi M., Villarroel O., B noli SB., Wahab F., Garc a O. Superficial mycoses in patients from Anzo tegui state, Venezuela, period 2002–2012 // Invest Clin. 2014 Dec. Vol. 55(4). P. 311–320.
15. Шеклаков Н.Д. Болезни ногтей. М., 1975. 216 с. [Sheklakov N.D. Bolezni nogetej. M., 1975. 216 s. (in Russian)].
16. Sotirion E., Konssidon-Eremondi Th., Kastoridon Ch. et al. Erysipelas and tinea pedis: a 4 years review // JEADV. 2004. Vol. 18(2). P. 385.
17. Lipner S.R., Scher R.K. Onychomycosis – A Small Step for Quality of Care // Curr Med Res Opin. 2016 Jan. Vol. 25. P. 1–10.
18. Claveau J., Vender R.B., Gupta A.K. Multitherapy approach to onychomycosis therapy // J Cutan Med Surg. 2006 Dec. Vol. 10. Suppl 2. P. 44–47.
19. Gupta A.K., Poulin Y., Lynde C.W. Canadian perspectives on antifungal treatment for onychomycosis // J Cutan Med Surg. 2006 Dec. Vol. 10. Suppl 2. P. 34–38.
20. Poulin Y., Thomas R., Gupta A.K. Brief treatment guide for onychomycosis // J Cutan Med Surg. 2006 Dec. Vol. 10. Suppl 2. P. 39–43.
21. Ghannoum M., Sevin K., Sarkany M. Amorolfine 5% Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay // Dermatol Ther (Heidelberg). 2016 Feb. 1.
22. Сонин Д.Б., Тарасова М.А., Борискина Л.А., Буданцева М.В. Опыт применения препаратов аморолфина в терапии онихомикоза // Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.). 2015. Vol. 1. P. 42–46 [Sonin D.B., Tarasova M.A., Boriskina L.A., Budanceva M.V. Opyt primeneniya preparatov amorolfina v terapii onihomikoza // Consilium Medicum. Dermatologija. (Pril.). 2015. Vol. 1. R. 42–46 (in Russian)].
23. Bunyaratavej S., Leeyaphan C., Rujitharanawong C., Surawan T.M., Muanprasat C., Matthapan L. Efficacy of 5% amorolfine nail lacquer in Neoscytalidium dimidiatum onychomycosis // J Dermatolog Treat. 2015 Nov. Vol. 11. P. 1–5.
24. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.T. et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. Vol. 24(8). P. 910–915. Epub 2009 Dec 17.
25. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современный взгляд на проблему онихомикоза // Фарматека. 2010. № 11(205). С. 32–37 [Belousova T.A., Gorjachkina M.V. Sovremennyy vzglyad na problemu onihomikoza // Farmateka. 2010. № 11(205). S. 32–37 (in Russian)].
26. Finch J.J., Warshaw E.M. Toenail onychomycosis: current and future treatment options // Dermatol Ther. 2007 Jan–Feb. Vol. 20(1). P. 31–46.
27. De S D.C., Lamas A.P., Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review // Am J Clin Dermatol. 2014 Feb. Vol. 15(1). P. 17–36. doi: 10.1007/s40257-013-0056-2.
28. Gupta A.K., Ryder J.E., Lynch L.E., Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence // J Drugs Dermatol. 2005 May–Jun. Vol. 4(3). P. 302–308.
29. Baran R., Sigurgeirsson B., de Berker D., Kaufmann R., Lecha M., Faergemann J., Kerrouche N., Sidou F. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement // Br J Dermatol. 2007 Jul. Vol. 157(1). P. 149–157.
30. Wen J., Lin Z.F. Effect of terbinafine in treating onychomycosis in children: clinical observation of 88 cases // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005 May. Vol. 25(5). P. 582–583.
31. Takiuchi I., Morishita N., Hamaguchi T., Ninomiya J., Higuchi R. Treatment Outcome and Relapse with Short-term Oral Terbinafine (250 mg/day) in Tinea Pedis // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 2005. Vol. 46(4). P. 285–289.
32. Gupta A.K., Cooper E.A., Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole // J Cutan Med Surg. 2013 May–Jun. Vol. 17(3). P. 201–206.
33. Рукавишников В.М. Микозы стоп. М.: МСД, 2003 [Rukavishnikova V.M. Mikozy stop. M.: MSD, 2003 (in Russian)].
34. Kawada A., Aragane Y., Tezuka T. Clinical and pharmacokinetic studies of continuous itraconazole for the treatment of onychomycosis // J Dermatol. 2004 Feb. Vol. 31(2). P. 104–108.
35. Maleszka R., Adamski Z. The treatment of extensive onychomycosis in aged patients // Wiad Parazytol. 2001. Vol. 47(4). P. 817–822.
36. Потекаев Н.Н., Цыкин А.А., Жукова О.В., Сирмайс Н.С. Опыт успешного лечения онихомикозов итраконазолом (Итразол®) // PMJ. 2014. № 24. С. 1790 [Potekaev N.N., Cykin A.A., Zhukova O.V., Sirmajs N.S. Opyt uspeshnogo lechenija onihomikozov itraconazolom (Itrazol®) // RMJ. 2014. № 24. S. 1790 (in Russian)].

Розовые угри и родственные заболевания

Д.В. Григорьев

ГБУЗ МО «Коломенская ЦРБ», Медицинский центр репродукции и планирования семьи «Здоровое поколение», Коломна, Московская область

РЕЗЮМЕ

Розацеа (син.: розовые угри, красные угри, acne rosacea, gutta rosacea, cuperose, teleangiectasias faciei) является одним из распространенных дерматозов, заболеваемость которым колеблется от 0,5 до 10% и занимает 7-е место по частоте среди кожных заболеваний. Точная этиология розацеа до сих пор неизвестна, но, безусловно, заболевание является многофакторным, т. е. лежащая в его основе наследственная предрасположенность реализуется под воздействием множества внешних факторов. В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза розацеа. Изложены особенности классификации, клинического течения, диагностики. Приведено подробное описание встречающихся клинических проявлений, дополненное иллюстрациями.

Представлены некоторые розацеаподобные заболевания, вопрос о нозологической самостоятельности, этиологии и патогенезе которых, несмотря на большое количество научных публикаций, до сих пор остается нерешенным.

Лечение розацеа представляет большие трудности, и, несмотря на большое количество предложенных методов, заболевание зачастую плохо поддается терапии, постоянно ведутся поиски новых методов медикаментозной и физиотерапевтической коррекции. Это имеет не только медицинское, но и социальное значение, т. к. больные, сохраняя трудоспособность, вынуждены достаточно долго находиться на амбулаторном и даже стационарном лечении.

Ключевые слова: розацеа, эритема, телеангиэктазии, клещи *Demodex*, ринофима, розацеаподобные заболевания.

Для цитирования: Григорьев Д.В. Розовые угри и родственные заболевания // PMJ. Дерматология. 2016. № 10. С. 627–635.

Rosacea and rosacea-like conditions
Grigor'ev D.V.

Kolomna Central Regional Hospital, Medical Center of Reproduction and Family Planning «Healthy Generation», Kolomna, Russia

ABSTRACT

Rosacea (synonyms: acne, acne rosacea, gutta rosacea, cuperose, teleangiectasias faciei) is one of the most common skin conditions which prevalence ranges from 0.5% to 10%. This disease ranks 7th among skin disorders. Specific etiology of rosacea still remains an enigma, however, this pathology is multifactorial and includes both underlying inherited predisposition and exposure to exogenous factors. The paper addresses epidemiology, pathogenesis, grading system, clinical course, and diagnosis of rosacea. Clinical manifestations are described in details and illustrated with photos.

Rosacea-like conditions are discussed as well. Despite multiple publications, their nosological independence, etiology, and pathogenesis are still unknown. The treatment of rosacea is challenging. A variety of strategies were developed, however, the disease is difficult to treat. Novel drug and physiotherapy modalities are needed. Rosacea is an important medical and social issue since these patients maintain their work capacity but have to be on outpatient and even inpatient treatment for a rather long time.

Key words: rosacea, erythema, telangiectasia, *Demodex*, rhinophyma, rosacea-like conditions.

For citation: Grigor'ev D.V. Rosacea and rosacea-like conditions // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 627–635.

Введение

Клинические и гистологические характеристики розацеа остаются плохо изученными, несмотря на то, что розовые угри являются относительно распространенным дерматозом. Не существует никакого лабораторного теста, который может легко подтвердить диагноз розацеа. Кроме того, представление, что некоторые заболевания «родственные» розацеа, основано на клиническом сходстве, а не на научных доказательствах.

Термин «розацеа» охватывает совокупность симптомов и признаков, к которым относятся стойкая эритема лица, телеангиэктазии, воспалительные узелки и гнойнички, ча-

стые приливы к лицу, не оставляющий ямок отек на лице, воспаление глаз различного типа, фиматозные изменения, главным образом носа, а также ушей, лба, подбородка, век. Некоторые авторы различают розацеа фульминанс, характеризующуюся стремительным появлением узелков и пустул, накладывающихся на эритему лица, иногда с лихорадкой, и розацеа конглобата, когда наблюдаются воспалительные кисты на лице с последующим рубцеванием. Однако отнесение этих симптомокомплексов к розацеа спорно, и немало авторов считают их в большей степени родственными обыкновенным угрям. Стойкие красно-коричневые узелки на лице с характерной гранулематозной

Таблица 1. Патогенетические гипотезы розацеа

Теория	Объяснение
Аномалии врожденного иммунного ответа	- Врожденный иммунный ответ защищает от микробной инфекции, не требуя специфического распознавания патогенного раздражителя - Активация врожденного иммунитета ведет к секреции цитокинов и противомикробных молекул, например пептида кателицидина - При розацеа имеется повышенная регуляция кателицидина и процессинга сериновой протеазы, что говорит о дисфункции системы врожденного иммунитета
Ультрафиолетовое излучение (УФИ)	- Установлено, что воздействие УФИ: – стимулирует ангиогенез – увеличивает выработку химически активных частиц кислорода, что приводит к повышенной регуляции матричных металлопротеиназ - Матричные металлопротеиназы повреждают кровеносные сосуды и основное межклеточное вещество дермы
Сосудистые изменения	- При розацеа наблюдается усиление кровотока в пораженной коже - Пациенты с розацеа краснеют легче в ответ на тепло по сравнению с контрольными группами - Наблюдается повышенная экспрессия VEGF* и маркеров эндотелия лимфатических сосудов, что говорит о стимуляции эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов
Дисфункция эпидермального барьера	- Усиленная трансэпидермальная потеря воды - Сниженный порог раздражимости кожи - Наблюдается как при эритематозно-телеангиэктатической, так и при папуло-пустулезной форме розацеа
Нейрогенное воспаление	- Сенсорные нервы секретируют нейромедиаторы в местах воспаления, приводя к вазодилатации, экстравазации плазменных белков и рекрутированию клеток воспаления - Точные механизмы не вполне понятны
Микробы	- Клещи <i>Demodex</i> (<i>folliculorum</i> and <i>brevis</i>), которые являются комменсалами нормальной кожи, обнаруживаются в больших количествах у пациентов с розацеа - Инвазия <i>Demodex</i> связана со значительным перифолликулярным инфильтратом преимущественно с CD4+ Т-хелперными клетками - Предположительно стафилококковая микрофлора играет роль в патогенезе розацеа

*VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста.

гистологией без казеозного некроза называют гранулематозной розацеа, в то время как частые приливы к лицу и легко раздражимую кожу лица относят к «прерозацеа». Включение вышеперечисленного неоднородного спектра клинических проявлений в характеристику розацеа затрудняет понимание патогенеза этого заболевания [1].

В 2002 г. была опубликована классификация подтипов розацеа, и она прояснила ситуацию.

Исторические сведения

Роберту Уильяму приписываются самые ранние медицинские описания «акне розацеа». Форму заболевания, которую он описал, в наше время можно было бы классифицировать как папуло-пустулезную розацеа. Сразу многие дерматологи того времени стали считать, что розацеа имеет «себорейный патогенез», подобный обыкновенным угрям. Позже Рэдклиф-Крокер считал само собой разумеющимся, что повторные приливы приводят к расширенным кровеносным сосудам на лице с последующими воспалительными кожными изменениями.

Эпидемиология

Ранее опубликованные отчеты относительно частоты розацеа в популяции иногда грешили не отвечающими требованиям определениями болезни. В 1989 г. исследование более 800 служащих в Швеции показало распространенность розацеа на уровне 10%. Однако у большинства этих людей наблюдались эритема лица и телеангиэктазии без воспалительных кожных очагов — эти признаки клинически нельзя отличить от изменений кожи лица, вызываемых хроническим воздействием ультрафиолетового света (дерматогелиоз). Демографическое исследование 1000 человек в Ирландии, которое применило согласованное клиническое определение папуло-пустулезной розацеа, установило распространенность розацеа, равную 2,7%. Это исследование показало, что папуло-пустулезная розацеа не связана с фотоповреждением. Дополнительные 14% из этой исследованной популяции имели изменения кожи, подобные таковым в шведской группе, которые можно было бы отнести или к эритематозно-телеангиэктатической розацеа или дерматогелиозу — нарушениям, связанным с фотоповреждением.

Патогенез

Точный патогенез розацеа неизвестен. Вероятно, со временем будет установлено, что заболевание, известное на сегодняшний день как розацеа, включает в себе несколько похожих, возможно родственных, но различных клинических состояний, каждое с самостоятельным преобладающим патогенетическим механизмом. Некоторые значимые для розацеа факторы перечислены в таблице 1.

Чаще всего розацеа наблюдается у лиц европеоидной расы и у лиц со светлой, чувствительной к солнечному свету кожей, т. е. с фототипами I и II. Возможно, существует генетическая предрасположенность к этому заболеванию, т. к. 10–20% пациентов сообщают о семейном анамнезе розацеа. Эпидемиологические исследования показывают, что эритематозно-телеангиэктатическая розацеа, возможно, связана с воздействием ультрафиолетового излучения и фотоповреждением. Установлено, что воздействие ультрафиолетового излучения спектра В стимулирует ангиогенез и увеличивает секрецию VEGF кератиноцитами. Предполагается, что воздействие УФВ ведет к продукции химически активного кислорода, который, вызывая повышен-

ную продукцию матриксных металлопротеиназ, является причиной повреждения кровеносных сосудов и основного межклеточного вещества дермы. Возможно, что эти факторы исключительно значимы у пациентов с эритематозно-телеангиэктатической розацеа.

Гистологическое исследование папуло-пустулезной розацеа выявляет воспалительные изменения, которые наиболее резко выражены в области сально-волосяного мешочка. Эти изменения, возможно, являются результатом дисфункции врожденного иммунного ответа, который защищает кожу от инфекции, а также от других раздражителей внешней среды, например УФВ и химической травмы. Запуск врожденной иммунной системы приводит к управляемой секреции цитокинов и антимикробных пептидов, например кателицидина. При розацеа имеет место повышенная регуляция кателицидина и процессинга сериновой протеазы (каллекреин 5), что говорит о дисфункции системы врожденного иммунитета. Когда в кожу мышей вводили пептиды кателицидина и связанных с ним энзимов, то они стимулировали провоспалительную и ангиогенную активность, свойства, которые, возможно, имеют большую значимость для папуло-пустулезной розацеа.

Стойкая центрофациальная эритема и телеангиэктазии являются распространенными признаками розацеа, так же как и приливы (преходящая эритема). По сравнению с непораженной кожей в коже, пораженной папуло-пустулезной розацеа, наблюдали повышение кожного кровотока. Кроме того, в очагах поражения кожи повышается экспрессия VEGF, CD31 (общий маркер клеток эндотелия) и маркера лимфатического эндотелия D2-40 (подопланин), наводя на мысль о стимуляции эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов. Вазодилатацию предположительно объясняют нарушенным контролем механизмов терморегуляции кожи. По сравнению с контролем пациенты с розацеа краснеют легче в ответ на тепло, и показано, что у них температурный порог болевой чувствительности ниже [1].

Пациенты с розацеа часто рассказывают о симптомах жжения, печения и сухости на лице. Исследования подтвердили сниженный порог раздражимости кожи у пациентов с розацеа. Это может происходить из-за дисфункции эпидермального барьера, при которой увеличивается трансэпидермальная потеря воды у пациентов с розацеа. Кроме того,

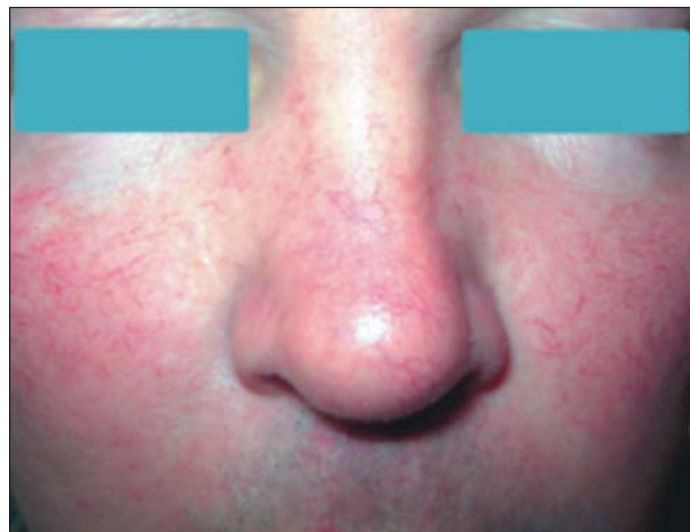


Рис. 1. Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа, поражающая щеки и нос

предполагается, что повреждение или патология рогового слоя приводит к пенетрации сенсорных раздражителей, что и вызывает чувство жжения. Эти данные имеют практическое значение при консультировании пациентов с розацеа относительно соответствующего ухода за кожей лица.

Нейрогенное воспаление (воспалительный ответ, вызываемый чувствительными нервами, которые секретируют нейромедиаторы в месте воспаления) может приводить к вазодилатации, экстравазации плазменных белков и рекрутированию клеток воспаления. Известно, что триггеры внешней среды активируют рецепторы, сопряженные с G-белком (серпентины) и ионными каналами на чувствительных нервах; после стимуляции нейропептиды, такие как пептид, кодируемый геном кальцитонина, и полипептид, активирующий аденилатциклазу, вызывают вазодилатацию артериол и капилляров. Однако эти патогенетические пути не вполне понятны, и их значимость для розацеа не ясна.

Хотя клещи *Demodex* (*folliculorum* и *brevis*) являются комменсалами кожи лица, они часто отмечаются в сально-волосных фолликулах при гистологическом исследовании биоптатов кожи пациентов с розацеа. Используя методику

поверхностной биопсии кожи, в нескольких исследованиях установлено, что эти клещи присутствуют в гораздо большем количестве у пациентов с розацеа, чем у лиц в контрольной группе. Показано, что инвазия множества клещей в фолликулы связана с выраженным перифолликулярным инфильтратом преимущественно с CD4+ Т-хелперными клетками. Установлено, что антигенные белки, вырабатываемые одной бактерией (*Bacillus oleronius*), выделенные из клещей *Demodex*, стимулируют воспалительный ответ у пациентов с папуло-пустулезной розацеа. Выдвинуто предположение, что клещи *Demodex* и связанные с ними бактерии повышают уровень регуляции протеаз кожи, усиливая таким образом дисрегуляцию местного врожденного иммунного ответа. Вероятно, эти патогенетические механизмы очень важны для папуло-пустулезного подтипа розацеа.

Наконец, с учетом современных данных, представляется маловероятным, что инфекция *Helicobacter pylori* играет этиологическую роль в патогенезе розацеа.

Клиническая картина

Розацеа обычно наблюдается в среднем возрасте, причем женщины заболевают относительно раньше, чем мужчины. Розацеа отмечали у детей с сопутствующими изменениями глаз и ответными реакциями на лечение, которые сходны с таковыми у взрослых пациентов, но отсутствие адекватных критериев для подтверждения диагноза препятствует установлению ювенильной розацеа как нозологической единицы. Несмотря на имеющиеся сообщения о том, что женщины заболевают чаще, чем мужчины, однозначных доказательств этого нет. Ринофима, однако, встречается главным образом у мужчин. Распространенность розацеа среди лиц с более смуглыми фототипами кожи подробно не исследована, но она, возможно, больше, чем ранее предполагалось. При сильно пигментированной коже эритему и телеангиэктазии труднее клинически оценить, в таких случаях анамнез чувствительности кожи и приливов вместе с центрофациальными или воспалительными очагами поражений глаз будет способствовать постановке диагноза.

В 2002 г. была представлена классификационная схема розацеа (табл. 2) и клинические характеристики ее 4-х основных форм.



Рис. 2. Папуло-пустулезная розацеа



Рис. 3. Ринофима



Рис. 4. Офтальморозацеа

Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа диагностируется у людей, страдающих приливами на фоне постоянной эритемы лица и, иногда, телеангиэктазий (рис. 1). Такие пациенты обычно имеют кожу I или II фототипа. Клиническое распознавание эритематозно-телеангиэктатической розацеа может оказаться трудным из-за перекреста с кожными признаками хронического солнечного повреждения у лиц со светлой кожей (дерматогелиоз). Кроме того, пациенты с дерматогелиозом могут иметь термолабильную кожу лица и испытывать приливы, особенно при температурных изменениях внешней среды. Пациентов, которые предъявляют жалобы на приливы как единственный симптом, не следует относить к категории имею-

щих «прерозацеа», а предпочтительнее обследовать их для поиска других причин приливов.

