

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Батпенова Г.Р. (Астана)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Суджаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 15 (31), 2013

Дерматология. Венерология.
Косметология

Уважаемые коллеги!



Перед вами новый журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как дерматология и венерология. Это новое направление в нашей линейке журналов. Настоящее издание содержит новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний кожи и венерических заболеваний. Мы надеемся, что дерматовенерологи по достоинству оценят этот выпуск и станут нашими постоянными читателями.

Традиционно журнал открывает интервью. Сегодня гость нашей редакции Заслуженный деятель РК, Главный внештатный дерматовенеролог МЗ РК, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский уни-

верситет Астана», доктор медицинских наук, профессор Гульнар Рыскельдыевна Батпенова.

В этом номере вы можете ознакомиться с Клиническими рекомендациями по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Клуб дерматологов раскрывает не менее актуальную на сегодняшний день тему псориаза. В рубрике «Новости доказательной медицины» представлены статьи по микозам и акне у женщин. Новое в исследованиях болезней кожи вы найдете в статьях по дерматозам и вирусным поражениям кожи.

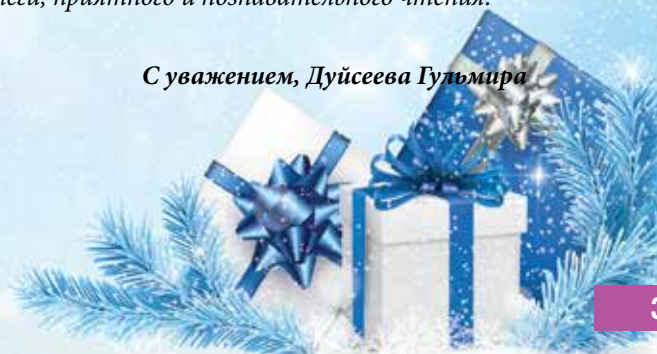
Коко Шанель утверждала, что «в 20 лет девушка выглядит такой, какой ее создала природа, а как она будет выглядеть в 45 – зависит только от нее самой». В этом направлении вам будет интересна статья «Редермализация: практический опыт из уст профессионалов».

Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за три года своего существования стал популярным, о чем свидетельствует появление новых направлений и рубрик.

Уважаемые коллеги, коллектив редакции поздравляет вас с Новым 2014 Годом! Пусть синяя Лошадка – символ 2014 года принесет вам удачу и благополучие. Лошадь – животное доброе и статное. Пусть доброта поселится в сердце каждого в Новом году, а Лошадка подарит в каждый дом золотую подкову на счастье!

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. КОММЕНТАРИИ

Гульнар БАТПЕНОВА: Не бойтесь слова «кожно-венерологический диспансер»	5
Редермализация: практический опыт из уст профессионалов	8

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов	12
--	----

КЛУБ ДЕРМАТОЛОГОВ: ПСОРИАЗ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные аспекты терапии псориаза. <i>Батпеннова Г.Р.</i>	17
Последние тренды в лечении псориаза. <i>Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М.</i>	22

ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы. <i>Мавров Г.И., Запольский М.Э.</i>	26
Клинические особенности и терапия вирусных заболеваний кожи и слизистых. <i>Айзятұлов Р.Ф.</i>	32

ДЕРМАТОЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Гепатопротекторы в комплексной терапии хронических дерматозов. <i>Каляжная Л.Д., Ошивалова Е.А.</i>	34
Хронические воспалительные дерматозы ладонно-подошвенной локализации. <i>Белоусова Т.А., Горячкина М.В.</i>	37
Современные возможности наружного лечения проблемы инфицированных дерматозов. <i>Аскарова Г.К., Сайлыбай И.Ж.</i>	42

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Акне у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией. <i>Голоусенко И.Ю., Перламутров Ю.Н.</i>	46
Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства. <i>Михайлец Н.В., Святенко Т.В.</i>	50