Папуло-пустулезная розацеа характеризуется появлением на фоне гиперемии и телеангиэктазий небольших воспалительных куполообразных папул. Наиболее частая локализация папул – центральная часть лица и ее выпуклые участки (рис. 2). Эти очаги обнаруживаются поодиночке или скоплениями. Пациенты жалуются на небольшую болезненность или зуд, в местах поражения, однако социальный дистресс, вызываемый внешним видом этой сыпи, значительно превышает физические симптомы. Отдельные очаги поражения сохраняются около 2-х недель, затем превращаются в пятнистую эритему, которая постепенно исчезает; конечного

Таблица 2. Классификация, клинические признаки и ведение пациентов с подтипами розацеа

Подтип розацеа	Преобладающие клинические признаки	Тяжесть		Ведение
		Степень	Признаки	
Эритематозно-телеангиэктатическая	- Стойкая центрофациальная эритема - Приливы - Телеангиэктазии - Чувствительность кожи	I	Редкие легкие приливы; неяркая центрофациальная эритема; мало телеангиэктазий	- Общие рекомендации по уходу за кожей лица - Ослабить приливы - Свести к минимуму раздражение - Местное лечение, применяемое при папуло-пустулезной розацеа, может вызвать раздражение - Лазеротерапия бросаемых в глаза кровеносных сосудов при II и III степени тяжести болезни
		II	Частые, причиняющие беспокойство приливы; умеренная центрофациальная эритема; небольшое количество заметно выраженных телеангиэктазий	
		III	Частые тяжелые приливы; резко выраженная центрофациальная эритема; многочисленные заметные телеангиэктазии; возможный отек	
Папуло-пустулезная	- Стойкая центрофациальная эритема - Папулы - Пустулы/папуло-пустулы - Может наблюдаться перекрест с другими подтипами розацеа	I	Небольшое количество папул и/или папуло-пустул; легкая центрофациальная эритема	- Местные или системные препараты при I и II степени тяжести болезни - Системные препараты при III степени тяжести болезни - Могут потребоваться повторные курсы лечения или постепенная отмена
		II	Умеренное количество папул и/или папуло-пустул; умеренная центрофациальная эритема	
		III	Множество папул и/или папуло-пустул; яркая стойкая центрофациальная эритема; могут присутствовать отек или воспалительные бляшки	
Фиматозная	- Утолщенная, узловатая кожа - Крупные поры - Может поражаться нос (ринофима), подбородок (гнатофима), лоб (метофима), уши (отофима), веки (блефарофима) - Может сочетаться с другими признаками розацеа или встречаться изолированно	I	Отечность; умеренно расширенные фолликулы; нет клинически заметной гипертрофии соединительной ткани или сальных желез; нет изменений формы	- Хирургическое лечение или лазеротерапия при II и III степени ринофимы - Другие фимы труднее лечить, но они могут частично разрешаться с помощью системного лечения, если присутствует воспалительный компонент
		II	Умеренная припухлость; умеренно увеличенные расширенные фолликулы; клинически небольшая гипертрофия сальных желез или соединительной ткани; изменения контура носа без узловатого компонента	
		III	Выраженная припухлость; большие расширенные фолликулы; деформация контура из-за гипертрофии сальных желез и/или соединительной ткани с узловатым компонентом	
Глазная (офтальморозацеа)	- Чувство сухости, песка - Блефарит - Конъюнктивит - Ячмени и халязионы - Кератит, эписклерит, склерит, ирит (редко)	I	Легкий зуд, сухость или чувство песка; слабое шелушение краев век; телеангиэктазии краев век; легкая инъекция конъюнктивы	- Местные средства при I степени болезни - Системные препараты при II степени болезни - Направить к окулисту при торпидно протекающей I и II степени или подопрежении на III степень заболевания
		II	Жжение; корки, неровность, эритема и/или отек краев век; ярко выраженная инъекция конъюнктивы; халязион или ячмень	
		III	Боль, светочувствительность, нечеткое зрение; тяжелые изменения век с потерей ресниц; сильное воспаление конъюнктивы; изменения роговицы с возможной потерей зрения; эписклерит; склерит; ирит	

рубцевания не наблюдается. Исчезнувшие очаги поражения сменяются новыми. Венчик эритемы может окружать более крупные воспалительные очаги, в пределах этого ободка заметны маленькие телеангиэктатические кровеносные сосуды. На сильно пораженной коже иногда появляется небольшое шелушение или образуются корки. Эти признаки не следует путать с себорейным дерматитом, который может сопровождать папуло-пустулезную розацеа и характеризуется сальными, желтоватыми чешуйками и поражением бровей и складок на лице.

Фиматозная розацеа характеризуется увеличением толщины эпидермиса, шишкообразными разрастаниями мягких тканей носа, лба, подбородка, ушей, щек.

Типы фиматозной розацеа представлены в таблице 3. Самым распространенным проявлением фиматозной розацеа является ринофима, которая образуется вследствие гипертрофии сальных желез в коже носа (рис. 3). Ринофиму обычно наблюдают у пациентов с другими признаками розацеа, но она может встречаться у пациентов с обыкновенными угрями; иногда ринофима обусловлена хроническим солнечным повреждением или возникает *de novo*. Ринофимой преимущественно болеют мужчины. Следует за-

метить, что ринофима не представляет конечную стадию розацеа, т. к. у большинства пациентов наблюдалась лишь легкая форма розацеа или ее не было вовсе. Самым ранним клиническим признаком ринофимы является появление расширенных пор (открытые фолликулы) на дистальных частях носа. В тяжелых случаях имеется гипертрофия ткани с деформацией носа. Важное замечание: отечные изменения, иногда наблюдаемые у пациентов с розацеа, не следует путать с фиматозной розацеа, т. к. такие изменения (в отличие от изменений при фиматозной розацеа) часто ослабевают в результате лечения воспаления.

Офтальморозацеа (рис. 4) может не сопровождаться кожными изменениями (в этом случае трудно установить правильный диагноз) или может присутствовать у пациентов с любыми другими подтипами розацеа. По-видимому, пациенты с эритематозно-телеангиэктатической и папуло-пустулезной розацеа особенно подвержены развитию воспаления глаз – до 50% таких пациентов страдают данной патологией. Симптомы офтальморозацеа: зуд, слезотечение, сухость и чувство песка в глазах, появление корок на веках, частые ячмени и, как следствие, невозможность носить контактные линзы. В иных случаях пациенты могут не предъявлять соответствующих жалоб по причине слабой выраженности симптомов. Клинические признаки офтальморозацеа многообразны и лишены специфичности. Встречаются небольшие отложения у основания ресниц (конические чешуйки) или умеренное шелушение краев век. Более активная форма заболевания проявляется блефаритом, часто с отеком век и инъекцией конъюнктивы, последняя придает пораженному глазу красноватый оттенок. Кисты, возникающие из мейбомиевых желез (халazion), – это плотные, безболезненные припухлости на наружной поверхности тарзального хряща, в то время как гордеолум (ячмень) – похожее, но болезненное воспаление. К счастью, тяжелое заболевание глаз (кератит, неоваскуляризация роговицы, увеит, склерит или ирит) редко встречается у пациентов с розацеа. Пациентам, которые жалуются на боль или фотофобию, требуется осмотр окулиста [2].

Кроме 4-х основных типов розацеа, существуют варианты, которые включают гранулематозную розацеа и розацеа фульминанс, также называемую «пиодермия фациале». Редко наблюдается расположение очагов розацеа вне ли-

Таблица 3. Типы фиматозной розацеа

Фима	Клинические признаки
Ринофима	В начальной стадии видны открытые, расширенные фолликулы в дистальной части носа. В далеко зашедшей стадии может приводить к обезображивающей деформации носа
Гнатофима	Редкое проявление, причем поражается центральная часть подбородка. Может вызывать асимметричный отек
Отофима	Обычно поражает нижнюю половину завитка ушной раковины и мочки ушей
Метофима	Подушкообразный, плотный отек центральной части лба
Блефарофима	Опухание век. Обычно наблюдается в качестве компонента отечной розацеа, но может сопровождать тяжелую папуло-пустулезную форму или офтальморозацеа

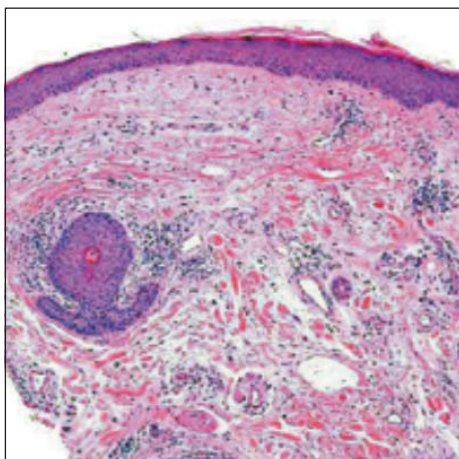


Рис. 5. Эритематозно-телеангиэктатическая форма розацеа с множественными расширенными кровеносными сосудами в дерме, а также минимальным перифолликулярным и периваскулярным лимфоцитарным инфильтратом

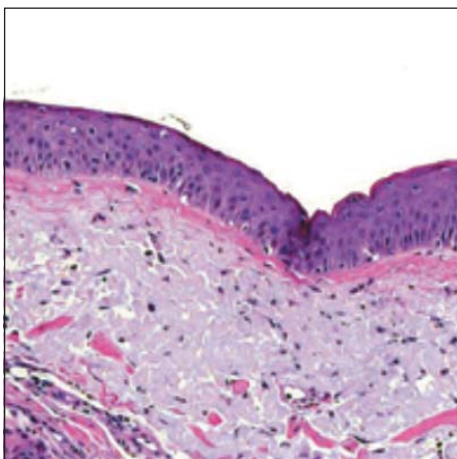


Рис. 6. Папуло-пустулезная форма розацеа с плотным дермальным инфильтратом из лимфоцитов, преимущественно окружающим волосистой фолликул. Выраженный солнечный эластоз

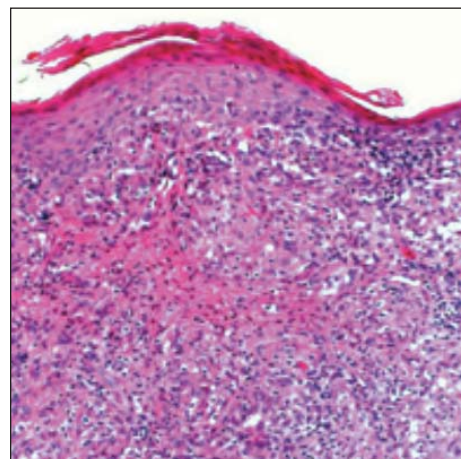


Рис. 7. Гранулематозная форма розацеа с узловатым гранулематозным инфильтратом, состоящим из гистиоцитов, гистиоцитарных гигантских клеток и многочисленных лимфоцитов, заполняющих межфолликулярные участки в верхней части дермы

ца, главным образом на волосистой части головы у пациентов с андрогенетической алопецией.

Гистопатология

Гистологические изменения при эритематозно-телеангиэктатической форме (рис. 5) розацеа могут быть едва за-

метны и часто ограничены эктазией сосудов и небольшим отеком. При воспалительной папуло-пустулезной форме (рис. 6) появляется более выраженный периваскулярный и перифолликулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат. У некоторых пациентов может быть выражена гиперплазия сальных желез. Комедоны не формируются. При грануле-

Таблица 4. Медикаментозные и хирургические способы лечения розацеа

Эритематозно-телеангиэктатическая розацеа	
Способ лечения	Комментарии
Рекомендации по уходу за кожей лица	Особенно полезны, т. к. наблюдается раздражение чувствительной кожи
Фотозащита	УФИ может усиливать повреждение матрикса дермы
Местные средства, например азелаиновая кислота, метронидазол	Могут уменьшать эритему, но применение часто ограничивается их раздражающими эффектами
Местный оксиметазолин	Селективный α ₁ -агонист, который может ослаблять эритему
Лазеротерапия	Например, импульсный лазер на красителях, титанил фосфате калия, а также сильный импульсный свет могут помочь при II и III степени
Папуло-пустулезная розацеа	
Местные способы лечения	Комментарии
Гель или крем метронидазол 1 или 2 раза в день	Может применяться в начале лечения, чтобы добиться исчезновения воспалительных очагов или как поддерживающее средство на неопределенный срок
Азелаиновая кислота (15% гель) 2 раза в день	По-видимому, является более эффективным, чем местные формы метронидазола, но с выраженными побочными эффектами, например раздражением
Сульфацил натрия (10%) и сера (5%) в форме крема или лосьона 1 или 2 раза в день	Можно включить 10% мочевины
Эритромицин (2% раствор) 2 раза в день	Спирт в растворе может уменьшить переносимость
Клиндамицин (1% лосьон) один раз в день	—
Бензоила пероксид 5% и клиндамицин 1% — по 1 разу в день	Могут вызвать раздражение кожи
Третиноин (0,025% крем; 0,05% крем; 0,01% гель) 1 раз в день	Влияет на кератинизацию эпидермиса и может ослабить фотоповреждение кожи, плохо переносится некоторыми пациентами
Перметрин (5% крем) 1 раз в день или в неделю	Установлено, что он так же эффективен, как метронидазол для местного применения для лечения папул и эритемы. Возможно, имеются перспективы при комбинации с антибиотиками, но требуются дальнейшие исследования
Пимекролимус (1% крем) 2 раза в день	Несколько исследований показали улучшение при эритеме, но были описаны случаи обострений заболевания, поэтому необходимы дальнейшие исследования
Системные способы лечения	Дозирование и продолжительность
Доксициклин	50–100 мг 1 или 2 раза в день в течение 6–12 нед.
Тетрациклин	250–500 мг 2 раза в день в течение 6–12 нед.
Эритромицин	250–500 мг 1 или 2 раза в день в течение 6–12 нед.
Азитромицин	250–500 мг (5–10 мг/кг) 3 раза в неделю
Метронидазол	200 мг 1 или 2 раза в день в течение 4–6 нед.
Изотретиноин	10–40 мг в день
Фиматозная розацеа	
Способ лечения	Комментарии
Изотретиноин	Может уменьшить объем носа и приостановить прогрессирование ринофимы
Хирургическое иссечение	Могут эффективно уменьшить объем и восстановить внешний вид носа
Электрохирургия	
Углекислый лазер	
Офальморозацеа	
Способ лечения	Комментарии
Гигиена век и искусственные слезы	Часто используются, чтобы лечить легкую степень заболевания
Пригодны для поддержания ремиссии после лечения I и III степени с помощью системной антибиотикотерапии	
Фузидиевая кислота	
Гель метронидазола	
0,5% глазная эмульсия циклоспорина	Более эффективна, чем искусственные слезы
Антибиотики для системного применения (см. в начале табл.)	Для II и III степени заболевания

матозной розацеа (рис. 7) в дерме видны эпителиоидные гранулемы без творожистого некроза [3].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз папуло-пустулезной розацеа проводят с вульгарными угрями. Однако в отличие от вульгарных угрей, открытые и закрытые комедоны не встречаются у пациентов с розацеа. Так как оба заболевания являются довольно распространенными, то у пациентов с розацеа могут быть признаки сосуществующих или предшествующих вульгарных угрей (например, рубцы). Также необходимо принимать во внимание розацеаподобные заболевания – в особенности периорифициальный дерматит и стероид-индуцированную розацеа. Дифференциальный диагноз также включает демодекс-фолликулит.

Эритематозно-телеангиэктатическую форму розацеа необходимо отличать от хронического солнечного повреждения (у лиц со светлой кожей), себорейного дерматита, туберкулезной волчанки (отсутствуют пустулы), красного волосяного лишая и эритромеланоза лица. Последние два заболевания имеют характерные мелкие белые папулы. Дифференциальный диагноз блефарита при офтальморозацеа включает себорейный дерматит и аллергический контактный дерматит [4].

Лечение

Разделение розацеа на подтипы помогает при выборе терапии (табл. 4). Выделенные подтипы обуславливают выбор специфического лечения: так, терапия острого воспаления и необходимые меры по поддержанию ремиссии

будут различаться. В зависимости от степени – легкой, средней, тяжелой (I, II, III) – назначается тот или иной вариант лечения. Классификация также используется для наблюдения за течением болезни.

На первичной консультации пациенту важно дать представление о хронической рецидивирующей природе его заболевания и необходимости систематического поддерживающего лечения. Лечение включает уход за кожей лица, подавление склонности к приливам путем избегания провоцирующих факторов и применения специальных препаратов, удаление телеангиэктазий. Важно избегать воздействия солнца и постоянно применять солнцезащитный крем (фактор защиты не менее 15), т. к. значительная часть изменений кожи пациента, возможно, обусловлена дерматогелиозом.

Пациентов с папуло-пустулезной розацеа в основном лечат с помощью местных и системных антибиотиков, используемых по отдельности или в комбинации. Иногда успешное лечение папуло-пустулезной розацеа делает видимыми фоновые телеангиэктазии. Нелишне предупредить пациентов об этой возможности, в противном случае они могут приписать появление этих телеангиэктазий проводимому лечению. После успешного лечения воспалительных очагов пациентам с папуло-пустулезной розацеа сле-



Рис. 8. Хроническая лимфедема (болезнь Морбигана) (5)



Рис. 9. Периоральный дерматит



Рис. 10. Стероид-индуцированная розацеа

дует продолжать поддерживающую терапию (обычно местную); без соблюдения этого правила в сроки от 3-х до 6 мес. вероятен рецидив. Многим пациентам со средней степенью тяжести и тяжелой папуло-пустулезной розацеа (II и III степень) требуются повторные курсы системной антибиотикотерапии.

Ринофима является самым распространенным проявлением фиматозной розацеа и именно она более всего подлежит хирургическому лечению. Легкое заболевание может реагировать на медикаментозное лечение изотретиноином, хотя убедительные доказательства эффективности отсутствуют. Более тяжелое течение заболевания (II и III степень) с заметным увеличением и деформацией лучше всего отзывается на физические способы лечения, например терапию CO₂–лазером, электрохирургию или хирургическое иссечение. Другие варианты фимы очень редки, и способы терапевтического вмешательства основаны исключительно на отдельных сообщениях.

Пациенты с легкой степенью офтальморозацеа (I степень) часто жалуются на зуд и чувство сухого песка в глазу (глазах). Ежедневная гигиена век и заместительное лечение искусственной слезой обычно достаточны для этой степени офтальморозацеа. Жжение или болезненность глаз с образованием корок на краях век или формирование халозионов и ячменей являются проявлением средней степени тяжести (II степень), и пациентам требуются местные антибиотики (например, гель метронидазола или фузидиевая кислота) или системная антибиотикотерапия, как для папуло-пустулезной розацеа. Симптомы, такие как боль или фотофобия, а также зрительные расстройства, являются признаками тяжелого заболевания (III степень). Такие симптомы и отсутствие ответа на лечение требуют срочного направления на осмотр к офтальмологу.

Розацеаподобные заболевания

Болезнь Морбигана – редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующим, бессимптомным, не оставляющим при надавливании ямок отеком в верхней центральной части лица, который сочетается с фиксированной эритемой лица (рис. 8). Точная этиология неизвестна. Гистологическое исследование выявляет отек дермы с преобладающими тучными клетками в умеренном воспалительном инфильтрате. Болезнь Морбигана, возможно, представляет результат различных провоцирующих факторов, например травмы или аллергического контактного дерматита, и связь ее с розацеа весьма спорна. Также существует точка зрения, что болезнь Морбигана является осложнением хронически протекающей розацеа, а именно лимфедемой верхней половины лица и ушей [1].

Вывод неутешителен: эффективного лечения данной патологии не существует, хотя сообщалось, что длительные курсы изотретиноина в низких дозах помогают отдельным пациентам и что аналогичный эффект имеют антигистаминные препараты для системного применения. Jansen и Plewig [6] предложили схему лечения, включающую изотретиноин в дозе 0,1–0,2 мг/кг в день в течение 2–4-х месяцев, к которой можно комбинировать с кетотифеном в дозе 1–2 мг в день и антигистаминным средством.

Периорифициальный дерматит, также называемый периоральным дерматитом (рис. 9), имеет внешнее сходство с розацеа, но морфология очагов поражения (сгруппированные поверхностные мелкие папуловезикулы или папу-

ло-пустулы в одинаковой стадии развития, а не более крупные скопления папул и пустул в различных стадиях развития), а также окolorотовое, а не центрoфациальное распределение обычно указывают на правильный диагноз. Кроме того, папулы могут накладываться или перемежаться с тонкими бляшками, которые имеют сходство с неспецифическим дерматитом. Иногда папулы имеют гранулематозный компонент. У этих пациентов в анамнезе может присутствовать применение местных или ингаляционных кортикостероидов. Больные люди часто описывают непереносимость солнца, косметических средств и/или горячей воды. Таким пациентам системные антибиотики (тетрациклин, доксициклин, эритромицин, азитромицин) назначают на срок от 4-х до 6 нед. Местную кортикостероидную терапию необходимо прекратить, также следует отказаться от применения косметических средств. В отличие от розацеа выздоровление обычно не сопровождается последующим рецидивом.

Стероид-индуцированная розацеа (рис. 10) проявляется эритемой, папулами, пустулами, иногда телеангиэктазиями и атрофией из-за повторных нанесений на лицо сильных местных кортикостероидных препаратов. Пациенты, страдающие стероид-индуцированной розацеа, часто не осознают причинную связь между аппликацией стероидов и сыпью. Наоборот, аппликация стероидов обычно вызывает быстрое, пусть даже кратковременное улучшение симптомов, создавая иллюзию выраженного благоприятного воздействия.

Клещи *Demodex* присутствуют в больших количествах. Уменьшение интенсивности аппликаций местных стероидов или переход на менее активный стероид, вместо резкой отмены, помогут избежать феномена рикошета. Для полного очищения кожи обычно требуется системная антибиотикотерапия (тетрациклин или доксициклин) до 6 нед.

Синдром Хабера – наследственный симптомокомплекс, характеризующийся розацеаподобной сыпью на коже лица, усиливающейся под влиянием солнечных лучей, и мелкими бляшкоподобными участками избыточного ороговения кожи на туловище, гистологически соответствующими внутриэпидермальной эпителиоме. Тип наследования аутосомно-доминантный. Заболевание проявляется у детей стойкой эритемой на коже носа, щек, подбородка. Постепенно на ее фоне формируются стойкие телеангиэктазии, мелкие плотные, красного цвета узелки, небольшие участки шелушения, легкой атрофии. На коже груди, спины формируются мелкие бляшкоподобные (до 1 см в диаметре) кератотические или шелушащиеся очажки. Диагноз основывается на клинической картине и гистологических данных. Дифференциальный диагноз проводят с красными угрями, фотодерматитом, для которых нехарактерны внутриэпидермальные эпителиомы.

Литература

1. Rook's Textbook of dermatology, eighth edition, edited by Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox and Christopher Griffiths in four volumes. Wiley-Blackwell, 2010.
2. Dermatology, third edition, 2-volume set, edited by Jean L. Bolognia MD, Joseph L. Jorizzo MD, Julie V. Schaffer. Elsevier, 2012.
3. Pediatric dermatology, fourth edition, 2-volume set, edited by Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. Mosby, 2011.
4. Braun-Falton's Dermatology, Third Edition, Springer Medizin Verlag, 2009.
5. Федотова М.А., Самцов А.В., Белоусова И.Э. Описание случая болезни Морбигана. Вестник Дерматологии и венерологии. 2010. Т. 1. С. 109–111 [Fedotova M.A., Samcov A.V., Belousova I.E. Opisaniye sluchaya bolezni Morbigana. Vestn. Dermatol. Venerol. 2010. Vol. 1. P. 109–111 (in Russian)].
6. Jansen Th., Plewig G. Morbus Morbihan // Akt. Dermatol. 1996. Vol. 22. P. 161–164.

Патология желудочно-кишечного тракта у дерматологических пациентов

К.М.Н. А.В. Новоселов, к.м.н. В.С. Новоселов, С.В. Лебедева

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Кожа является главной сигнальной системой организма человека, на которую проецируется подавляющее большинство патологий внутренних органов и систем. Образно говоря, человеческий организм подобен полой трубке, в которой кожный покров является ее внешней поверхностью, а желудочно-кишечный тракт – внутренней. Зачастую патологическое состояние кожи пытаются замаскировать наружным воздействием топических препаратов. Но сколько снаружи ни протирай, внутри чище не станет, поскольку под внешними проявлениями скрываются нарушения пищеварительной системы, транспонирующиеся вовне. Задача дерматолога – точно определить первоисточник патологии кожи и, оказав первичную помощь пациенту, направить его к коллегам, которые смогут устранить первопричину болезни. Роль дерматолога сведется к ликвидации последствий коморбидного состояния кожи, и при грамотно подобранном алгоритме действий комплексное, междисциплинарное лечение будет иметь максимально высокий результат.

Очень важную роль в течении ряда дерматозов играют такие патологии желудочно-кишечного тракта, как инфекция *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патологии панкреатодуоденальной и гепатобилиарной зон, диссоциация кишечного микробиоценоза и т. д.

В статье затрагиваются вопросы дерматомных проявлений патологий желудочно-кишечного тракта, их диагностика и лечения.

Ключевые слова: дерматология, гастроэнтерология, дерматозы, дерматомы, псориаз, атопический дерматит, *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прокинетики, мукопротекторы, гепатопротекторы, нейролептики, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, язвенная болезнь, рак желудка, пищевод Барретта, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, уреазный дыхательный тест, гастропанель.

Для цитирования: Новоселов А.В., Новоселов В.С., Лебедева С.В. Патология желудочно-кишечного тракта у дерматологических пациентов // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 636–641.

Gastrointestinal disorders in dermatological patents

Novoselov A.V., Novoselov V.S., Lebedeva S.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Skin is like an alarm system for the body which can alert to all kinds of health issues. Figuratively speaking, a human body is similar to a hollow tube: skin covers the external surface while gastrointestinal tract is the lumen. Makeup products are often used to hide skin problems. However, these external manifestations mask gastrointestinal problems. The task for a dermatologist is to identify primary cause of skin disorder, to provide primary health care, and to refer a patient to the specialist who will be able to eliminate the primary cause of the disease. The role of a dermatologist is to eradicate the consequences of skin comorbidities. Optimal algorithm of complex interdisciplinary treatment will result in maximum effect.

Gastrointestinal disorders (i.e., infection with *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, pancreatoduodenal and hepatobiliary disorders, changes of intestinal microbiocenosis etc.) play an important role in the development of certain dermatoses.

Dermadrome manifestations of gastrointestinal disorders, their diagnosis and therapy are discussed.

Key words: dermatology, gastroenterology, dermatoses, dermadrome, psoriasis, atopic dermatitis, *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, prokinetics, mucosal protective agents, hepatic protectors, neuroleptics, corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ulcer, stomach cancer, Barrett's esophagus, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, urea breath test, GastroPanel.

For citation: Novoselov A.V., Novoselov V.S., Lebedeva S.V. Gastrointestinal disorders in dermatological patents // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 636–641.

Современная медицина насчитывает порядка 6500–7000 диагнозов. Из них на дерматологию приходится около трети нозологий. Возможно, это обусловлено тем, что дерматология является одной из самых наглядных отраслей медицины. Но если погрузиться в проблему того или иного дерматоза более глубоко, зачастую обнаруживается, что дерматоз носит вторичный характер и обусловлен наличием того или иного заболевания внутренних органов и систем. И дерматолог имеет дело не столько с дерматозом, сколько с дерматомом – отдаленным проявлением патологии внутренних органов на коже.

С дерматологией нередко ассоциируются:

- патологии эндокринной системы (гипотиреоз в виде претибиальной микседемы, сахарный диабет как липоидный некробиоз, болезнь Аддисона и синдром Нельсона, проявляющиеся диффузной гиперпигментацией, синдромом глюкогамономии в виде некролитической мигрирующей эритемы и т. д.);

- патологии респираторной системы (сочетание бронхиальной астмы и атопического дерматита, туберкулеза легких и туберкулезной волчанки, медиастинальной эмфиземы при синдроме Элерса – Данло и гиперэластичности кожи и т. д.);

- патологии выделительной системы (хроническая почечная недостаточность сопровождается изменениями пигментации кожи, пиодермиями, ксерозом, кожным зудом и т. д.);
- патологии опорно-двигательного аппарата (системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, подагра и т. д.);
- патологии сердечно-сосудистой системы (инфаркт кожи при облитерирующем атеросклерозе, трофические язвы при хронической венозной недостаточности, ксантоматоз и ксантелазмы при дислипотеинемиях, лентигиноз при Leopard-синдроме и т. д.);
- патологии пищеварительной системы (глютеновая энтеропатия как герпетиформный дерматит Дюринга, гангренозная пиодермия при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите, различные проявления мастоцитоза и синдрома Кронкайта – Канады со стороны обеих систем и т. д.).

На последнем пункте остановимся подробнее. Образно говоря, человеческий организм представляет собой полую трубку, внешней стороной которой является кожа, а внутренней – желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Подавляющее большинство патологий ЖКТ способно отражаться на коже. У лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и гастритом, как правило, вовлеченными в процесс оказываются кожные покровы «себорейных зон» (лицо, волосистая часть головы, шея, плечи, грудь, спина). Печеночные стигмы также достаточно хорошо известны в виде телеангиэктазий. При повышении давления в системе воротной вены вследствие цирротических процессов развивается симптом «головой медузы», обусловленный перераспределением венозного кровотока в кожные анастомозы.

Известно, что при атопическом дерматите в патологический процесс могут быть вовлечены другие элиминирующие системы органов: респираторная система (бронхиальная астма), выделительная система (хронический гломерулонефрит или хроническая почечная недостаточность). ЖКТ при атопическом дерматите нередко рассматривают как первично скомпрометированную систему органов с синдромом повышенной кишечной проницаемости, синдромом раздраженной кишки и нарушением микробиоценоза, в результате чего создаются оптимальные предпосылки для реструктуризации иммунитета в пользу атопии. Эти точки зрения имеют разную степень подтвержденности и достоверности, но в данном случае важно не то, какие из них имеют право на жизнь, а то, что эти мнения свидетельствуют о выраженной связи между работой ЖКТ и состоянием кожных покровов.

На сегодняшний день остается открытым вопрос классификации экзацербиремых дерматозов и гастроэнтеропатий.

Какие меры следует предпринимать врачу при работе с пациентом, у которого допускается наличие патологии ЖКТ?

В основе всего лежит качественный сбор анамнеза, который не должен ограничиваться выяснением состояния кожных покровов и формальным заполнением граф в истории болезни, посвященных другим органам и системам. Так, нередко приходится видеть в истории болезни строку «сопутствующие заболевания», в которую вписан диагноз «хронический гастрит». При попытке уточнить, на основании чего была внесена эта запись, выясняется, что это бы-

ло сделано со слов пациента, поскольку пациент жалуется на боли в эпигастриальной области и/или изжогу.

Следует отметить, что гастрит, проявляющийся воспалительным процессом на уровне слизистой оболочки желудка, является диагнозом морфологическим и сугубо бессимптомным, боль в эпигастриальной области может быть обусловлена рядом других явлений (функциональная диспепсия, язвенная диспепсия, панкреатит, холецистит), изжога является патогномичным симптомом ГЭРБ и связана не столько с желудком, сколько с нижним пищеводным сфинктером, находящимся чаще всего в расслабленном состоянии (в протоколе гастроскопии об этом обычно свидетельствует словосочетание «недостаточность кардии»), и т. д. В конечном счете мы приходим к осознанию того факта, что неоднозначный диагноз выставляется просто как отражение мнения пациента, безотносительно к реальному положению вещей.

Самый простой путь экспресс-сбора жалоб – предложить пациенту ответить на серию вопросов.

1. Беспокоят ли Вас изжога, отрыжка (воздушная или кислая), тяжесть, тошнота, запах изо рта, вздутие?
2. Есть ли у Вас склонность к запорам или диареем?
3. Бывает ли у Вас чувство неполного опорожнения?
4. Приходится ли Вам домывать унитаз после посещения туалета?

За этими простыми вопросами кроется следующий смысл.

1. Изжога, отрыжка, тяжесть, тошнота, запах изо рта – это в подавляющем большинстве случаев симптомы ГЭРБ. Через открытый нижний пищеводный сфинктер содержимое желудка проникает в пищевод и, будучи обработанным концентрированной кислотой, pH которой может превышать pH электролита в аккумуляторной батарее и достигать 0,86, обжигает пищевод.

Очень важно понимать, что изжога вовсе не свидетельствует о высокой степени кислотности (гиперацидном гастрите), поскольку собственно изжога – это результат химического ожога пищевода, а для эпителия пищевода, рассчитанного на слабощелочную среду слюны, любой уровень pH желудка будет априори кислым. Поэтому изжога встречается и при атрофическом гастрите, для которого характерны очень низкие показатели кислотности, вплоть до полного отсутствия кислоты.

Кроме того, рефлюксы бывают смешанными (кислота + желчь) и желчными. Такие рефлюксы более опасны, поскольку в десятки раз повышают риск развития пищевода Барретта, являющегося предраковым состоянием. Если дерматологу в руки попадает протокол эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), он должен отдавать себе отчет в том, что запись «недостаточность кардии», соотнесенная с записью «желчь в просвете желудка», – это непосредственный фактор риска развития пищевода Барретта, поскольку эта желчь так или иначе будет оказываться и в пищеводе.

Вопрос вздутия (метеоризма) лежит в другой плоскости. Метеоризм чаще всего возникает при таких состояниях, как синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки и хронический панкреатит, обусловленный недостаточностью синтеза амилолитических ферментов. Кроме того, в первой ситуации следует сделать уточнение, входят ли в рацион пациента черный хлеб, капуста, бобовые, свежие фрукты и соки. Эти продукты обладают высоким пневматизирующим потенциалом, способствуют бродильным процессам и сами по себе могут вызывать дис-

комфорт в виде вздутия. Прием в пищу подобных нутриентов следует ограничивать.

2. Запор – это не столько отсутствие стула, сколько его уплотнение. Нормальным считается стул от 1 раза в 3 дня до 3-х раз в день. Столь широкий разброс подталкивает к необходимости более осознанной идентификации состояния. Для этого разработана весьма наглядная Бристольская шкала стула, в которой ключевым определением нормального стула является термин «колбасовидный».

3. О склонности к запорам говорит чувство неполного опорожнения: человек встает с унитаза с отчетливым ощущением дискомфорта и впечатлением незавершенности процесса дефекации безотносительно к длительности пребывания в туалете. При таких явлениях у пациента склонность к запору можно констатировать даже при наличии ежедневного стула.

4. Необходимость домыывать унитаз после посещения возникает, если стул содержит жиры и мыла, что говорит о неадекватном синтезе липазы и также позволяет констатировать недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, атонию желчного пузыря или дискинезию желчевыводящих путей.

Выяснение перечисленных обстоятельств позволяет охватить спектр основных проблем ЖКТ, возникающих у подавляющего большинства людей.

Еще одна актуальная тема гастроэнтерологии – это инфекция *Helicobacter pylori*.

Патогенные свойства *H. pylori* были доказаны в соответствии с постулатами Коха двумя австралийскими учеными Барри Маршаллом и Робинот Уорреном в 1983 г. [1, 2], за что в 2005 г. им была присуждена Нобелевская премия [3]. В 1994 г. Всемирное агентство по изучению онкологии (IARC) возело хеликобактер в ранг канцерогена высшего класса. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что хеликобактер является причиной 97% случаев рака желудка, 99% случаев язвы двенадцатиперстной кишки и 100% случаев хронического активного антрального гастрита. В развитых странах уровень распространенности *H. pylori* в популяции ниже 50%, в развивающихся – выше 50%. Исключение составляет Япония, где наряду с высоким уровнем контаминации населения отмечается высокая частота возникновения тяжелых осложнений персистенции инфекции (язвенная болезнь и рак желудка). В России распространенность *H. pylori* в популяции составляет 70–80%. В Московском регионе уровень пандемии достигает 88%. При этом частота возникновения новых случаев рака желудка составляет по Москве 4000 в год, по Российской Федерации – порядка 40 000 случаев в год.

Доказано, что хеликобактер-индуцированный гастрит эскалерирует течение ряда дерматозов, в числе которых розацеа, крапивница, псориаз, очаговая алопеция и пр. При этом успешно осуществленная эрадикация *H. pylori* приводит к более скорому разрешению рецидивов дерматозов, течение которых коррелирует с персистенцией *H. pylori*.

Для эффективной диагностики хеликобактерной инфекции необходимо придерживаться правила трех тестов. В случае отрицательного результата лабораторного исследования его необходимо подтверждать дважды другими методиками.

Гастропанель – оптимальный метод для проведения развернутой диагностики состояния верхних отделов ЖКТ неинвазивным путем. Включает в себя такие параметры, как пепсиноген-1 (отражает состояние слизистой оболоч-

ки тела желудка), пепсиноген-2 (состояние слизистой оболочки всех верхних отделов ЖКТ), гастрин-17 базальный (гормон, синтезируемый G-клетками желудка), гастрин-17 стимулированный и иммуноферментный анализ (ИФА) IgG на *H. pylori*. При повышении уровня пепсиногенов речь идет о склонности к язвенной болезни, при понижении – о склонности к атрофии – предвестнику рака желудка. Гастрин-17 находится в обратно пропорциональной связи с кислотой: чем больше кислоты, тем меньше уровень гастрина. Но если отмечается недостаточно выраженный (менее 1 ед.) прирост гастрина-17 стимулированного относительно базального, это свидетельствует о склонности к атрофическому гастриту. Поскольку серологическая диагностика обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, данное исследование достаточно информативно и достоверно отражает состояние верхних отделов ЖКТ и может использоваться в качестве альтернативы ЭГДС. Но ввиду того что иммунная память может сохраняться на протяжении длительного времени, этот комплекс не подходит для контроля излеченности. Тест достаточно дорогостоящий: 4500–6000 руб., проводится во многих лабораториях.

ИФА IgA и IgM для исследования не подходит, поскольку IgA – это иммуноглобулин слизистых оболочек, который выходит в системный кровоток примерно в 20% случаев, в результате чего, при своей специфичности исследование на данный иммуноглобулин отличается неприемлемо низкой чувствительностью. IgM – неустойчивый пентамер, отражающий острую фазу инфекционного процесса и распадающийся на мономер (IgG) в течение первых 2-х месяцев после инфицирования. Поскольку *H. pylori* является детской инфекцией (90% носителей заражаются в первые 8 лет жизни), исследование на IgM не имеет практического смысла.

В качестве дополнительного метода исследования можно использовать оригинальный C13-уреазный дыхательный тест. Этот тест зарекомендовал себя на международном уровне как «золотой стандарт» диагностики *H. pylori*. Тест легок в исполнении, пациент в большинстве случаев получает результат исследования на руки, но низкая степень распространения теста затрудняет его применение. В Москве он проводится в клинике пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Институте питания РАН, Московском научном клиническом центре ЦНИИГ (Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии) и в центре восточной медицины «Евразия». Стоимость исследования варьирует от 1000 до 3000 руб.

Во время ЭГДС пациенту может быть сделан CLO-тест, для которого из слизистой оболочки желудка по международным стандартам должны быть взяты 5 биоптатов (по 2 из антрума и тела, еще 1 – из угла желудка). При 100% специфичности чувствительность метода составляет всего 68%, поэтому достоверными являются только положительные результаты исследования. По этой причине данная методика не может использоваться для контроля излеченности. Кроме того, практика показывает, что зачастую врач-эндоскопист берет в лучшем случае 2 биоптата, чего нередко бывает недостаточно для обнаружения инфекции.

Анализ кала на *H. pylori* методом полимеразной цепной реакции – тест с очень низкой степенью достоверности. По этой причине его применение не имеет практического смысла.

Модифицированные методики уреазного дыхательного теста (Helicosec Scientific и Хелик-тест) не отличаются стабильно достоверными результатами, по этой причине их применение остается на усмотрение врача в случае недоступности более точных тест-систем.

Рекомендуемое условие для проведения скрининга – неприменение антибиотиков и солей висмута на протяжении не менее чем 1–2 мес. Аналогичные сроки выдерживаются после завершения эрадикационной терапии для проведения контрольного исследования на *H. pylori*.

Высокая распространенность инфекции *H. pylori* и ее негативное влияние на состояние слизистой оболочки желудка с последующим влиянием на течение многих кожных процессов диктует необходимость проведения полноценного скрининга на эту инфекцию и, в случае ее обнаружения, назначения эрадикационной схемы. В связи с этим при плановом подборе системной дерматотропной терапии целесообразно предварительное обследование пациента с целью исключения инфицированности *H. pylori*. При ее обнаружении рационален подход с назначением эрадикационной терапии на основе висмута трикалия дицитрата (не менее 14–20 дней), последовательного применения двух антибиотиков (по 10 дней каждый), обладающих хеликоцидным эффектом, и одновременного применения пробиотика, содержащего не менее 1 млрд КОЕ, направленного на устранение антибиотик-ассоциированных побочных эффектов со стороны ЖКТ. При этом использование наиболее распространенного в рекомендациях макролида (кларитромицин) видится нецелесообразным ввиду высокой частоты развития побочных эффектов (боли в правом подреберье, тошнота, выраженная горечь во рту) и высокой степени резистентности *H. pylori* (по ряду регионов – до 40%). Возможные антибиотики выбора: амоксициллин, левофлоксацин, джозамицин, цефтибутен, тетрациклин, моксифлоксацин.

Весьма эффективным методом оценки качества пищеварения служит копрограмма. Посредством этой методики можно получить исчерпывающее представление о том, насколько адекватно работают желудок, поджелудочная железа, кишечник. Наличие исчерченных мышечных волокон и перевариваемой клетчатки свидетельствует о низкой кислотности и является косвенным признаком атрофического гастрита. Это предположение становится достовернее, если в кале обнаруживается йодофильная флора, которой в норме не должно быть. При понижении кислотности в желудке развивается синдром избыточного бактериального роста, поскольку кислота в желудке играет роль естественного химического барьера, сдерживающего рост условно-патогенной микрофлоры. При его отсутствии йодофильная флора более активно размножается и участвует в пищеварительных процессах, в результате чего выделяется сероводород, повышающий пневматизацию кишечника. Пациент испытывает дискомфорт от вздутия (метеоризм). Возможно возникновение спастических явлений, снижающих качество жизни человека.

Наличие в кале мыла, жирных кислот или жира свидетельствует о недостаточности липолитической функции поджелудочной железы или желчного пузыря, о чем уже говорилось ранее. Устанавливается анамнестически подтвержденным фактом плохо смывающегося стула.

Обнаружение в кале крахмала тоже говорит о ферментативной недостаточности поджелудочной железы. Это создает предпосылки для активизации йодофильной флоры,

которая в условиях амилолитической недостаточности поджелудочной железы берет на себя функцию по сбраживанию углеводов с последующим развитием метеоризма.

Кроме того, в результатах копрограммы может быть отмечено наличие грибов рода *Candida*, пул которых обычно локализуется в толстой кишке и при неадекватно проводимых гигиенических манипуляциях нередко вызывает аутоинфицирование дрожжеподобными грибами урогенитальной сферы, в первую очередь у женщин. Для предупреждения подобных ошибок женщинам следует рекомендовать определенные правила подмывания.