ОБЗОРЫ

К вопросу изучения витилиго на современном этапе. <i>Аймолдина А.А.</i>	54
Клеточные технологии в косметологии и дерматологии. <i>Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К.</i>	57
Эффективность и безопасность местной терапии при атопическом дерматите	60
Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы. <i>Григорьев Д.В.</i>	64

НОВОСТИ	79
---------------	----

Не бойтесь слова «кожно–венерологический диспансер»



Кожа – один из важнейших органов, участвующих в жизнедеятельности организма. Она осуществляет контакт человека с внешним миром, отражает качество функционирования внутренних органов – печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем. Однако, несмотря на то, что кожа является самым доступным человеческим органом, диагностика ее болезней значительно затруднена их огромным разнообразием. Тем не менее, современная дерматология позволяет добиться хороших результатов в тех случаях, которые еще несколько лет назад казались неизлечимыми. Об этом и многом другом наш сегодняшний разговор с Заслуженным деятелем РК, Главным внештатным дерматовенерологом МЗ РК, заведующей кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана», доктором медицинских наук, профессором Гульнар Рыскельдыевной Батпеновой.

– Гульнар Рыскельдыевна, как сегодня обстоят дела в дерматовенерологии Казахстана?

– В дерматовенерологии Республики на сегодняшний день существует сеть кожно-венерологических диспансеров, частных клиник и кабинетов, которые на достаточно высоком уровне оказывают услуги своим пациентам. Существуют кафедры при медицинских ВУЗ-ах, занимающиеся подготовкой и повышением квалификации специалистов. Поэтому дерматовенерология Казахстана представлена достаточным числом практикующих врачей-дерматовенерологов. В то же время нужно отметить, что в отрасли много различных проблем профессионального плана, которые, по моему мнению, все-таки можно и нужно решать.

– Вы считаете, что Ваша профессия востребована?

– Безусловно, наша профессия востребована, более того, она необходима. Ежегодно наблюдается тенденция к росту хронических дерматозов, имеющих как типичную, так и атипичную клиническую картину. Увеличивается число заразных кожных заболеваний.

Что касается венерологии, здесь тоже существует проблема, касающаяся роста количества инфекций, передающихся половым путем. Так, несколько лет назад в Казахстане не было отмечено случаев врожденного сифилиса, сегодня регистрация врожденного сифилиса происходит по вине беременных женщин, которые не состоят на учете и выявляются уже в родах. Другая проблема венерологии, это увеличение заболеваемости среди молодежи и подростков.

– Вы не чувствуете себя в некоторой степени «ущемленной», как дерматовенеролог, в отношении того, какие сейчас клиники открываются в сфере кардиологии, неврологии?

– Я не могу сказать, что мы «ущемленные»... Понятно, что есть приоритетные специальности, есть приоритетные области медицины, но, в тоже время я, как дерматовенеролог, не могу сказать, что дерматовенерология не приоритетная, на самом деле, специальность очень нужная. В дерматовенерологах нуждаются как в детском возрасте, так и во взрослом. Потому что болеют все – и дети, и взрослые, и пожилые. Поэтому наша специальность достаточно востребована.

– Какова статистика по Казахстану пациентов с дерматовенерологическими заболеваниями, по сравнению со странами дальнего зарубежья, со странами СНГ?

– По Казахстану, согласно программе «Саламатты Қазақстан» заболевания кожи и подкожной клетчатки занимают пятое место среди всех болезней. И они, если проанализировать, за последние десятилетия не уменьшились, а даже увеличились. Их особенность в том, что если раньше в отношении некоторых дерматозов мы считали, что они не могут быть у детей, то сейчас этим заболеваниям подвержены и дети. Например, такое заболевание, как псориаз, очень распространено среди детей. Если проанализировать литературные данные, то при многих дерматозах стресс является одним из ведущих факторов в развитии заболевания, особенно в детском возрасте. Есть и экологические факторы – влияние внешней среды тоже имеет большое значение. Относительно особенностей, что у нас какое-то заболевание превалирует по сравнению со странами дальнего зарубежья или СНГ не скажу... Отличие встречаемости дерматозов в разных странах зависит от многих факторов от экономических, климато-географических факторов и др. Например, глубокие микозы, которые характерны для стран с субтропическим и тропическим клима-

том, регистрируются у нас как единичные завозные случаи. Есть хронические дерматозы, которые в одинаковом проценте случаев встречаются как у нас, так и за рубежом.