1. Классическое движение рукой «вверх-вниз-вверх-вниз» необходимо исключить.
2. Не рекомендуется переносить руку от ануса к вагине не вымыв руки.
3. Осуществлять движение руки, направленное только от гениталий к анальной области.
4. После каждого поступательного движения необходимо мыть руку с использованием средства интимной гигиены.

В контексте этого вопроса также стоит обратить внимание на распространенную врачебную ошибку: при урогенитальном кандидозе зачастую назначаются системные антимикотики только из категории азолов (флуконазол), которые не действуют на нижние отделы ЖКТ. В результате лечение урогенитального кандидоза становится сугубо симптоматической терапией, не устраняющей исходную локализацию грибов в толстой кишке. Для достижения полноценного эффекта необходимо санировать кишечник посредством натамицина. При этом системная монотерапия натамицином также малоэффективна, поскольку он не оказывает влияния на урогенитальную сферу. При сочетании натамицина и флуконазола достигается наиболее выраженный терапевтический эффект.

Пациентам следует рекомендовать проведение УЗИ органов брюшной полости, в частности желчного пузыря. Наличие гиперэхогенной взвеси свидетельствует в пользу дебюта желчекаменной болезни, во избежание которой целесообразно проводить профилактический курс терапии, направленный на профилактику формирования холестериновых конкрементов.

Доказанными являются корреляции между неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона со стороны ЖКТ и гангренозной пиодермией со стороны кожи.

Еще одно коморбидное состояние – герпетиформный дерматит Дюринга и глютенная энтеропатия (целиакия).

Традиционная диагностика этих состояний предполагает инвазивное исследование – биопсию. Альтернатива ему – иммунологическая панель Гастро-5-лайн (Gastro-5-Line), предназначенная для качественного/полуколичественного определения методом иммуноблоттинга IgG и IgA-антител к антигенам, ассоциированным не только с вышеперечисленными аутоиммунными воспалительными заболеваниями ЖКТ (антитела к глиадину и тканевой глутаминазе – показатели целиакии, ASCA и ANCA – антитела, показывающие склонность к неспецифическому язвенному колиту и болезни Крона), но также с пернициозной анемией (антитела к внутреннему фактору Кастла) и аутоиммунным гастритом (антитела к париетальным клеткам желудка). Диагностическая панель малораспространена, но исследование на вышеперечисленные антитела можно проводить выборочно.

Существует 3 типа хронических гастритов:

тип А – аутоиммунный (обусловлен наличием антител к

париетальным клеткам желудка, о чем было сказано выше);

тип В – бактериальный (хеликобактер-индуцированный гастрит, о нем также было сказано выше);

тип С – обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС), цитостатиков и т. п.

Учитывая высокую приверженность дерматологов к назначению системной терапии кортикостероидами, целесообразно принять во внимание то, каким образом следует готовить слизистую оболочку ЖКТ к ГКС-терапии и защищать ее в процессе лечения агрессивными по отношению к ней препаратами.

Основные категории препаратов, оказывающих протективное действие на ЖКТ при системной дерматотропной терапии: мукопротекторы (обладают антиульцерогенным свойством), прокинетики (улучшают моторную функцию ЖКТ, препятствуя развитию застойных явлений; способствуют повышению биодоступности системных препаратов), нейролептики с гастропротективным эффектом (по своему действию аналогичны мукопротекторам, но также повышают стрессоустойчивость, улучшая психологическое состояние пациентов), гепатопротекторы (защищают гепатобилиарную сферу в целом и цитохром Р450, обеспечивающий метаболизм лекарственных средств в частности).

Мукопротекторы

1. Висмута трикалия дицитрат. Соль висмута, действующая только в ЖКТ (биодоступность <1%). Оказывает антиульцерогенный, цитопротективный и хеликоцидный эффект. Может применяться в комплексной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*, для лечения эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ (в первую очередь верхних отделов ЖКТ) и для профилактики язвообразования при приеме системных НПВП, цитостатиков и кортикостероидов.

2. Сукральфат. Защищает слизистые оболочки верхних отделов ЖКТ от агрессивного влияния кислоты, желчи и ульцерогенных медикаментов.

3. Ребамипид. Обладает выраженным мукопротективным эффектом за счет стимуляции синтеза слизи на поверхности слизистых оболочек ЖКТ. Поскольку ульцерогенные медикаменты оказывают негативное влияние на слизистую оболочку не только верхних отделов ЖКТ, но и на кишечник, его применение особенно приоритетно при риске развития эрозивно-язвенных дефектов тонкой и толстой кишки.

Важно учитывать, что ульцерогенным эффектом обладают все вышеперечисленные системные препараты (НПВП, ГКС и т. д.), включая те, которые вводятся парентерально. Поэтому использование протекторов ЖКТ целесообразно не только в случае применения ГКС и НПВП, принимаемых внутрь, но и при назначении иных системных лекарственных форм вышеперечисленных групп препаратов.

Прокинетики

1. Метоклопрамид. Оказывает умеренное влияние на моторику пищевода, желудка, тонкой кишки, не влияет на моторику желчного пузыря и толстой кишки, вызывает экстрапирамидные расстройства, не является оптимальным прокинетиком для нормализации перистальтики ЖКТ.

2. Домперидон. Достаточно безопасен для применения у детей, имеет максимальное разнообразие лекарственных форм среди прокинетиков, не вызывает экстрапирамидных расстройств, но при этом ограниченно влияет только на перистальтику желудка.

3. Итоприд. Наиболее актуальный прокинетик, оказывает полноценное влияние на транзит пищи по пищеводу, желудку, тонкой кишке, потенцирует моторику желчного пузыря, улучшает толстокишечный транзит, не метаболизируется в печени, но имеет ограничения по применению у детей (в первую очередь из-за недостаточного количества информации о влиянии активного вещества на эту возрастную группу).

4. Прукалоприд. Прокинетик кишечного типа действия, оказывающий прямое влияние на толстокишечный транзит. Препарат выбора для устранения запоров.

Нейролептики

Сульпирид. Атипичный нейролептик, обладающий значительной терапевтической широтой (от 50 до 3200 мг/сут), в минимальных дозах используется в гастроэнтерологической практике с целью устранения воспалительных явлений по всей протяженности ЖКТ от пищевода до ампулы прямой кишки. Также в небольших дозах обладает кумулятивным эффектом, обеспечивая повышение стрессоустойчивости. В дозах более 600 мг используется вплоть до психиатрической практики с целью устранения продуктивной симптоматики (галлюцинации, бред).

Гепатопротекторы

1. **Адеметионин.** Препарат, оказывающий прямое влияние на структуру гепатоцитов. Высокоэффективен при алкогольном гепатите, предцирротических состояниях. Хорошо себя зарекомендовал в комплексной терапии псориаза. В таблетированной форме имеет невысокую биодоступность, в связи с чем рекомендуется к применению в парентеральных формах (внутривенно, медленно) с последующим переходом на поддерживающие дозы в таблетках.

2. **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК).** Препарат медвежьей желчи, которая, как известно, не имеет склонности к формированию конкрементов. Работает по принципу $6+6=90+90$, согласно которому, 6-миллиметровые камни растворяются за 6 мес. на 90% с 90% вероятностью. В связи с этим при сладж-синдроме рекомендуется 2-месячный курс из расчета 1 капсула УДХК на 25 кг массы тела на ночь с последующим контролем УЗИ, а при наличии желчекаменной болезни продолжительность курса зависит от размера самого большого конкремента: 8 мм – 8 мес., 12 мм – 12 мес. Максимально допустимый для растворения УДХК размер камня в желчном пузыре – 18–20 мм. На последних месяцах терапии пациенту рекомендуется ограничение физических нагрузок, поскольку желчная колика обусловлена, как правило, обтурацией желчных протоков подвижными конкрементами 3–5 мм в диаметре.

3. **Метадоксин.** Препарат, запускающий работу ферментативных систем: алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы. Блокирует негативное воздействие этанола и ацетона на печень, поджелудочную железу, головной мозг и другие органы, нейтрализуя токсичные соединения. Предупреждает наступление алкогольного опьянения и алкогольного абстинентного синдрома.

Отдельное внимание следует уделить группе ингибиторов протонной помпы (ИПП). В настоящее время данная категория медикаментов максимально широко использу-

ется как в гастроэнтерологической практике, так и за ее пределами. Основное действие препаратов – подавление кислотопродукции париетальными клетками желудка, что оказывает временный положительный эффект на состояние слизистой оболочки желудка и пищевода по принципу «нет кислоты – нет язвы». Надо отметить, что гастропротективный эффект ИПП весьма дискуссионен. Кроме того, есть основания предполагать наличие синдрома рикошета у всех ИПП в виде усугубления течения ГЭРБ, либо ее дебюта на фоне использования препаратов этой группы.

В 2009 г. группа ученых (С. Reimer et al.) в журнале *Gastroenterology* сообщила о проведенном в датском университете исследовании на здоровых добровольцах [4]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено в госпитале университета г. Копенгагена. Для уверенности в том, что развитие симптомов после отмены ИПП связано с синдромом рикошета кислотной гиперсекреции, а не с рецидивом имеющегося заболевания, в качестве участников приглашались здоровые добровольцы (студенты и сотрудники университета).

60 добровольцев были рандомизированы на прием эзомепразола в дозе 40 мг/сут в течение 8 нед. с последующим приемом плацебо в течение 4 нед. 60 других добровольцев применяли плацебо в течение всех 12 нед. После завершения 8-недельного курса ИПП у значительной части прежде бессимптомных здоровых добровольцев было отмечено развитие клинических симптомов, связанных с повышенной кислотностью по типу ГЭРБ (изжога, отрыжка, тяжесть,

тошнота, запах изо рта). Этим результатом авторы исследования объяснили факт устойчивого, исключительно высокого спроса на ИПП в мире и рекомендации по проведению 4–5 курсов ИПП в год при ГЭРБ. Есть основания полагать, что группа препаратов, призванная обеспечивать излечение ГЭРБ, на самом деле оказывает обратный эффект, дискоординируя моторику нижнего пищеводного сфинктера и усугубляя течение ГЭРБ после отмены ИПП из-за гиперкомпенсации функции париетальных клеток желудка.

На основании вышеизложенного применение ИПП в гастропротективных целях представляется неоправданным.

Таким образом, необходимость назначения системной энтеральной терапии при различных дерматозах, высокая степень зависимости метаболизма и биодоступности медикаментов, а также переносимости терапии от состояния слизистой оболочки ЖКТ требуют повышения грамотности дерматологов в сфере гастроэнтерологии. Качественно подготовленный желудочно-кишечный тракт гарантирует высокий результат лечения любых заболеваний кожи, сопряженных с применением системной дерматотропной терапии.

Литература

1. Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. 1983. Vol. 1 (8336). P. 1273–1275.
2. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet*. 1984. Vol. 1 (8390). P. 1311–1315.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005.
4. Reimer C., Sondergaard B., Hilsted L. et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. P. 80–87.

Реклама

Х ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА 27-29 ОКТЯБРЯ 2016 Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»



ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Дерматовенерология: инновационные методы диагностики и терапии
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Лечение выпадения волос
- Семинар по дерматоскопии

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»

ТЕМАТИКА

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВКИ

- Фармацевтические препараты
- Медицинские лазерные системы
- Косметологическое и диагностическое оборудование
- Оборудование для физиотерапии и пластической хирургии
- Препараты ботулотоксина
- Препараты для мезотерапии, пилинга и контурной пластики
- Средства коррекции инволюционных изменений кожи
- Расходные материалы

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

- ООО «Ай Си Эс»

Подробная информация: www.congress-ph.ru/event/derma16



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ
www.congress-ph.ru
welcome@congress-ph.ru

(812) 380-31-52,
380-31-53
380-31-54

Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе псориаза: обзор литературы

К. Маттоцци, М. Салви, С. Д'Эпиро, С. Жанкрисотофоро, Л. Макалузо, С. Лучи, К. Лал, С. Калвиери, А. Д. Ричетта

Отдел дерматологии и венерологии, Римский университет, Италия

РЕЗЮМЕ

Псориаз является распространенным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи. Главную роль в формировании воспалительного ответа при псориазе играют лимфоциты – Th1 и Th17 и их цитокины. В последнее время было показано, что активность вышеперечисленных клеток модулируется определенным типом Т-клеток – регуляторными Т-клетками (T_{reg}). Эти клетки способны подавлять иммунный ответ и поддерживать иммунологический гомеостаз кожи, предотвращая, таким образом, аутоиммунные процессы против аутоантигенов. В литературе имеется ограниченное количество данных, касающихся роли T_{reg} при псориазе; в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что функция этих клеток нарушена при псориазе, а увеличение их количества и активности оказывает положительный эффект в лечении псориаза. Понимание роли этих клеток в патогенезе псориаза поможет найти причину развития этого заболевания. В перспективе возможна разработка таргетной терапии, основанной на повышении активности T_{reg} и поддержании гомеостаза кожи, для предотвращения развития псориаза и других воспалительных кожных заболеваний.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, псориаз, врожденный иммунитет.

Для цитирования: Маттоцци К., Салви М., Д'Эпиро С. и др. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе псориаза: обзор литературы // PMJ. Дерматология. 2016. № 10. С. 642–650.

Importance of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis: Review of the Literature

C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro, S. Giancristoforo, L. Macaluso, C. Luci, K. Lal, S. Calvieri, A. G. Richetta

Department of Dermatology and Venereology, University of Rome, Italy

ABSTRACT

Psoriasis is a common chronic relapsing inflammatory cutaneous disease; the main role in the inflammation of this condition is played by lymphocyte Th1, Th17 and their cytokines. The activity of these cells is modulated by a particular kind of T cells recently described: the T regulatory cells (T_{reg}). These are able to inhibit the immunological response and to maintain the cutaneous immunological homeostasis, thus preventing autoimmunity against self antigens. Few data are available in the literature as to T_{reg} in psoriasis; several studies demonstrate that the function of these cells is impaired in this condition and treatments for psoriasis may increase the number and activity of T_{reg}. The role of these cells in the pathogenesis of psoriasis is very important to understand how they may contribute to the development of this cutaneous disorder. In the near future it would be possible to target therapies at these defects, improving the activity of these cells and maintaining cutaneous homeostasis, preventing psoriasis or other inflammatory cutaneous conditions.

Key words: regulatory T cells, psoriasis, innate immunity.

For citation: C. Mattozzi, M. Salvi, S. D'Epiro et al. Importance of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis: Review of the Literature // PMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 642–650.

Введение

Псориаз является распространенным хроническим рецидивирующим воспалительным кожным заболеванием, связанным с аномальной пролиферацией кератиноцитов, гиперплазией сосудов и инфильтрацией дермы и эпидермиса воспалительными клетками [1], что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Распространенность псориаза варьирует от 1 до 4% в популяции, генез заболевания определяется как многофакторный [2].

Было предложено несколько гипотез патогенеза псориаза. Ранее псориаз считался заболеванием, вызванным повышенной активностью кератиноцитов; однако недавние исследования указывают на ключевую роль лимфоцитов в патогенезе этого заболевания [3].

Элементы врожденного иммунитета, такие как дендритные клетки, естественные киллеры (NK), Т-клетки, нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, а также Т-лимфоциты, CD8+ и CD4+ (Т-хелперы 1, (Th1), Th17), представляющие приобретенный иммунитет, в равной мере участвуют в иммунном ответе при псориазе [4, 5].

Не ясно, связано ли развитие заболевания с кератиноцитами или лимфоцитами, но эффективность иммунодепрессантов и иммуномодулирующих препаратов, таких как циклоспорин, метотрексат, и биологической терапии [6] свидетельствует о важной роли этих клеток и их цитокинов в патогенезе псориаза.

В патофизиологии воспаления при этом заболевании ведущую роль играют лимфоциты Th1, Th17 и их цитокины [фактор некроза опухоли (ФНО) α, интерферон (ИФН) γ, интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-22 и ИЛ-23], а также взаимодействие между этими клетками, кератиноцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК), что способствует возникновению и поддержанию патологического эпидермального роста [7].

Активность этих клеток модулируется недавно описанными Т-лимфоцитами определенного типа – регуляторными Т-клетками (T_{reg}-клетки). T_{reg}-клетки способны ингибировать иммунологические ответы и поддерживать кожный иммунологический гомеостаз, предотвращая аутоиммунные реакции против аутоантигенов. Они играют роль при

нескольких аутоиммунных заболеваниях, таких как рассеянный склероз (РС), аутоиммунный диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), тяжелые формы аллергии (в т. ч. атопический дерматит), ревматоидный артрит, полигландулярный синдром (ПГС) 2-го типа, иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатии, энтеропатии, Х-хромосомный синдром и псориаз [8].

В настоящем обзоре анализируется роль T_{reg} -клеток в патогенезе псориаза.

Регуляторные Т-клетки

$CD4+Foxp3+$ регуляторные Т-лимфоциты (T_{reg} -клетки) имеют важное значение для иммунного гомеостаза и представляют собой подкласс $CD4+T$ -клеточных рецепторов (ТКР) $\alpha\beta+$. Отсутствие T_{reg} -клеток или фактора транскрипции Foxp3, экспрессируемого ими, приводит к развитию молниеносного аутоиммунного полиорганного поражения, что было продемонстрировано на мышах, у которых отсутствовали или присутствовали в значительно меньшем количестве T_{reg} -клетки, что привело к развитию аутоиммунного гастрита, тиреоидита, сахарного диабета и ВЗК [9, 10].

Несколько исследований на животных моделях продемонстрировали, что дефекты в $CD4+CD25+Foxp3+T$ -клетках ответственны за развитие аутоиммунных реакций, а восстановление T_{reg} -клеток может обратить вспять эту реакцию [11]. Поддержание иммунного гомеостаза в организме человека играет особенно важную роль при тяжелых воспалительных и аутоиммунных процессах, возникающих у пациентов, которые страдают иммунной дисрегуляцией, полиэндокринопатией, энтеропатией и Х-сцепленным синдромом. На самом деле у этих пациентов развивается несколько аутоантител и аутоиммунных заболеваний, в связи с нарушенной регуляцией иммунной системы T_{reg} -клетками, и без пересадки костного мозга они умирают в молодом возрасте [9].

В отличие от других $CD4+T$ -клеток, которые дифференцируются вне тимуса из обычных $CD4+T$ -клеток, T_{reg} -клетки могут развиваться в качестве отдельной популяции в тимусе. По этой причине T_{reg} -клетки часто рассматриваются в качестве отдельной клеточной линии. Тем не менее степень, в которой эти клетки являются независимыми от обычных Т-клеток, в настоящее время не до конца определена [12, 13].

T_{reg} -клетки продемонстрировали высокую степень устойчивости к сохранению фенотипических и функциональных свойств и способность адаптироваться к окружающей среде.

Циркулирующие T_{reg} -клетки состоят из 2-х основных групп (популяций): 1) тимической, которая, как представляется, отвечает критериям клеточной линии, и 2) образующейся адаптивно и, по всей видимости, не обладающей специфическими характеристиками.

Первая группа представлена естественными T_{reg} -клетками (nT_{reg}), которые формируются в тимусе на ранних стадиях развития плода (14-я неделя гестации). Клетки nT_{reg} дифференцируются от тимоцитов, которые экспрессируют TCRs с повышенным сродством к главному комплексу гистосовместимости; там они дифференцируются и экспрессируют CD25, α -цепь рецептора ИЛ-2 и Foxp3. Вторая группа индуцируется внешними антигенами и экстралимфатическими сигналами, которые могут регулироваться Foxp3 в обычных Т-клетках, превращая их в индуцированные T_{reg} -клетки (iT_{reg}), $CD4+CD25+$ клетки, которые переходят из предшественников CD25 в периферические лимфоидные органы [14, 15].

Клетки nT_{reg} и iT_{reg} имеют сходный фенотип и способны модулировать воспаление несколькими механизмами действия, которые еще не полностью изучены. iT_{reg} , индуцированный ИЛ-2 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) имеют сходный фенотип, но они отличаются от nT_{reg} , т. к. генерируются из наивных $CD4+$ -клеток (не имевших контакта с антигеном) и требуют дополнительной стимуляции для разработки маркеров памяти. $CD4+CD45RA+CD25+$ клеток в наивных фракциях мало, однако они обладают самым высоким регенеративным потенциалом [16] и могут значительно повышать число клеток $CD4+CD25$, которые станут $CD25+iT_{reg}$.

Несмотря на то что ИЛ-2 и TGF- β требуются только для генерации iT_{reg} -клеток, оба этих цитокина необходимы для поддержания Foxp3, экспрессируемого nT_{reg} и iT_{reg} -клетками [17]; экспрессия Foxp3 nT_{reg} -клетками тем не менее более стабильна, чем экспрессия iT_{reg} -клетками, возможно, потому, что эти клетки непрерывно стимулируются аутоантигенами. Foxp3 экспрессируется человеческими и мышиными iT_{reg} -клетками [18, 19].

Действие T_{reg} -клеток направлено главным образом против Т-клеток и/или дендритных клеток – эти клетки могут быть ингибированы 3-мя основными моделями регуляторных процессов: 1) цитокинами; 2) прямым ингибированием (от контакта клетки с клеткой); 3) конкуренцией за факторы роста.

Рассмотрим подробнее примеры механизмов, с помощью которых T_{reg} -клетки могут модулировать иммунную систему путем контактного ингибирования от клетки к клетке. ФНО- β вызывает прямой подавляющий эффект эффекторных Т-клеток, в то время как ИЛ-10 косвенно ингибирует созревание АПК [20]. Фибриногеноподобный белок-2 способен индуцировать апоптоз эффекторных Т-клеток и предотвращать созревание дендритных клеток [21]. Гранзим А/В и перфорин вызывают апоптоз эффекторных Т-клеток [22], а продукция аденозина $CD39/73$ – расщепление аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к остановке клеточного цикла в эффекторных Т-клетках и предотвращает их созревание. Кроме того, он уменьшает антигенпрезентирующую способность дендритных клеток путем связывания с A2A-рецепторами этих типов клеток [23]. Связывание галектина-1 с эффекторными Т-клетками и дендритными клетками может остановить клеточный цикл и/или вызвать апоптоз [24], CTLA-4 и $CD80/86$ связываются с дендритными клетками, в результате чего снижается коstimуляция и презентация антигенов [25]; ген активации лимфоцитов-3 ($CD223$, гомолог $CD4$) предотвращает созревание и снижает способность представлять антиген в дендритных клетках, связанный с молекулой главного комплекса гистосовместимости II [26]; нейропилин-1, по всей видимости, уменьшает антигенную презентацию на дендритных клетках [27].

T_{reg} -клетки также могут предотвращать контакт между растворимыми факторами и другими воспалительными клетками, такими как Т-клетки и дендритные клетки, путем связывания и депривации растворимых модуляторов, ведущих к ингибированию иммунной системы [28]. Таким образом, T_{reg} -клетки обладают различными механизмами подавления иммунного ответа (табл. 1).

Клетки nT_{reg} тимусного происхождения $CD4+CD25+FOXP3+T$ -клетки способны подавлять следующие типы клеток: $CD4+T$ -клетки, дендритные клетки, $CD8+T$ -клетки, NK Т-клетки, NK-клетки, моноциты/макрофаги, В-клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и остеобласты [29, 30].

Клетки iT_{reg} разделены на два общих клеточных типа: Т-регуляторные клетки 1-го типа ($Tr1$) и клетки $Th3T_{reg}$. $Tr1$ -клетки способны продуцировать значительное количество ИЛ-10 и ФНО- β у человека и у мышей, а также секретировать в небольшом объеме ИЛ-2, ИЛ-5, IFN- γ и ИЛ-15, которые могут поддерживать $Tr1$ -клеточную пролиферацию даже без активации ТКР [31, 32].

Ингибирующая активность $Tr1$ осуществляется посредством растворимых медиаторов, что может быть нивелировано в присутствии анти-ИЛ-10 антител *in vitro* [31, 32].

$Th3$ -клетки секретируют в основном ФНО- β , который имеет основополагающее значение для трансформации их из $CD4$ +наивных Т-клеток и для пролиферации. Они играют ключевую роль в оральной толерантности к чужеродным антигенам и аутоиммунных состояниях [33, 34]. Их регуляторная активность обусловлена главным образом производством цитокина (т. е. ФНО- β), также они взаимодействуют с $Th17$ -клетками (рис. 1) [35].

Другие представленные популяции Т-клеток демонстрируют наличие регуляторной функции. В последнее время также были описаны определенные типы В-клеток с регуляторной функцией – регуляторные В-клетки [36].

Ключевую роль в развитии и функционировании T_{reg} -клеток играет Foxp3 – транскрипционный фактор семейства Forkhead, молекулярный маркер и фактор спецификации последовательности клеточных поколений для T_{reg} -клеток. Foxp3 имеет фундаментальное значение при дифференцировке nT_{reg} -клеток в тимусе, а продукт его транс-

ляции регулирует множество генов, необходимых для супрессорной активности, пролиферативной и метаболической функции T_{reg} -клеток и вытесняет альтернативные пути Т-клеточной дифференцировки [10, 37].

Уровни Foxp3 увеличиваются под действием нескольких цитокинов, таких как ИЛ-2, ФНО- β , ретиноевая кислота, 17- β -эстрадиол, и путем передачи сигнала посредством сфингазина-1-фосфат рецептора 1 [38].

Отсутствие функциональных T_{reg} -клеток у мышей с мутацией со сдвигом рамки гена Foxp3, ответственной за фенотип «scurfy», который является фатальным для гомозиготных самцов сразу после рождения из-за гиперпродукции $CD4$ +Т-лимфоцитов и других типов клеток, приводит к неконтролируемой секреции цитокинов с обширной полиорганной инфильтрацией [39].

T_{reg} -клетки впервые были выявлены при их экспрессии из $CD25$. Кроме того, $CD25$ также экспрессируют недавно активированные Т-клетки, что приводит к включению $CD4$ + $CD25$ +эффекторных Т-клеток в популяцию T_{reg} -клеток. Использование проточной цитометрии на основе анализа экспрессии Foxp3 в Т-клетках стало «золотым стандартом» для определения T_{reg} -клеток после открытия того факта, что экспрессия Foxp3 играет ключевую роль в дифференцировке и поддержании T_{reg} -клеток [40]. Тем не менее стало очевидным, что Foxp3 также может быть экспрессирован и эффекторными Т-клетками после активации [41], повышая вероятность того, что при любой оценке числа или функции T_{reg} -клеток в анализ могут быть включены недавно активированные эффекторные Т-клетки в T_{reg} -клеточной популяции. Кроме того, Foxp3 является ядерным белком и для оценки его экспрессии в Т-клетках необходима фиксация и пермебилизация клеток, что приводит к невозможности получения жизнеспособных клеток для проведения дальнейшего функционального анализа.

Недостатки Т-клеточной супрессии

Изменение функции T_{reg} -клеток приводит к невозможности подавления иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях, т. к. эти клетки являются основными в им-

Таблица 1. Основные модели регуляторных процессов T_{reg} -клеток для модулирования иммунного ответа

Цитокины	Процесс
ИЛ-10	Подавляет действие эффекторных Т-клеток путем ингибирования созревания АПК
ФНО- β	Прямое подавление действия эффекторных Т-клеток
FLG-2	Вызывает апоптоз эффекторных Т-клеток. Предотвращает созревание дендритных клеток
Гранзим А/В	Вызывает апоптоз эффекторных Т-клеток
Перфорин	Вызывает апоптоз эффекторных Т-клеток
Аденозин	Остановка клеточного цикла эффекторных Т-клеток. Предотвращение их созревания. Уменьшение антигенпредставляющих свойств дендритных клеток
Клеточные контакты	
Галектин-1	Связывается с эффекторными Т-клетками и дендритными клетками, что приводит к остановке клеточного цикла и/или индуцирует апоптоз
CTLA-4	Связывается с дендритными клетками, что приводит к снижению костимуляции и антигенной презентации
CD80/86	Связывается с дендритными клетками, что приводит к снижению костимуляции и антигенной презентации
LAG-3	Связывается с молекулами главного комплекса гистосовместимости II, что предотвращает созревание и снижает способность антигенной презентации дендритных клеток
Нейрофилин-1	Связывается с дендритными клетками, что уменьшает антигенную презентацию
Конкуренция с фактором роста	
ИЛ-2 и другие цитокины	Эффектор апоптоза Т-клеток

FLG-2 – фибриногеноподобный протеин-2; LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3.

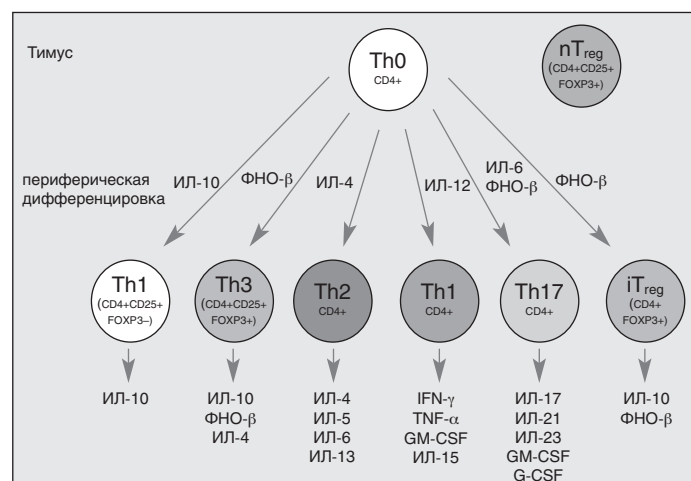


Рис. 1. Дифференцировка T_{reg} -клеток из тимуса (nT_{reg}) или из наивных Т-клеток ($Th0$) на периферии (iT_{reg}).

Типы iT_{reg} -клеток включают клетки $Th3$, $Tr1$, которые являются $CD4$ + $CD25$ +Foxp3+ и $CD4$ + $CD25$ -Foxp3+ iT_{reg} . Из $Th0$ могут развиваться эффекторные Т-клетки, которые представлены $Th1$, $Th2$ и $Th17$. Кроме того, на этом рисунке приведены некоторые важные цитокины, участвующие в дифференцировке iT_{reg} и эффекторных Т-клеток из $Th0$, и цитокины, которые эти клетки секретируют. GM-CSF – гранулоцит-макрофаг колоний-стимулирующий фактор; G-CSF – гранулоцит колоний-стимулирующий фактор.

мунном гомеостазе. Существует несколько механизмов, с помощью которых T_{reg} -клетки влияют на активацию Т-клеток и дендритных клеток.

Регулирование T_{reg} -клетками при аутоиммунитете может быть осуществлено путем изменения количества Т-клеток, нарушения модели регуляторного процесса и механизмами, с помощью которых эффекторные Т-клетки противостоят T_{reg} -клеткам.

Доказательства того, что неадекватное количество T_{reg} -клеток может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, были получены на модели у мышей «scurfy» с возникновением агрессивной аутоиммунной реакции, что косвенно может свидетельствовать о возможном успешном лечении аутоиммунных заболеваний у мышей посредством адаптивной передачи T_{reg} -клеток дикого типа [9, 11].

Число T_{reg} -клеток зависит от их развития, персистенции и пролиферации на периферии и их миграции в места воспаления. Генетические факторы, по всей видимости, играют важную роль для T_{reg} -клеток тимического происхождения. Выход из тимуса и дальнейшее существование T_{reg} -клеток регулируются факторами, которые увеличивают экспрессию Foxp3, связанную с CD28, ФНО- β , дендритными клетками и общим рецептором γ -цепи цитоккина (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и ИЛ-15) [42–44].

Дисфункцию T_{reg} -клеток трудно проанализировать и продемонстрировать *in vivo*, в связи с чем необходимо создание моделей для оценки активности этих клеток при воспалении *in vivo*. Как уже упоминалось ранее, нарушенная активность T_{reg} -клеток является результатом дефекта одного или нескольких из многочисленных механизмов действия этих клеток. Это может происходить в условиях, в которых имеется неадекватная экспрессия молекул клеточной поверхности, участвующих в ответе на действие ингибирующих цитокинов или межклеточных модуляций (например, CTLA-4, CD39, ген активации лимфоцитов 3, гранзим А и CD95, также известный как FAS), или в результате снижения способности продуцировать растворимые факторы (такие как ФНО- β , ИЛ-10 и ИЛ-35), которые участвуют в некоторых аспектах супрессии [45]. Генетические факторы также могут быть вовлечены в эти механизмы, а местные иммунные условия могут влиять на действие T_{reg} -клеток.

Другой механизм, с помощью которого происходит нарушение функции T_{reg} -клеток, основан на резистентности эффекторных Т-клеток к сигналам ингибирования. Внутриклеточная резистентность к супрессии была показана в CD4+Т-клетках памяти и клетках Th17 [46]. ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 и ИЛ-15, поддерживающие пролиферацию эффекторных Т-клеток, избегая ингибирующие сигналы T_{reg} -клеток, приводят к тому, что эти цитокины в краткосрочной перспективе позволяют эффекторным Т-клеткам обойти супрессию T_{reg} -клеток. Кроме того, несколько членов семейства рецепторов ФНО также вовлечены в этот процесс.

T_{reg} -клетки и аутоиммунные заболевания

Нарушенная активность T_{reg} -клеток наблюдается при нескольких аутоиммунных заболеваниях. При данной патологии обычно изменяется количество T_{reg} -клеток или происходит изменения в системе ингибирования, при этом аутореактивные Т- и В-клетки способны вызвать иммунологическую реакцию против аутоантигенов и развитию аутоиммунных заболеваний. Нарушение функции T_{reg} -клеток может быть связано с полиорганным иммунным ответом, что способствует чрезмерному повреждению тканей.

Роль количества T_{reg} -клеток при аутоиммунных расстройствах была продемонстрирована при нескольких иммуноопосредованных заболеваниях. Значимость функциональной активности этих клеток была показана в нескольких исследованиях, в которых иммуносупрессивная терапия увеличивала их количество.

Нарушение функции T_{reg} -клеток имеет значение при многих аутоиммунных заболеваниях, таких как: диабет 1-го типа, РС, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, ВЗК и некоторые кожные аутоиммунные заболевания.

Сахарный диабет 1-го типа является аутоиммунным заболеванием, при котором происходит постепенная деструкция панкреатических островков поджелудочной железы. У NOD мышей (мыши с диабетом без ожирения) было показано, что количество T_{reg} -клеток уменьшается по мере прогрессирования заболевания и что эффекторные Т-клетки становятся резистентными к супрессии, а введение T_{reg} -клеток или лечение с помощью ИЛ-2 улучшает течение болезни [47–49].

Количество T_{reg} -клеток у больных диабетом является предметом дискуссий. По результатам первоначальных исследований регистрировалось значительное уменьшение количества CD4+CD25+ T_{reg} -клеток при диабете [50], в то время как по результатам других исследований не выявлено каких-либо различий в количестве T_{reg} -клеток [51, 52]. В работах было показано снижение способности T_{reg} -клеток реагировать на ИЛ-2 (дефект сигнального рецептора ИЛ-2 на CD4+CD25+Т-клетках) [53] и недостаточное количество T_{reg} -клеток в поджелудочной железе пациентов с диабетом 1-го типа [54]. Также было продемонстрировано, что имеется внутриклеточная резистентность эффекторных Т-клеток к подавлению T_{reg} -клетками при диабете 1-го типа [55, 56].

РС является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется воспалительным поражением и дегенерацией центральной нервной системы. На модели РС у мышей было показано, что при отсутствии T_{reg} -клеток их введение снижало частоту возникновения этого заболевания [40, 57]. В большинстве исследований не было обнаружено различий, касаемых количества T_{reg} -клеток в крови пациентов, страдающих РС, и пациентов контрольной группы [58–60], однако было выявлено увеличение количества T_{reg} -клеток в цереброспинальной жидкости [60]. В некоторых исследованиях было показано, что количество T_{reg} -клеток при РС в процессе лечения с использованием IFN- β менялось [61–63]. В некоторых работах продемонстрировано нарушение супрессивной способности T_{reg} -клеток, хотя корреляции между их функцией и активностью заболевания не выявлено [64, 65]. Кроме того, отмечается, что при РС способность T_{reg} -клеток продуцировать ИЛ-10 нарушена [65], а эффекторные Т-клетки устойчивы к супрессии [64].

СКВ – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием аутоантител и иммунных комплексов, направленных против нескольких органов, в том числе кожи, суставов, почек и центральной нервной системы. Ряд исследований продемонстрировали, что у пациентов с СКВ процент CD4+CD25hi-клеток снижается и что это снижение обратно коррелирует с активностью болезни [66–68]. Несмотря на то что в исследованиях не обнаружено нарушение функции T_{reg} -клеток [69], некоторые авторы показали снижение активности этих клеток [70]. Была изучена резистентность эффекторных Т-клеток к T_{reg} -клеткам при СКВ, но полученные результаты носят противоречивый характер, поскольку некоторые исследования не обнаружили нарушений [71, 72], а два последних исследования продемонстрировали, что эффек-

торные Т-клетки могут избегать супрессии при СКВ [73, 74].

Ревматоидный артрит является аутоиммунным заболеванием, при котором в основном поражаются синовиальные оболочки. В нескольких исследованиях было показано, что T_{reg} -клетки в периферической крови больных исследуемой группы не отличаются от таковых у пациентов контрольной группы [75–77], однако имеются данные о том, что процент T_{reg} -клеток выше в синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом, чем у пациентов контрольной группы [75–77]. Несмотря на результаты исследований, в которых не было выявлено различий в функции T_{reg} -клеток у пациентов с ревматоидным артритом [76, 77], у них был выявлен фокальный дефект в продукции $IFN-\gamma$ и ФНО [78] и в сигнальном рецепторе CTLA-4-опосредованного ингибирования Т-клеток [79]. У пациентов, получающих лечение анти-ФНО- α -терапией, было выявлено увеличение числа периферических T_{reg} -клеток [78].

ВЗК относятся к группе воспалительных заболеваний толстой и тонкой кишки. Два основных типа ВЗК – это неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. В исследованиях описано увеличение количества $CD4+CD25+Foxp3+T$ -клеток у лиц с болезнью Крона [80, 81], в то время как, по данным других авторов, было показано, что число $CD4+CD25hi-Foxp3+T$ -клеток было ниже у больных с активными формами ВЗК [82–84]. Исследования кишечника продемонстрировали увеличение количества T_{reg} -клеток в собственной пластинке слизистой оболочки и в брыжеечных лимфатических узлах, особенно при наличии воспалительной реакции [82, 83]. Функциональные исследования T_{reg} -клеток и реакции эффекторных Т-клеток на супрессию показали результаты, аналогичные таковым в контрольной группе [85–87].

В нескольких исследованиях была проанализирована роль T_{reg} -клеток при кожных заболеваниях, предполагалось, что они могут быть вовлечены в патогенез воспаления кожи при аутоиммунных поражениях.

Quaglino и соавт. [88] продемонстрировали, что абсолютные значения и доля $CD4+CD25^{bright}Foxp3+$ клеток значительно снижаются при буллезном пемфигоиде по сравнению со здоровой группой контроля, а также показали снижение ФНО- β и ИЛ-10 в сыворотке крови и уменьшение циркулирующих $CD4+CD25^{bright}Foxp3+$ клеток у пациентов с системной и локализованной склеродермией, по сравнению с контрольной группой. Уменьшение количества T_{reg} -клеток, ФНО- β и ИЛ-10 в сыворотке крови может быть причиной снижения толерантности и регистрируется как при системной, так и при локализованной склеродермии [89].

Дерматомиозит (ДМ) – аутоиммунное заболевание, этиопатогенез которого до сих пор неизвестен. При данном заболевании поражаются в первую очередь кожа и мышцы; однако в патологический процесс могут вовлекаться и другие органы, в том числе сердце и легкие. В исследованиях было изучено и охарактеризовано количество T_{reg} -клеток в периферической крови пациентов с ДМ, и полученный результат сравнили с количеством этих клеток при других заболеваниях соединительной ткани, таких как СКВ, системная склеродермия, синдром Шегрена, а также у здоровых добровольцев. Было выявлено уменьшение доли T_{reg} -клеток в периферической крови у больных по сравнению с контролем, независимо от конкретного заболевания соединительной ткани [90]. В работе Antiga и соавт. [91] было исследовано количество $CD4+CD25+T_{reg}$ -клеток в периферической крови, их основных эффекторных цитокинов в повреждениях кожи и в сыворотке у больных ДМ, полученные результаты сравнили с ре-

зультатами при СКВ, псориазе, atopическом дерматите и у здоровых добровольцев. В результате было продемонстрировано, что количество $CD4+CD25+Foxp3+T_{reg}$ -клеток в периферической крови пациентов с ДМ было значительно меньше по сравнению с таковыми у здоровых людей, в то время как в других клеточных популяциях значимых различий не выявлено. Уровень ФНО- β и ИЛ-10 в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с ДМ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев в контрольной группе [91].

T_{reg} -клетки и псориаз

В литературе представлено лишь небольшое количество данных, посвященных роли T_{reg} -клеток в патогенезе псориаза. Анализируя роль приобретенного иммунитета и активности эффекторных Т-клеток при данном заболевании, можно сделать вывод, что нарушенная активность и/или сниженное количество T_{reg} -клеток могут иметь значение в патогенезе этого заболевания, нарушая гомеостаз кожи и регуляцию иммунного ответа.

У предрасположенных лиц некоторые воспалительные триггеры, возможно, не могут в должной степени нивелироваться T_{reg} -клетками, что благоприятствует развитию воспаления и, следовательно, формированию псориазных бляшек.

Цитокины производятся различными иммунными клетками кожи, в том числе дендритными клетками и макрофагами, они могут быть ответственны за разные виды Т-клеток (в коже и циркулирующих), таких как $Th17$ -клетки, которые синтезируют ИЛ-17 и ФНО- α , и $Th22$ -клетки, которые, в свою очередь, синтезируют ИЛ-22 [92]; в псориазных бляшках в дополнение к вовлечению воспалительных видов Т-клеток, было выявлено увеличение количества $Foxp3+$ клеточной инфильтрации. Было показано, что повышение их уровня коррелирует с тяжестью заболевания (рис. 2) [93]. В этом же исследовании продемонстрировано, что в дополнение к повышенному уровню T_{reg} -клеток имеется также увеличение отношения $Th17/T_{reg}$, которое, как было установлено, коррелирует с тяжестью заболевания, что свидетельствует о том, что дисбаланс этих видов Т-клеток может лимитировать эффективность T_{reg} -клеток [93].

Выявлено, что секретиция ИЛ-17 $CD4+T$ -клетками не регулируется T_{reg} -клетками, несмотря на то, что они ответственны за значимое ингибирование пролиферации $CD4+T$ -клеток и продукцию $IFN-\gamma$ [93]. Эти результаты открывают новую информацию о связи между $Th17$ - и T_{reg} -клетками, понимание которой будет способствовать дальнейшему осознанию патогенеза псориаза.

Zhang и соавт. [94] продемонстрировали, что $CD4+CD25+T$ -клетки, дифференцированные *in vitro* из гематопозитических клеток пациентов с псориазом, обладали регуляторной дисфункцией. Дисфункция $CD4+CD25+T$ -клеток при псориазе может быть вызвана внутриклеточной генетической программой, переданной из гемопоэтических клеток костномозгового происхождения [94].

В отличие от результатов приведенного выше исследования, в 2-х других работах не выявлено статистически значимых различий между количеством $CD4+CD25+T_{reg}$ -клеток в периферической крови у пациентов с псориазом по сравнению с таковым в контрольной группе [93] и даже показано увеличение числа T_{reg} -клеток в псориазных поражениях кожи и в периферической крови [95]. Вполне возможно, что фаза псориаза (активное распространение заболевания по сравнению со стабилизацией процесса),

тяжесть клинической картины (легкая, средняя, тяжелая) и место биопсии (центр или края бляшки) связаны с полуклеточными несоответствиями [96].

T_{reg} -клетки были обнаружены преимущественно в верхних слоях дермы и эпидермиса, и было показано, что экспрессия этих клеток при псориазе такая же или несколько меньше, чем при экземе [97, 98].

T_{reg} -клетки были изучены в периферической крови и в измененной коже пациентов с псориазом. В ряде исследований получены различные данные о количестве этих клеток в крови. Yan et al. [98] показали, что количество T_{reg} -клеток в периферической крови увеличивается при псориазе и что их уровень положительно коррелирует с тяжестью болезни. Chen et al. [99] обнаружили, что относительный дисбаланс в пользу эффекторных Т-клеток присутствует как в периферической крови, так и в псориазически пораженной коже.

По результатам выполненных нами исследований выявлено, что число T_{reg} -клеток в периферической крови пациентов, страдающих псориазом, уменьшается, а на фоне анти-ФНО- α лечения их количество увеличивается [100]. Результаты исследований T_{reg} -клеток у пациентов, получающих инфликсимаб, показали, что их количество увеличивается [101]. Quagliaro et al. [101] проанализировали экспрессию нескольких генов, связанных с различным Т-клеточным иммунным ответом (Th1, Th2, Th17 и T_{reg}), и сопоставили их с клиническим течением заболевания. Исходно они обнаружили повышение клеток Th1 и Th17 вместе с понижением T_{reg} -клеток, в то время как после лечения этанерцептом существенно уменьшилось отношение Th1/Th17 [102]. Эти данные, а также результаты, полученные *in vitro*, демонстрируют, что ФНО- α значи-

мо ингибирует подавляющую функцию CD4+CD25 клеток. Chen et al. [99], проанализировав уровни T_{reg} -клеток периферической крови и кожи, выявили их более высокий уровень в стабильных или регрессирующих поражениях и в редуцирующихся или стабильных бляшках.

В настоящее время не существует общепринятого мнения о влиянии циклоспорина на T_{reg} -клетки при псориазе, однако мы располагаем результатами 3-х наблюдений, в которых регистрировалось снижение количества этих клеток в периферической крови, что обратно коррелировало с тяжестью заболевания. Данный факт можно объяснить механизмом действия самого циклоспорина на Т-клетки. Этот препарат не является селективным и действует не только на T_{reg} -клетки, но и на Th1 и Th17, ингибируя Т-клеточный ответ и приводя к клиническому улучшению псориазических поражений [103]. Кроме того, циклоспорин уменьшает выработку ИЛ-2, а также может предотвращать экспрессию рецептора ИЛ-2 на предшественник Т-лимфоцита [104].

В результате применения узкополосной ультрафиолетовой терапии и ванн с псораленами + ультрафиолет А было продемонстрировано увеличение локальных уровней CD4+CD25brightFoxp3+ клеток, что способствовало модуляции воспаления и улучшению клинического течения псориаза [105, 106].

Sugiyama et al. [107] продемонстрировали, что пролиферативная способность эффекторных Т-клеток у пациентов с псориазом возрастает по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы и может способствовать резистентности Т-лимфоцитов к ингибированию T_{reg} -клеток. Эффекторные Т-клетки и популяции T_{reg} -клеток в поврежденной коже



www.mosderma.ru

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы;
- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Национального альянса дерматологов и косметологов;
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

KST Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
Официальный сайт Форума - <http://www.mosderma.ru/>

17–18 октября 2016 года

Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Современные методы диагностики, профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Болезни волос и кожи головы.
- Дерматоонкология: первичная профилактика и реабилитация.
- Эстетическая медицина: инновационные технологии.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.
- Anti-age медицина и формирование здорового образа жизни.

обладают повышенной экспрессией рецептора ИЛ-6 на клеточной поверхности, при этом уровень этого цитокина увеличивается в псориатических бляшках, что свидетельствует о том, что нарушение регуляции воспаления может быть связано с ИЛ-6 [108]. Данное предположение подтверждено исследованием совместной культуры T_{reg} и эффекторных Т-клеток от пациентов, страдающих псориазом, с антителами против ИЛ-6 [109]. Можно сделать вывод, что этот цитокин способен усилить резистентность эффекторных Т-клеток к супрессии опосредованной T_{reg} -клетками, возможно, также ингибируя функцию T_{reg} -клеток.

Таким образом, можно обозначить 2 основные причины нарушения супрессии T_{reg} -клетками при псориазе: нарушение функции T_{reg} -клеток и резистентность эффекторных Т-клеток к супрессии.

Последние данные указывают на возможность того, что T_{reg} -клетки пациентов, страдающих псориазом, могут дифференцироваться *in vivo* в Th17-клетки в провоспалительных условиях.

ИЛ-23 значительно повышает клеточную дифференцировку T_{reg} -клеток у пациентов, страдающих псориазом, что связано со снижением уровня Foxp3 [110]. Эти данные позволяют предположить, что T_{reg} -клетки пациентов с тяжелыми формами псориаза особенно склонны к дифференцировке в ИЛ-17А-продуцирующие клетки, что может быть использовано для создания новых методов иммунотерапии.

Заключение

Псориаз – кожное хроническое воспалительное заболевание. Новые аспекты патогенеза псориаза заключаются в

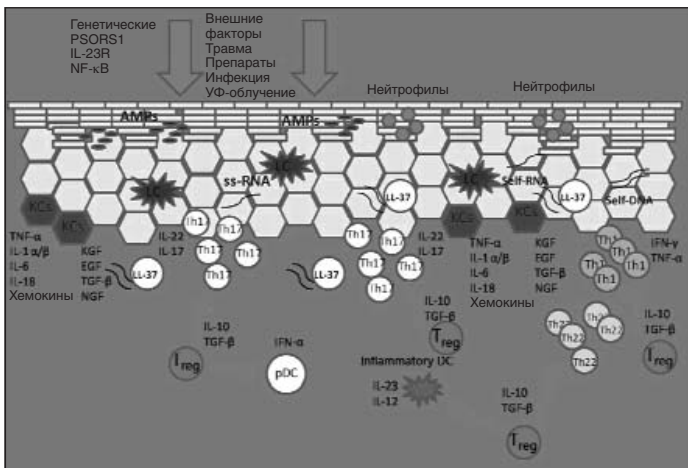


Рис. 2. Патогенез псориаза – роль врожденного (клеточного) и приобретенного иммунитета и цитокинов, участвующих в развитии псориатических поражений кожи.

Внешние и генетические условия могут спровоцировать развитие псориаза посредством стимуляции представления антигенов к Т-клеткам на кератиноцитах и дендритных клетках, что приводит к активации приобретенного иммунитета. На данном рисунке показана роль T_{reg} -клеток в формировании воспаления, ингибирующей активности дендритных клеток и Th1, Th17 и Th22-лимфоцитов.

PSORS1 – восприимчивость к псориазу; NF- κ B – ядерный фактор κ B; UV – ультрафиолет; AMPs – противомикробные пептиды; LC – клетки Лангерганса; ss-RNA – одноцепочечная рибонуклеиновая кислота; KCs – кератиноциты; LL-37 – С-концевая часть человеческого кателицидина, определяемого на сегодняшний день как человеческий катионный антимикробный белок (HCAP); KGF – фактор роста кератиноцитов; EGF – фактор эпидермального роста; NGF – фактор роста нервной ткани; DC – дендритные клетки; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки.

открытии важной роли T_{reg} -клеток в развитии этого заболевания, что коррелирует с уменьшением ингибирующей активности этих клеток. Они естественным образом образуются в тимусе и содержат около 5–10% зрелых CD4+Т-хелперов, что было выявлено как у мышей, так и у людей. T_{reg} -клетки играют фундаментальную роль в иммунном гомеостазе и в патогенезе нескольких аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1-го типа, РС, СКВ, ревматоидный артрит, ВЗК и псориаз.

Имеется лишь небольшое количество противоречивых данных о роли T_{reg} -клеток при псориазе.

Уменьшение количества этих клеток с понижением способности продуцировать подавляющие цитокины, по всей видимости, вносит свой вклад в формирование псориатических поражений, также возможно наличие «резистентных» эффекторных Т-клеток к ингибированию T_{reg} -клетками.

На животных моделях продемонстрировано, что увеличение числа T_{reg} -клеток в месте воспаления, вероятно, является терапевтическим при аутоиммунном ответе. Это может быть достигнуто в организме человека путем адаптивного переноса *in vitro* аутологичных T_{reg} -клеток или путем использования агентов, которые способствуют пролиферации T_{reg} -клеток, их выживанию и индукции.

В настоящее время отсутствует согласованное мнение о роли этих клеток в патогенезе псориаза. Важно понимать, каким образом они вносят свой вклад в развитие этого заболевания. Вот почему необходимо проведение дальнейших исследований, которые будут направлены на определение роли T_{reg} -клеток в индуцировании псориаза, изменении гомеостаза кожи или возможности подавления воспалительных реакций.

Будущие исследования крайне важны для формирования возможности разработать таргетную терапию псориаза, способствующую улучшению функции T_{reg} -клеток и поддерживающую гомеостаз кожи. Создание такой терапии, возможно, помогло бы предотвратить развитие псориаза и других воспалительных кожных поражений, улучшить клиническое течение и уменьшить прогрессирование заболевания.

Реферат подготовлен по материалам статьи Carlo Mattozzi, Monica Salvi Sara, D'Epiro Simona, Giancristoforo Laura, Macaluso Cecilia, Luci Karan, Lal Stefano, Calvieri Antonio, Giovanni Richetta. *Dermatology*. 2013. Vol. 227. P. 134–145. DOI: 10.1159/000353398

Литература

- Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // *Nature* 2007. Vol. 445. P. 886–873.
- Salgo R., Tha i D. Treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis // *G Ital Dermatol Venereol*. 2009. Vol. 144. P. 701–711.
- Monteleone G., Pallone F., MacDonald T.T. et al. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches // *Clin Sci (Lond)* 2010. Vol. 120. P. 1–11.
- Mattozzi C., Richetta A.G., Cantisani C. et al. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR/CATER- PILLER family genes and microbial flora // *J Dermatol*. 2012. Vol. 39. P. 752–760.
- Gaspari A.A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis // *J Am Acad Dermatol*. 2006. Vol. 54. P. S67–S80.
- Gisondi P., Girolomoni G. Biologic therapy in psoriasis: a new therapeutic approach // *Autoimmun Rev*. 2007. Vol. 6. P. 515–519.
- Lima H.C., Kimball A.B. Targeting IL-23: insights into the pathogenesis and the treatment of psoriasis // *Indian J Dermatol*. 2010. Vol. 55. P. 171–175.
- Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases // *Nat Rev Immunol*. 2010. Vol. 10. P. 849–859.
- Ochs H.D., Gambineri E., Torgerson T.R. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity // *Immunol Res*. 2007. Vol. 38. P. 112–121.
- Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerrild K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse // *Nat Genet*. 2001. Vol. 27. P. 68–73.
- Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R. et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T-cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease // *Immunol Rev*. 2006. Vol. 212. P. 8–27.

12. Zhou X., Bailey-Bucktrout S., Jeker L.T., Bluestone J.A. Plasticity of CD4(+) FoxP3(+) T cell // *Curr Opin Immunol* 2009. Vol. 21. P. 281–285.
13. Komatsu N., Mariotti-Ferrandiz M.E., Wang Y., Malissen B., Waldmann H., Hori S. Heterogeneity of natural Foxp3+ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106. P. 1903–1908.
14. Curotto de Lafaille M.A., Lafaille J.J. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? // *Immunity*. 2009. Vol. 30. P. 626–635.
15. Horwitz DA., Zheng SG., Gray JD. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+)CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other // *Trends Immunol*. 2008. Vol. 29. P. 429–435.
16. Hoffmann P., Eder R., Boeld T.J. et al. Only the CD45RA+ subpopulation of CD4+CD25high T cells gives rise to homogeneous regulatory T-cell lines upon in vitro expansion // *Blood* 2006. Vol. 108. P. 4260–4267.
17. Zheng SG., Wang J., Wang P. et al. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4+CD25- cells to CD25+Foxp3+ regulatory T cells and for expansion of these cells // *J Immunol* 2007. Vol. 178. P. 2018–2027.
18. Selvaraj R.K., Geiger T.L. A kinetic and dynamic analysis of Foxp3 induced in T cells by TGF-beta // *J Immunol*. 2007. Vol. 179. P. 1390ff.
19. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Gavin M.A. et al. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells // *Nat Immunol*. 2005. Vol. 6. P. 1142–1151.
20. Joetham A. et al. Naturally occurring lung CD4(+)CD25(+) T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF-beta // *J Immunol*. 2007. Vol. 178. P. 1433–1442.
21. Shalev I., Wong KM., Foerster K., Zhu Y., Chan C., Maknoja A., Zhang J., Levy G. The novel CD4+CD25+ regulatory T-cell effector molecule fibrinogen-like protein-2 contributes to the outcome of murine fulminant viral hepatitis // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. P. 387–397.
22. Grossman W.J. et al. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells // *Blood* 2004. Vol. 104. P. 2840–2848.
23. Deaglio S. et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204. P. 1257–65.
24. Garin M.I., Chu C.C., Golshayan D. et al. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells // *Blood* 2007. Vol. 109. P. 2058–2065.
25. Read S., Malstrom V., Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 plays an essential role in the function of CD25+CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation // *J Exp Med*. 2000. Vol. 192. P. 295–302.
26. Workman C.J., Vignali D.A.A. Negative regulation of T cell homeostasis by LAG-3 (CD223) // *J Immunol*. 2004. Vol. 174. P. 688–695.
27. Sarris M., Andersen K.G., Randow F. et al. Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition // *Immunity* 2008. Vol. 28. P. 402–413.
28. Pandiyan P., Zheng L., Ishihara S. et al. CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells // *Nat Immunol*. 2007. Vol. 8. P. 1353–1362.
29. Shevach E.M. Mechanisms of FOXP3+ T regulatory cell-mediated suppression // *Immunity*. 2009. Vol. 30. P. 636–645.
30. Lim H.W., Broxmeyer H.E., Kim C.H. Regulation of trafficking receptor expression in human forkhead box P3+ regulatory T cells // *J Immunol*. 2006. Vol. 177. P. 840–851.
31. Fujio K., Okamura T., Yamamoto K. The family of IL-10-secreting CD4+ T-cells // *Adv Immunol*. 2010. Vol. 105. P. 99–129.
32. Roncarolo M.G., Gregori S., Battaglia M., Bacchetta R., Fleischhauer K., Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans // *Immunol Rev*. 2006. Vol. 212. P. 28–50.
33. Beissert S., Schwartz A., Schwartz T. Regulatory T cells // *J Invest Dermatol*. 2006. Vol. 126. P. 15–24.
34. Wan Y.Y., Flavell R.A. 'Yin-yang' functions of transforming growth factor- and T regulatory cells in immune regulation // *Immunol Rev*. 2007. Vol. 220. P. 199–213.
35. Korn T., Bettelli E., Oukka M. et al. IL-17 and TH 17 cells // *Annu Rev Immunol*. 2009. Vol. 27. P. 485–517.
36. Peterson R.A. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression // *Toxicol Pathol*. 2012. Vol. 40. P. 186–204.
37. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. et al. Regulatory T cells and immune tolerance // *Cell*. 2008. Vol. 133. P. 775–787.
38. Lourenco E.V., La Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity // *Autoimmunity* 2011. Vol. 44. P. 33–42.
39. Ochs H.D., Khattri R., Bennett C.L. et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome and the Scurfy mutant mouse // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002. Vol. 22. P. 357–368.
40. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1057–1061.
41. Walker M.R., Kaspric D.J., Gersuk V.H. et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells // *J Clin Invest*. 2003. Vol. 112. P. 1437–1443.
42. Liston A., Rudensky A.Y. Thymic development and peripheral homeostasis of regulatory T cells // *Curr Opin Immunol*. 2007. Vol. 19. P. 176–185.
43. Darrasse-Jeze G., Deroubaix S., Mouquet H. et al. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells in vivo // *J Exp Med*. 2009. Vol. 206. P. 1853–1862.
44. Yates J., Rovis F., Mitchell P. et al. The maintenance of human CD4+ CD25+ regulatory T cell function: IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15 preserve optimal suppressive potency in vitro // *Int Immunol*. 2007. Vol. 19. P. 785–799.
45. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work // *Nat Rev Immunol*. 2008. Vol. 8. P. 523–532.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

46. Yang J., Brook M.O., Carvalho-Gaspar M. et al. Allograft rejection mediated by memory T cells is resistant to regulation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104. P. 19954–19959.
47. Tang Q., Adams J.V., Penaranda C. et al. Central role of defective interleukin-2 production in the triggering of islet autoimmune destruction // *Immunity*. 2008. Vol. 28. P. 687–697.
48. Clough L.E., Wang C.J., Schmidt E.M. et al. Release from regulatory T cell-mediated suppression during the onset of tissue specific autoimmunity is associated with elevated IL-21 // *J Immunol*. 2008. Vol. 180. P. 5393–5401.
49. Tang Q., Henriksen K.J., Bi M. et al. In vitro-expanded antigen-specific regulatory T cells suppress autoimmune diabetes // *J Exp Med*. 2004. Vol. 199. P. 1455–1465.
50. Kukreja A., Cost G., Marker J. et al. Multiple immune-regulatory defects in type-1 diabetes // *J Clin Invest*. 2002. Vol. 109. P. 131–140.
51. Putnam A.L., Vendrame F., Dotta F. et al. CD4+CD25high regulatory T cells in human autoimmune diabetes // *J Autoimmun*. 2005. Vol. 24. P. 55–62.
52. Lindley S., Dayan C.M., Bishop A. et al. Defective suppressor function in CD4+CD25+ T-cells from patients with type 1 diabetes // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 92–99.
53. Long S.A., Cerosaletti K., Bollyky P.L. et al. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4+CD25+ regulatory T cells of type 1 diabetic subjects // *Diabetes*. 2010. Vol. 59. P. 407–415.
54. Willcox A., Richardson S.J., Bone A.J. et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes // *Clin Exp Immunol*. 2009. Vol. 155. P. 173–181.
55. Schneider A., Rieck M., Sanda S. et al. The effector T cells of diabetic subjects are resistant to regulation via CD4+FOXP3+ regulatory T cells // *J Immunol*. 2008. Vol. 181. P. 7350–7355.
56. Lawson J.M., Tremble J., Dayan C. et al. Increased resistance to CD4+CD25hi regulatory T cell-mediated suppression in patients with type 1 diabetes // *Clin Exp Immunol*. 2008. Vol. 154. P. 353–359.
57. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A. et al. Cutting edge: CD4+CD25+ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis // *J Immunol*. 2002. Vol. 169. P. 4712–4716.
58. Vigieta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L. et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis // *J Exp Med*. 2004. Vol. 199. P. 971–979.
59. Putheti P., Pettersson A., Soderstrom M. et al. Circulating CD4+CD25+ T regulatory cells are not altered in multiple sclerosis and unaffected by disease-modulating drugs // *J Clin Immunol*. 2004. Vol. 24. P. 155–161.
60. Feger U., Luther C., Poeschel S. et al. Increased frequency of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the cerebrospinal fluid but not in the blood of multiple sclerosis patients // *Clin Exp Immunol*. 2007. Vol. 147. P. 412–418.
61. Kumar M., Putzki N., Limmroth V. et al. CD4+CD25+FoxP3+ T lymphocytes fail to suppress myelin basic protein-induced proliferation in patients with multiple sclerosis // *J Neuroimmunol*. 2006. Vol. 180. P. 178–184.
62. De Andr s C., Aristimo C., de Las Heras V. et al. Interferon -1a therapy enhances CD4+ regulatory T-cell function: an ex vivo and in vitro longitudinal study in relapsing-remitting multiple sclerosis // *J Neuroimmunol*. 2007. Vol. 182. P. 204–211.
63. Venken K., Hellings N., Thewissen M. et al. Compromised CD4+ CD25high regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level // *Immunology*. 2007. Vol. 123. P. 79–89.
64. Haas J., Hug A., Vieh r A. et al. Reduced suppressive effect of CD4+CD25high regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis // *Eur J Immunol*. 2005. Vol. 35. P. 3343–3352.
65. Astier A.L., Meiffren G., Freeman S. et al. Alterations in CD46-mediated Tr1 regulatory T cells in patients with multiple sclerosis // *J Clin Invest*. 2006. Vol. 116. P. 3252–3257.
66. Gerli R., Nocentini G., Alunno A. et al. Identification of regulatory T cells in systemic lupus erythematosus // *Autoimmun Rev*. 2009. Vol. 8. P. 426–430.
67. Crispin J.C., Martinez A., Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus // *J Autoimmun*. 2003. Vol. 21. P. 273–276.
68. Miyara M., Amoura Z., Parizot C. et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus // *J Immunol*. 2005. Vol. 175. P. 8392–8400.
69. Suen J.L., Li H.T., Jong Y.J. et al. Altered homeostasis of CD4+ FoxP3+ regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus // *Immunology*. 2009. Vol. 127. P. 196–205.
70. Valencia X., Yarbboro C., Illei G. et al. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus // *J Immunol*. 2007. Vol. 178. P. 2579–2588.
71. Yan B., Ye S., Chen G. et al. Dysfunctional CD4+, CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-producing antigen-presenting cells // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 58. P. 801–812.
72. Yates J., Whittington A., Mitchell P. et al. Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis // *Clin Exp Immunol*. 2008. Vol. 153. P. 44–55.
73. Venigalla R.K., Tretter T., Krienke S. et al. Reduced CD4+, CD25– T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+, CD25high, CD127–/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 58. P. 2120–2130.
74. Vargas-Rojas M.I., Crispin J.C., Richaud-Patin Y. et al. Quantitative and qualitative normal regulatory T cells are not capable of inducing suppression in SLE patients due to T-cell resistance // *Lupus*. 2008. Vol. 17. P. 289–294.
75. Cao D., Malmstr m V., Baecher-Allan C. et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis // *Eur J Immunol*. 2003. Vol. 33. P. 215–223.
76. Mottonen M., Heikinen J., Mustonen L. et al. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis // *Clin Exp Immunol*. 2005. Vol. 140. P. 360–367.
77. Lawson C.A., Brown A.K., Bejarano V. et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood // *Rheumatology*. 2006. Vol. 45. P. 1210–1217.
78. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF therapy // *J Exp Med*. 2004. Vol. 200. P. 277–285.
79. Flores-Borja F., Jury E.C., Mauri C. et al. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. Vol. 105. P. 19396–19401.
80. Saruta M., Yu Q.T., Fleschner P.R. et al. Characterization of FOXP3+CD4+ regulatory T cells in Crohn's disease // *Clin Immunol*. 2007. Vol. 12. 5P. 281–290.
81. Takahashi M., Nakamura K., Honda K. et al. An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis // *Dig Dis Sci*. 2006. Vol. 51. P. 677–686.
82. Maul J., Mabarrack N., Barbour A. et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD-25high T cells in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 1868–1878.
83. Li Z., Arijis I., De Hertogh G. et al. Reciprocal changes of Foxp3 expression in blood and intestinal mucosa in IBD patients responding to infliximab // *Inflamm Bowel Dis*. 2010. Vol. 16. P. 1299–1310.
84. Eastaff-Leung N., Mabarrack N., Barbour A. et al. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease // *J Clin Immunol*. 2010. Vol. 30. P. 80–89.
85. Kelsen J., Agnholt J., Hoffmann H.J. et al. FoxP3+CD4+CD25+ T cells with regulatory properties can be cultured from colonic mucosa of patients with Crohn's disease // *Clin Exp Immunol*. 2005. Vol. 14. P. 549–557.
86. Makita S., Kanai T., Nemoto Y. et al. Intestinal lamina propria retaining CD4+CD25+ regulatory T cells is a suppressive site of intestinal inflammation // *J Immunol*. 2007. Vol. 178. P. 4937–4946.
87. Fantini M.C., Rizzo A., Fina D. et al. Smad7 controls resistance of colitogenic T cells to regulatory T cell-mediated suppression // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 1308–1316.
88. Quaglino P., Antiga E., Comessatti A. et al. Circulating CD4+ CD25brightFOXP3+ regulatory T-cells are significantly reduced in bullous pemphigoid patients // *Arch Dermatol Res*. 2012. Vol. 304. P. 639–645.
89. Antiga E., Quaglino P., Bellandi S. et al. Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphoea // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162. P. 1056–1063.
90. Banica L., Besliu A., Pistol G. et al. Quantification and molecular characterization of regulatory T cells in connective tissue diseases // *Autoimmunity*. 2009. Vol. 42. P. 41–49.
91. Antiga E., Kretz C.C., Klemm R. Characterization of regulatory T cells in patients with dermatomyositis // *J Autoimmun*. 2010. Vol. 35. P. 342–350.
92. Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J. et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis // *J Invest Dermatol*. 2010. Vol. 130. P. 1373–1383.
93. Zhang L., Yang X.Q., Cheng J. et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(+) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity // *Clin Immunol*. 2010. Vol. 135. P. 108–117.
94. Zhang K., Li X., Yin G. et al. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158. P. 298–305.
95. Shehata I.H., Elghandour T.M. A possible pathogenic role of CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis // *Egypt J Immunol*. 2007. Vol. 14. P. 21–31.
96. Bovenschen H.J., van Vlijmen-Willems J.M., van de Kerkhof P.C. et al. Identification of lesional CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in psoriasis // *Dermatology*. 2006. Vol. 213. P. 111–117.
97. Fujimura T., Okuyama R., Ito Y., Aiba S. Profiles of Foxp3+ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158. P. 1256–1263.
98. Yan K.X., Fang X., Han L. et al. Foxp3+ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs guttate psoriasis vulgaris // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163. P. 48–56.
99. Chen L., Shen Z., Wang G. et al. Dynamic frequency of CD4+CD25+Foxp3+ Treg cells in psoriasis vulgaris // *J Dermatol Sci*. 2008. Vol. 51. P. 200–203.
100. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M. et al. CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement // *Eur J Dermatol*. 2011. Vol. 21. P. 344–348.
101. Quaglino P., Ortoncelli M., Comessatti A. et al. Circulating CD4+CD25bright-FOXP3+ T cells are upregulated by biological therapies and correlate with the clinical response in psoriasis patients // *Dermatology*. 2009. Vol. 219. P. 250–258.
102. Diluvio L., Romiti M.L., Angelini F. et al. Infliximab therapy induces increased polyclonality of CD4+CD25+ regulatory T cells in psoriasis // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162. P. 895–897.
103. Richetta A.G., Mattozzi C., Salvi M. et al. Downregulation of circulating CD4(+) CD25(bright) Foxp3(+) T cells by cyclosporine therapy and correlation with clinical response in psoriasis patients: report of three cases // *Int J Dermatol*. E-pub ahead of print.
104. Hess A.D., Colombani P.M., Esa A.H. Cyclosporine and the immune response: basic aspects // *Crit Rev Immunol*. 1986. Vol. 6. P. 123–149.
105. Shintani Y., Yasuda Y., Kobayashi K. et al. Narrowband ultraviolet B radiation suppresses contact hypersensitivity // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008. Vol. 24. P. 32–37.
106. Saito C., Maeda A., Morita A. Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis // *J Dermatol Sci*. 2009. Vol. 53. P. 231–233.
107. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E. et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation // *J Immunol*. 2005. Vol. 174. P. 164–173.
108. Goodman W.A., Levine A.D., Massari J.V. et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells // *J Immunol*. 2009. Vol. 183. P. 3170–3176.
109. Pasare C., Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1033–1036.
110. Yang X.O., Nurieva R., Martinez G.J. et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 44–56.

Поздняя кожная порфирия

Д.м.н. М.А. Уфимцева, Е.В. Канева, Н.П. Худорожкова

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Поздняя кожная порфирия является наиболее распространенной формой порфирии. Это наиболее частая форма болезни с наследственной предрасположенностью, для реализации которой требуются дополнительные токсические факторы внешней среды. В статье освещены вопросы этиологии и патогенеза поздней кожной порфирии, представлены клинические проявления данного заболевания. По современным воззрениям, эта разновидность порфирии является многофакторным заболеванием, обусловленным латентным или манифестным повреждением печени с последующим нарушением порфиринового обмена. В патогенезе имеют значение разнообразные экзогенные и эндогенные факторы. В статье приведена классификация клинических проявлений поздней кожной порфирии. В зависимости от преобладания поражения кожи, внутренних органов или нервной системы, выделяют 4 клинические формы поздней кожной порфирии: кожную, кожно-висцеральную, кожно-нервную и смешанную. У 80% больных наблюдаются атипичные формы: склеродермоподобная, язвенно-некротическая и меланодермическая. Диагностика различных форм наследственных эритропоэтических и печеночных порфирий основывается на характерных лабораторных данных и изменениях кожи. В статье освещены основные диагностические критерии поздней кожной порфирии, приведены патогномоничные симптомы. Представленный клинический случай демонстрирует диагностику поздней кожной порфирии у пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: поздняя кожная порфирия, многофакторное заболевание, ВИЧ-инфекция, порфирины.

Для цитирования: Уфимцева М.А., Канева Е.В., Худорожкова Н.П. Поздняя кожная порфирия // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 651–654.

Porphyria cutanea tarda

+Ufimtseva M.A., Kaneva E.V., Khudorozhkova N.P.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Porphyria cutanea tarda is the most prevalent subtype of porphyria and the most common inherited condition produced by additional exogenous factors. The paper reviews etiology and pathogenesis as well as clinical signs of porphyria cutanea tarda. Currently, this subtype of porphyria is considered as a multifactorial disorder which is resulted from the latent or manifest liver damage followed by porphyrin metabolism abnormalities. A variety of exogenous and endogenous factors contribute to the pathogenesis of this disease. The paper addresses the classification of clinical manifestations of porphyria cutanea tarda. It is classified by the prevalent site of lesion into cutaneous, cutaneous visceral, cutaneous nervous, and mixed subsets. 80% of these patients present with atypical forms, i.e., scleroderma-like, ulcero-necrotic, or melanoderma-like. Inherited erythropoietic and hepatic porphyrias are diagnosed by typical abnormalities in laboratory tests and skin manifestations. Major diagnostic criteria of porphyria cutanea tarda and pathognomonic symptoms are discussed. The clinical case illustrates the diagnosis of porphyria cutanea tarda in an HIV-positive woman.

Key words: HIV-positive patient, multifactorial disorder, HIV infection, porphyrins.

For citation: Ufimtseva M.A., Kaneva E.V., Khudorozhkova N.P. Porphyria cutanea tarda // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 651–654.

Определение, эпидемиология

Поздняя кожная порфирия (ПКП) – наиболее распространенная форма порфирии, обусловленная нарушением синтеза гемов печени, сопровождающаяся повышенным образованием и выделением уropорфирина и копропорфирина мочой и задержкой их в коже [1].

Выявляется с частотой 0,5 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. Как правило, болеют мужчины в возрасте 40–50 лет [2–4]. В то же время за минувшие 10 лет в 3 раза в сравнении с 1970-ми годами увеличилось число женщин с ПКП [2].

ПКП – заболевание с хроническим рецидивирующим течением, четко связанным с сезонами года. Рецидивы болезни у 90–95% больных наступают в весенне-летний период [5].

Этиология

Многочисленные исследования подтверждают, что порфирия редко зависит от одной определенной причины, но чаще является многофакторным заболеванием и набор факторов риска индивидуален для каждого пациента [6].

Выделяют 2 основных типа заболевания:

- 1) наследственный (аутосомно-доминантный), является в детском возрасте во всех поколениях;
- 2) приобретенный (спорадический), при котором у всех без исключения больных имеет место сочетанная патология внутренних органов:
 - а) стеатогепатит (алкогольной и/или вирусной этиологии);
 - б) патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе);
 - в) патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит алкогольной этиологии);
 - г) патология дыхательной системы (хронический obstructивный бронхит), курение;
 - д) сахарный диабет;
 - е) хронические дерматозы (диссеминированная красная волчанка, хроническая пиодермия, экзема, псориаз).

Ведущим фактором в развитии ПКП является употребление алкоголя. При наличии наследственной предрасположенности даже кратковременная интоксикация способна привести к быстрому прогрессированию специфических нарушений порфиринового обмена. В то же время при отсутствии генетически детерминированных дефектов в системе ферментов пололка в метаболизме порфиринов возникает после продолжительной интоксикации и обусловлена прямым токсическим действием [1, 4, 7]. Еще одним немаловажным триггерным фактором является наличие хронической HCV-инфекции. Активно протекающий хронический гепатит С диагностируют у 25–90% пациентов с ПКП в разных регионах планеты, в том числе в России [8].

Среди страдающих ПКП 66% женщин принимали эстрогены (с этим, возможно, связано увеличение числа больных порфирией женщин за последние 10 лет), 13% исследуемых были ВИЧ-инфицированы [7]. Некоторые исследования предполагают участие ВИЧ-инфекции в повреждении окислительной системы печени, что приводит к нарушению обмена порфирина и таким образом провоцирует развитие порфирии [6, 9–12]. Диагноз тяжелой ПКП, особенно у молодых людей, должен служить причиной немедленного обследования на ВИЧ [11].

Перегрузка железом также зачастую связана с этим заболеванием и, как полагают, играет определенную роль в его патогенезе [3, 13]. Еще одним предрасполагающим фактором развития порфирии является длительный контакт с нефтепродуктами [8, 14, 15].

Патогенез

Блокирование или частичное снижение активности уропорфириноген-III-декарбоксилазы, участвующей в биосинтезе порфиринов, с увеличением активности печеночной синтазы сигма-аминолевулиновой кислоты приводит к увеличению уровня порфиринов (плазмы, мочи, печени, кала) с последующей фотосенсибилизацией тканей [16, 17].

Классификация

В зависимости от преобладания поражения кожи, внутренних органов или нервной системы выделяют 4 клинические формы поздней кожной порфирии: кожную, кожно-висцеральную, кожно-нервную и смешанную.

Кожная форма характеризуется изолированным поражением кожи при нормальных показателях печеночных проб (трансаминаза, билирубин, щелочная фосфатаза).

Для кожно-висцеральной формы характерно полиорганное проявление заболевания. В развитии патологии провоцирующим фактором служат перенесенные заболевания печени, в том числе вирусный гепатит. Поражения печени развиваются через 1–2 года на фоне кожных проявлений, что выявляется на УЗИ (гепатомегалия).

Кожно-нервная форма поздней кожной порфирии развивается у подавляющего большинства пациентов на фоне черепно-мозговой травмы (ушиб, сотрясение). Сопровождается развитием полиневритического синдрома, который характеризуется гипестезией в области рук и лица, похуданием лица, кистей и плечевого пояса со снижением мышечной силы. Одновременно развиваются вегетативно-трофические нарушения (выраженный гипертрихоз в височно-скуловой области, дистрофические изменения ногтевых пластин, преждевременное старение кожи лица). Реже встречается астено-вегетативный синдром с трофическими нарушениями.

Смешанная форма поздней кожной порфирии развивается у лиц с отягощенным анамнезом (употребление наркотиков, алкоголизм, туберкулез легких, сифилис, малярия, бруцеллез). Характеризуется быстрым развитием поражения нервной системы (полиневритический, астено-вегетативный синдром с выраженными трофическими нарушениями) и патологическими изменениями печени, которые прогрессируют и завершаются формированием цирроза печени [2].

Клиника

Клинически ПКП характеризуется появлением на открытых участках кожи (тыл кистей, лицо, шея, ушные раковины) зудящих пузырей величиной до 10 мм в диаметре, наполненных прозрачным содержимым [2]. Пузыри быстро вскрываются с образованием эрозий, которые покрываются корками, иногда серозно-гнойного характера. Отмечается легкая ранимость кожи при малейшей травме [1].

Высыпания обычно возникают после солнечного облучения, вследствие чего обострения заболевания наблюдаются летом и осенью при солнечной погоде. Постепенно нарастает меланоз открытых участков кожи, усиливаются естественные складки лица, появляются морщины, признаки преждевременного старения кожи. Больные выглядят значительно старше своих лет. Наблюдается фиолетово-коричневое окрашивание век и конъюнктивы. На месте бывших пузырей остаются атрофические поверхностные рубцы.

ПКП свойственны поражения печени, нарушение функций ЖКТ, ожирение. Встречаются различные поражения органа зрения: конъюнктивит, расширение сосудов глазного дна, помутнение роговицы, нарушение цветовосприятия [16, 18–20].

При лабораторных исследованиях выявляется повышение активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, гипергаммаглобулинемия, гиперпорфиринемия, гиперферремия. Патогномонично увеличение концентрации уропорфирина и копропорфирина I и III фракций [16, 20, 21].

Клинический случай

Пациентка Д., 36 лет, считает себя больной с апреля 2012 г., когда, проснувшись утром, заметила два пузырька на носу размером 2–3 мм, с прозрачным содержимым. Самостоятельно вскрыла, после чего образовались корки желтоватого цвета, наступил полный регресс кожных высыпаний.

Второй эпизод заболевания наблюдался в июле 2012 г.: пузырьки 3–4 мм на тыльной поверхности обеих кистей, с прозрачным содержимым. Обратилась за помощью к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз: фотодерматоз. Получала лечение: Sol. Chloropyramini 2% – 1 ml № 5 in amp., внутримышечно; Sol. Calcii chloridi 10% – 10 ml № 10 in amp., внутривенно; Sol. Betamethasoni 1,0 ml № 1 in amp., внутримышечно. На фоне проводимого лечения стали появляться новые пузыри размером от 3 до 10 мм, с тенденцией к периферическому росту. На месте пузырей образовались медленно заживающие, резко болезненные эрозии.

После проведения дополнительного обследования, на основании оранжево-красного свечения мочи под лампой Вуда поставлен диагноз: поздняя кожная порфирия. Далее произведена коррекция лечения: Caps. Tocopheroli acetatis 0,2 № 20, по 1 капсуле 1–2 раза в сутки в течение 1 нед.; Ung. Dioxomethyltetrahydropyrimidini+Chloramphenicoli 100,0, наружно на высыпания утром; Linimenti Zinci oxydi 10% – 30 ml, тонким слоем на места поражения на ночь, для лица – фотозащитный крем с SPF 50. Положительного эффекта от терапии не наблюдалось. Пузыри продолжали появляться на лице, шее, верхних конечностях и пальцах стоп.

В анамнезе: ВИЧ IVБ стадии с 2000 г., фаза мнимой ремиссии на фоне ретровирусной терапии; в 2002 г. – аппендэктомия. Употребление героина в 1993–1995 гг. Ранее – алкоголизм, на данный момент употребление алкоголя 1 раз в месяц 0,5 л водки. Курение с 1998 г., 1 пачка сигарет в день.

Локальный статус: кожа вне очагов высыпаний физиологической окраски, сухая, тургор снижен. Кожный процесс носит распространенный характер, симметричный, локализован на лице, шее, верхних конечностях, преимущественно на тыльной поверхности кистей, кожи стоп. Процесс представлен везикулами, пузырями с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, покрывающая напряжена, легко травмируется. На месте вскрывающихся везикул – эрозии ярко-красного цвета, серозно-геморрагические и серозно-гнойные корки. Кожа в местах поражения гиперемирована, утолщена. В местах заживших дефектов отмечаются очаги дисхромии с нечеткими границами и атрофические рубцы неправильных очертаний (рис. 1). Субъективно: чувство жжения, умеренная болезненность эрозий. Общее состояние удовлетворительное: предъявляет жалобы на слабость, общее недомогание.

Моча в свете ультрафиолетовых лучей лампы Вуда имеет оранжево-красное свечение. В биохимических анализах крови: повышение АСТ до 51,22 (референсный интервал 5–34 МЕ/л), глобулинов – до 34,07 (19–30 г/л), снижение альбуминов до 34,08 (35–54 г/л). Общий анализ крови: СОЭ – 30 мм/ч, остальные показатели в пределах нормы. Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов – отрицательный результат. Микроскопическое исследование на клетки Тцанка и эозинофилию пузыря – отрицательный результат. Исследование кала на гельминты и простейшие – не обнаружены. Содержание уropорфиринов в моче – в норме, копропорфирина – повышено. Порфирины в кале не определялись. Антитела к *Treponema pallidum* не обнаружены. Другие лабораторные показатели в пределах нормы. Патологии со стороны других органов и систем не выявлено.

Лечение: Disol 400 ml, внутривенно капельно (Натрия ацетат + Натрия хлорид); Tab. Calcii gluconatis 0,5 № 40, по одной таблетке внутрь 3 раза в день; Tab. Cetirizini 0,05 № 10, по одной таблетке внутрь 1 раз в день; Sol. Fucorcium 10 ml, наружно на очаги поражения 2–4 раза в сутки; Ung. Betamethasoni + Gentamycini 30,0, наружно на очаги поражения 2 раза в сутки.

Проводимую терапию перенесла удовлетворительно, без побочных эффектов. Состояние улучшилось. Высыпания на всех участках пораженной кожи перешли в стадию регресса, на ме-

стах инволюции элементов – очаги дисмеланоза. Прогноз благоприятный.

Данное сообщение представляет собой особый интерес по ряду клинических аспектов. Во-первых, пациент – женского пола, что при данной патологии встречается достаточно редко. Во-вторых, нельзя исключить то, что причиной развития ПКП, возможно, стали употребление героина и наличие ВИЧ-инфекции в анамнезе, на основании чего мы можем отнести данный клинический случай к смешанной ПКП. HCV-инфекция, как наиболее частая причина ПКП, у пациентки отсутствует и не принимает участия в патогенезе заболевания. Контакт с нефтепродуктами, прием гормональных контрацептивов, перегрузку железом, которые также играют роль триггерных факторов в развитии ПКП, пациентка отрицает. Семейный анамнез по заболеваниям кожи не отягощен – нельзя предполагать наследственный характер заболевания. К сожалению, среди прочих лабораторных и инструментальных исследований не проведено УЗИ печени. Следовательно, мы не можем с абсолютной уверенностью отрицать развитие алкогольного стеатогепатита, сформировавшегося ранее на фоне хронической алкогольной интоксикации, что также могло привести к развитию данной патологии. Но, по данным исследований кафедры профилактической медицины и общественного здравоохранения Медицинского университета города Техаса, 13% исследуемых больных со смешанной ПКП имели ВИЧ, что не отрицает наличия ВИЧ-инфекции в качестве одного из главных предрасполагающих факторов развития ПКП [11].

На данном этапе сложно судить, какие именно факторы имеют ключевое значение в развитии заболевания, необходимо помнить о его полиэтиологическом характере. И, как в приведенном выше примере, наряду с прочими причинами, нельзя забывать о роли ВИЧ-инфекции в патогенезе ПКП.

Литература

- Оркин В.Ф., Шабогина А.А., Олехнович Н.М., Платонова А.Н., Надежкина Е.В., Кочнева Е.В. Поздняя кожная порфирия // *KlinDermatolVenerol.* 2008. № 3. С. 20–23 [Orkin V.F., Shabogina A.A., Olehnovich N.M., Platonova A.N., Nadezhkina E.V., Kochneva E.V. Pozdnjaja kozhnaja porfirija // *KlinDermatolVenerol.* 2008. № 3. С. 20–23 (in Russian)].
- Кузнецова Н.П., Чашин А.Ю., Афанасьева И.Г. Отдаленные результаты лечения и реабилитации больных поздней кожной порфирией // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2007. № 5. С. 8–11 [Kuznecova N.P., Chashin A.Ju., Afanas'eva I.G. Otdalennye rezultaty lechenija i reabilitacii bol'nyh pozdnej kozhnoj porfiriej // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2007. № 5. С. 8–11 (in Russian)].
- Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Кондратова М.А. Метаболический синдром и поздняя кожная порфирия // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2011. № 5. С. 20–27 [Krivosheev A.B., Krivosheev B.N., Kondratova M.A. Metabolicheskij sindrom i pozdnjaja kozhnaja porfirija // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2011. № 5. С. 20–27 (in Russian)].
- Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Морозов Д.В. Латентная поздняя кожная порфирия: клинические, биохимические и прогностические аспекты // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2008. № 3. С. 8–15 [Krivosheev A.B., Krivosheev B.N., Morozov D.V. Latentnaja pozdnjaja kozhnaja porfirija: klinicheskie, biohimicheskie i prognosticheskie aspekty // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2008. № 3. С. 8–15 (in Russian)].
- Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б. Биоритмы метаболизма порфиринов при поздней кожной порфирии // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2007. № 2. С. 37–42 [Krivosheev B.N., Krivosheev A.B. Bioritmy metabolizma porfirinov pri pozdnej kozhnoj porfirii // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2007. № 2. С. 37–42 (in Russian)].
- Egger N.G., Goeger D.E., Payne D.A. et al. Porphyrin cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency // *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47. P. 419–426.
- Jalil S., Grady J.J., Lee C., Anderson K.E. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8. P. 297–302.
- Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Противовирусная терапия поздней кожной порфирии, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2009. № 2. С. 39–45 [Krivosheev A.B., Krivosheev B.N. Protivovirusnaja terapija pozdnej kozhnoj porfirii, associirovannoj s hronicheskim virusnym gepatitom S // *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.* 2009. № 2. С. 39–45 (in Russian)].
- Almehni A., Deliri H., Szego G.G. et al. Porphyrin cutanea tarda in a patient with HIV-infection // *W. V. Med. J.* 2005. Vol. 101. P. 19–21.



Рис. 1. Проявления поздней кожной порфирии у больной Д.

10. Aziz Ibrahim A., Esen U.I. Porphyria cutanea tarda in pregnancy: a case report // J. Obstet. Gynaecol. 2004. Vol. 24. P. 574–575.
11. Hift R.J., Corrigan A.V., Hancock V. et al. Porphyria cutanea tarda: the etiological importance of mutations in the HFE gene and viral infection is population-dependent // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2002. Vol. 48. P. 853–859.
12. Wickliffe J.K., Abdel-Rahman S.Z., Lee C. et al. CYP1A2*1F and GSTM1 alleles are associated with susceptibility to porphyria cutanea tarda // Mol. Med. 2011. Vol. 17. P. 241–247.
13. Labidi J. Porphyria cutanea tarda in a chronic hemodialysis patient // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2010. Vol. 21. P. 919–922.
14. Васильев О.Н. Применение делагила в комплексе с преднизолоном при урокопропорфирии (поздней кожной порфирии) // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2005. № 5. С. 38–40 [Vasil'ev O.N. Primenenie delagila v komplekse s prednizolonom pri urokoproporfirii (pozdney kozhnoj porfirii) // Ros. zhurn. kozh. i ven. bol. 2005. № 5. S. 38–40 (in Russian)].
15. Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б. Поздняя кожная порфирия как внепеченочное проявление хронической HCV-инфекции // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2008. № 2. С. 13–18 [Krivosheev B.N., Krivosheev A.B. Pozdnaya kozhnaya porfirija kak vnepechenochnoe проявление хронической HCV-инфекции // Ros. zhurn. kozh. i ven. bol. 2008. № 2. S. 13–18 (in Russian)].
16. Кожные и венерические болезни. Справочник / под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997. С. 213–214 [Kozhnye i venericheskie bolezni. Spravochnik / pod red. O.L. Ivanova. M.: Medicina, 1997. S. 213–214 (in Russian)].
17. Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ. Т.П. Хэбиф / под ред. А.А. Кубановой. М.: Медпресс-информ, 2006. С. 376–380 [Hjebif T.P. Kozhnye bolezni. Diagnostika i lechenie: per. s angl. T.P. Hjeibif / pod red. A.A. Kubanovoj. M.: Medpress-inform, 2006. S. 376–380 (in Russian)].
18. Кузнецова Н.П., Панков Б.С., Чубарова А.С. и др. Порфирии. М., 1981. С. 66–146 [Kuznecova N.P., Pankov B.S., Chubarova A.S. i dr. Porfirii. M., 1981. S. 66–146 (in Russian)].
19. Монахов С.А. Поздняя кожная порфирия // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002. № 5. С. 83–85 [Monahov S.A. Pozdnaya kozhnaya porfirija // Ros. zhurn. kozh. i ven. bol. 2002. № 5. S. 83–85 (in Russian)].
20. Пономарев А.А., Куликов Е.П., Караваев Н.С., Федосеев А.В. Редкие кожно-висцеральные синдромы. Рязань, 1998. С. 422–442 [Ponomarev A.A., Kulikov E.P., Karavaev N.S., Fedoseev A.V. Redkie kozhno-visceral'nye sindromy. Rjazan', 1998. S. 422–442 (in Russian)].
21. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология: Атлас-справочник: пер. с англ. М., 1999. С. 262–267 [Fitzpatrick T., Dzhonson R., Vul'f K. i dr. Dermatologija: Atlas-spravochnik: per. s angl. M., 1999. S. 262–267 (in Russian)].

Кератодермии как паранеопластический синдром

Профессор О.Ю. Олисова, профессор Н.П. Теплюк, к.м.н. О.В. Грабовская, к.м.н. Л.Р. Плиева, к.м.н. Е.В. Орлова, к.м.н. Е.Ю. Вертиева

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Термин «паранеопластический синдром» (ПНС) в дословном переводе означает синдром, сопутствующий злокачественной опухоли. Однако, согласно данным литературы, ПНС не сопутствует опухоли, а непосредственно вызван ею. В ряде случаев ПНС может являться первым клиническим проявлением злокачественной опухоли. Иногда его характер позволяет заподозрить локализацию опухоли, т. к. определенный тип злокачественных опухолей ассоциируется со специфическим поражением кожи. Группа кератодермий преимущественно встречается у пожилых людей, и в ней существует ряд нозологий, которые рассматривают как ПНС. Среди паранеопластических заболеваний кожи выделяют кератодермии паранеопластического генеза. В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе данной патологии; дана классификация кератодермий паранеопластического генеза. Описаны клинические проявления наиболее часто встречающихся паранеопластических дерматозов. Рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики. Представлено описание больной с синдромом Лезера – Трела при умеренно дифференцированной аденокарциноме сигмовидной кишки. Онкологический диагноз был выявлен в процессе онкопоиска, проведенного в связи с дерматологическим заболеванием.

Ключевые слова: кератодермии паранеопластического генеза, синдром Лезера – Трела, умеренно дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Грабовская О.В. и др. Кератодермии как паранеопластический синдром // РМЖ. Дерматология. 2016. № 10. С. 654–656.

Keratodermas as a paraneoplastic syndrome

Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V., Plieva L.R., Orlova E.V., Vertieva E.Yu.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

To translate literally, paraneoplastic syndrome is a syndrome that accompanies malignant tumor. However, published data suggest that paraneoplastic syndrome is directly induced by the tumor but not accompanies it. In a number of cases, paraneoplastic syndrome can be the first clinical manifestation of the tumor. Sometimes, the nature of paraneoplastic syndrome may suggest the localization of the tumor since certain types of malignant tumors are associated with specific skin lesions. Keratodermas commonly occur in elderly patients. Some of these conditions are considered as paraneoplastic syndromes. Paraneoplastic keratodermas belong to a group of paraneoplastic skin disorders. The paper reviews current data on epidemiology, etiology, pathogenesis, and classification of these conditions. Clinical manifestations of common paraneoplastic dermatoses as well as differential diagnostic aspects are discussed. Clinical case describes a woman with Leser-Trelat sign and moderately differentiated adenocarcinoma of the sigmoid colon. The diagnosis of the malignant tumor was provided by diagnostic tests which were performed to identify the nature of skin lesions.

Key words: paraneoplastic keratoderma, sign of Leser-Trelat, moderately differentiated adenocarcinoma of the sigmoid colon.

For citation: Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Grabovskaya O.V. et al. Keratodermas as a paraneoplastic syndrome // RMJ. Dermatology. 2016. № 10. P. 654–656.

Кератодермии паранеопластического генеза отражают основной клинический признак данной группы заболеваний, а именно гиперкератоз, развивающийся при онкологическом поражении внутренних органов.

Акрокератоз псориазиформный Базекса развивается преимущественно у мужчин белой расы старше 40 лет [1, 2].

Приобретенная кератодермия ладоней и подошв (кератодермия бородавчатая узелковая Лорта – Жакоба) наблюдается редко, в доступной литературе эпидемиологические данные отсутствуют.

Синдром Лезера – Трела встречается одинаково часто у мужчин и женщин. Связь с определенной расой не выявлена.

Согласно классификации В.П. Адаскевича, С.М. Хассуаны (2002), к кератодермиям паранеопластического генеза относят [3]:

- облигатные – акрокератоз псориазиформный Базекса;
- факультативные – приобретенная кератодермия ладоней и подошв (кератодермия бородавчатая узелковая Лорта – Жакоба), синдром Лезера – Трела.

Клаус Вольф и соавт. (2012) в группе паранеопластических дерматозов выделяют гиперкератозные заболевания, включающие черный акантоз, приобретенный ихтиоз, синдром рубцевания ладоней, синдром Лезера – Трела, синдром Базекса (табл. 1) [4, 5].

Точные данные об этиопатогенезе отсутствуют. Определенный вклад в развитие заболеваний вносит нарушение гомеостаза фактора роста. При этом выявляется повышение уровней EGF и TGF- α в моче. Обращает на себя внимание снижение уровня фактора роста после удаления опухолей. Кроме того, отмечаются нарушения в экстрацеллюлярном матриксе. Предполагается первичное провоцирование гиперпролиферативного состояния посредством экстрацеллюлярного матрикса [4].

Акрокератоз псориазиформный Базекса характеризуется эритематозно-сквамозными очагами поражения акральной локализации (кисти и стопы). Развивается преимущественно у мужчин старше 40 лет. Клиническим проявлением заболевания обычно предшествует (на месяцы или даже годы вперед) рак предстательной железы (с метастазами в лимфатические узлы шеи и средостения), верхних дыхательных путей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), полости рта, языка, губ. Синдром наследуется по доминантному и аутосомно-доминантно-му типу.

Кожные изменения при акрокератозе Базекса развиваются постепенно. Первоначально появляется застойная эритема с фиолетовым оттенком и незначительным шелушением на коже носа, по краям ушных раковин, на кончиках кистей (ладони), стоп (подошвы). Сыпь располагается симметрично. Постепенно она становится генерализованной. Возникают дистрофия ногтей, паронихии. Изменения кожи лица могут носить экзематозный характер или напоминать красную волчанку, в то время как акральные участки поражения (на кистях и стопах) напоминают псориаз. В ряде случаев вначале псориазиформные очаги располагаются на тыле кистей и стоп, а позже – в области ладоней, подошв, коленных и локтевых суставов, спинке носа, завитках ушных раковин. При синдроме Базекса также нередко гипотрихоз, фолликулярная атрофия, невусы, базалиомы, милиумы, мелкие пигментные пятна, изменения ногтевых пластинок.

Гистологические изменения при акрокератозе Базекса не имеют диагностического значения и проявляются гиперкератозом, паракератозом, очагами спонгиоза и смешанным воспалительным дермальным инфильтратом. Дифференциальный диагноз проводят с себорейной экземой, аллергическим дерматитом, болезнью и синдромом Рейтера, псориазом, красной волчанкой.

Приобретенную кератодермию ладоней и подошв, а также кератодермию бородавчатую узелковую Лорта – Жакоба (КБУ) относят к факультативным паранеопластическим дерматозам [3]. КБУ описана у пациентов со злокачественной патологией печени и раком предстательной железы.

КБУ (син.: порокератоз ладонно-подошвенный папилломатозный Манту) развивается в основном у пожилых людей. При этом образуются безболезненные папилломатозные полупросвечивающие разрастания типа роговых «жемчужин» на ладонях и подошвах, в центре которых имеются точечные углубления. Развивается заболевание медленно, иногда регистрируют спонтанное излечение без рубцов. Клинически КБУ очень похожа на кератодермию Бушке – Фишера [6].

Также к факультативным паранеоплазиям относят синдром Лезера – Трела. Данный синдром характеризуется внезапным появлением себорейных кератом, быстрым увеличением их количества и размера, что в 70% случаев сочетается с онкологической патологией: раком предстательной железы, желудка, бронхов, матки, молочных желез, легкого, а также со злокачественными лимфомами. Высыпания, клинически и гистологически идентичные себорейному кератозу, обычно локализуются на спине, груди, конечностях. Клиническая картина может быть пестрой из-за вкраплений актинического кератоза, лентигозных пятен, гемангиом [3].

Клинический случай

Больная К., 72 лет, жительница Москвы, обратилась в амбулаторное отделение клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Жалобы при поступлении на высыпания, локализованные на коже туловища, верхних конечностей, бедер. Субъективно: умеренный зуд.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 1 года, когда отметила появление сыпи под молочными железами и в области грудной клетки. Лечилась амбулаторно, проводимого лечения пациентка не помнит (медицинская документация отсутствует). Около 4-х нед. назад отметила усиление яркости окраски очагов, в связи с чем применяла антигистаминные препараты, взбалтываемую взвесь оксида цинка, топические стероиды – без эффекта. В процессе лечения отметила увеличение количества высыпаний и усиление зуда. По словам пациентки, за 3 нед. до начала прогрессирования процесса значительно увеличилось количество кератом на коже туловища и под молочными железами, изменился их характер – они стали мягкими, рыхлыми, появился неприятный запах. Обратилась в амбулаторное отделение клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, поступила в кожно-венерологический диспансер для уточнения диагноза и подбора адекватной терапии.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь II степени, глаукома, артроз коленного сустава.

Кожный статус. Поражение кожи подостровоспалительного характера. Сыпь локализуется на коже живота, спины, под

молочными железами, на верхних конечностях. На коже живота, под молочными железами визуализируются множественные себорейные кератомы до 2 см в диаметре, темно-коричневого цвета, покрытые плотными корками (рис. 1). На коже верхних конечностей, спины отмечаются эритематозно-сквамозные очаги до 10–15 см в диаметре, покрытые наложением мелкопластинчатых чешуек. Кожа вне очагов поражения бледно-розового цвета. Волосы и ногти не поражены. Лимфатические узлы не увеличены. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Субъективно: интенсивный зуд.

При дерматоскопии выявлены типичные признаки кератом с крупными гиперпигментированными комедоноподобными отверстиями.

На основании клинических изменений поставлен диагноз: Себорейный кератоз. Синдром Лезера – Трела. Начато обследование больной по программе онкопоиска.

Результаты обследования. Общий анализ крови: тромбоциты – $147,8 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в норме. Общий анализ мочи в норме. В биохимическом анализе крови – АЛТ 61 Ед/л, остальные показатели в норме.

Таблица 1. Кератодермии паранеопластического генеза

Паранеопластическая кератодермия	Основное злокачественное образование внутренних органов
Акрокератоз псориази-формный Базекса	Плоскоклеточный рак верхних дыхательных путей и ЖКТ (почти 100%). Низкодифференцированная карцинома (16%). Аденокарцинома простаты, легких, ЖКТ (8%). Мелкоклеточная карцинома легких (2,5%)
Приобретенная кератодермия ладоней и подошв (кератодермия бородавчатая узелковая Лорта – Жакоба)	Рак мочевого пузыря (89%). Рак бронхов (71%)
Синдром Лезера – Трела	Аденокарцинома ЖКТ (47%). Лимфопрлиферативные опухоли (20%)



Рис. 1. Множественные кератомы на коже живота

Эзофагогастродуоденоскопия: смешанный гастрит.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Во время обследования проводилось лечение: клемастин 2,0 мл в/м н/н (10 дней), лоратадин 1 таблетка 10 мг 1 р/день (13 дней), флуконазол 1 таблетка 50 мг 1 р/день (12 дней), метформин 850 мг/сут (13 дней). Местно: мазь бетаметазон + гентамицин + клотримазол, мазь бетаметазон + салициловая кислота, порошок клотримазол, мазь эргокальциферол + токоферола ацетат + ретинола пальмитат.

Лечение перенесла хорошо, без побочных и нежелательных явлений. Со стороны кожного процесса отмечается положительная динамика в виде уменьшения яркости окраски очагов поражения на коже верхних конечностей на 70–80%. Прогрессирование себорейного кератоза не отмечается.

Рекомендовано:

1. Наблюдение у дерматолога в КВД по месту жительства.
2. Продолжить онкопоиск: маммография, колоноскопия, УЗИ малого таза в поликлинике по месту жительства.

При колоноскопии в сигмовидной кишке было обнаружено опухолевидное образование, диаметром около 3 см, красного цвета, с бугристой поверхностью, неправильной формы. При гистологическом исследовании данной экзофитно растущей опухоли были обнаружены признаки умеренно дифференцированной аденокарциномы. Больная направлена на дообследование и лечение к онкологу.

Таким образом, синдром Лезера – Трела является факкультативным паранеопластическим заболеванием. При быстром возникновении множественных кератом требуется проведение онкопоиска у больных. При этом особое внимание следует обращать на состояние ЖКТ, а также исключать лимфопрлиферативные заболевания. Кроме того, необходимо учитывать, что упорное течение, торпидность к проводимой терапии при паранеопластических кератодермиях отражают прогрессирование злокачественного процесса, а своевременно начатое лечение способствует положительной динамике в течение паранеопластического дерматоза.

Литература

1. Jessica G. Zarzour, Satinder Singh, Aleodor Andea, Jennifer A. Cafardi Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): Report of a case associated with small cell lung carcinoma and review of the literature // Case Rep. J Radiol. 2011. Vol. 5(7). P. 1–6.
2. Aline Hempen, Eleftherios P. Samartzis, Jivko Kamarachev, Daniel Fink, Konstantin J. Dedes. Acrokeratosis paraneoplastica in serous ovarian carcinoma: case report // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 507.
3. Адаскевич В.П., Хассуана С.М. Облигатные паранеопластические дерматозы. Классификация паранеопластических дерматозов. Витебск: Витебский ГМУ. Медицинская панорама. 2002. Вып. 1 [Adaskevich V.P., Hassuana S.M. Obligatnye paraneoplasticheskie dermatozy. Klassifikacija paraneoplasticheskikh dermatozov. Vitebsk: Vitebskij GМУ. Medicinskaja panorama. 2002. Vyp. 1 (in Russian)].
4. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац, Барбара А. Джилкест, Эми С. Паллер, Дэвид Дж. Леффель. Фицпатрик в клинической дерматологии. М.: изд-во Панфилова, БИНОМ, 2012. Т. 2. С. 1154–1155; 1630–1647 [Klaus Vol'f, Loujell A. Goldsmit, Stiven I. Kac, Barbara A. Dzihkrest, Jemi S. Paller, Djevid Dzh. Leffel'. Fic-patrik v klinicheskoy dermatologii. M.: izd-vo Panfilova, BINOM, 2012. T. 2. S. 1154–1155; 1630–1647 (in Russian)].
5. Молочков В.А. Шабалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. // Руководство по геронтологической дерматологии. М., 2004. С. 193 [Molochkov V.A. Shabalin V.N., Krjazheva S.S., Romanenko G.F. // Rukovodstvo po gerontologicheskoy dermatologii. M., 2004. S. 193 (in Russian)].
6. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь, 2004. С. 506 [El'kin V.D., Mitryukovskij L.S., Sedova T.G. Izbrannaja dermatologija. Redkie dermatozy i dermatologicheskie sindromy. Perm', 2004. S. 506 (in Russian)].

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Дерматология»

Журнал «Дерматология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам дерматологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международно-го непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в список литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., изобр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Тридерм®



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

**ДОКАЗАНО
КЛИНИЧЕСКИ³
ПРОВЕРЕНО
ВРЕМЕНЕМ²**

- **Тройной эффект:
противовоспалительный,
антибактериальный,
противогрибковый¹**
- **Быстрый результат²**
- **Не содержит парабенов**
- **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 МЕ) 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 отмечают: чувство жжения, эритема, экссудация, 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: переходящее раздражение кожи (эритема, зуд), обычно не требующее прекращения лечения. Рег. удостоверение: крем ПН13502/01, мазь ПН13503/01.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тридерм®

2. Сергеев Ю.В., Тридерм: тактика терапии воспалительных дерматозов, обусловленных грибковой и смешанной инфекцией//Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2004, №3, с. 64-73.

3. Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М., Хосева Е.Н., Гришаева Е.В., Комбинированная наружная терапия осложненных дерматозов//Клиническая дерматология и венерология, 2005, №2, с. 33-37.

АО «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.