– Каковы, на Ваш взгляд, пути решения озвученных вами проблем?

– Для их решения нужно повышать профессиональный уровень наших врачей, чем мы и занимаемся, работая на кафедре. А врачам, в свою очередь, необходимо любить свою профессию. Также должна быть достаточно хорошая диагностика любых кожных заболеваний.

– С прежних времен по сравнению с днем сегодняшним что-то изменилось в плане лечения и диагностики?

– Изменилось то, что сейчас мы активно внедряем неинвазивный метод диагностики кожных заболеваний – дерматоскопию. С помощью дерматоскопа проводится диагностика высыпных элементов на коже, что очень актуально для диагностики раковых и предраковых заболеваний кожи. Кроме того, дерматоскопию можно применять при диагностике заболеваний волос, ногтей и ряде других дерматозов. Это своеобразная альтернатива гистологическому методу обследования. Ведь иногда невозможно взять биопсию кожи, но можно провести диагностику на основе дерматоскопии. Поэтому сейчас мы, активно обучаем этому методу, чтобы им владел каждый казахстанский врач-дерматолог. Хочется отметить, что сложного здесь ничего нет, нужно пройти обучение, приобрести дерматоскоп. Некоторые диспансеры в Республике уже приобрели стационарные дерматоскопы.

– Как в вашей отрасли обстоят дела с профессиональными кадрами?

– Я уже отмечала, что наша специальность достаточно востребована. Практически во многих регионах работают врачи-дерматологи, хотя отмечаются единичные случаи их отсутствия. И еще наблюдается такая тенденция, когда врачи с других специальностей (хирурги, терапевты, гинекологи и др.) проходят первичную специализацию, обучаются нашей специальности. Тем не менее, для того чтобы стать профессионалом, необходимо не только пройти первичную специализацию, но и получить сертификат врача-дерматолога, периодически проходить курсы усовершенствования.

– Проявления заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем – это социальные болезни и как

бы Вы охарактеризовали их появление и проявление в нашем обществе?

– Дерматовенерология объединяет две дисциплины: дерматологию и венерологию. Дерматология касается проявлений кожных заболеваний, венерология – инфекций, передающихся половым путем. Поэтому, конечно, с одной стороны, это социальные болезни, с другой – это те болезни, которые человек сам в состоянии предотвратить. Что касается дерматологии, то среди кожных заболеваний есть разные, такие как чесотка, грибковые заболевания, развитие которых человек может предотвратить самостоятельно, соблюдая элементарные гигиенические нормы. В то же время хронические дерматозы, могут иметь генетическую предрасположенность и возникать в результате многочисленных факторов. Эти заболевания никак не связаны с тем, как человек относится к собственной гигиене.

Что касается венерологии – эти заболевания, человек «сам себе находит», «заболевания от любви», чрезмерной, можно сказать. Хотя, мы очень много беседуем с молодежью, нельзя сказать, что они ничего не знают об этих заболеваниях. Но вот неразборчивость, безответственное отношение к себе может приводить к такого рода заболеваниям.

– Получается, что среди пациентов венерологов в основном превалирует молодежь?

– Не только. Это и молодежь, и люди среднего возраста. Однако можно сказать, что инфекции,

передающиеся половым путем, сейчас помолодели – ими сегодня страдают молодые люди от 12 лет и выше.

– Что делать, если вдруг обнаружись признаки дерматовенерологического заболевания? К кому и куда обращаться?

– Если появились какие-то высыпные элементы на коже, на слизистых оболочках, то конечно же нужно обратиться к специалисту, который поставит правильный диагноз и назначит лечение. Но есть такая категория больных, которые бегут в аптеку, и по рекомендации фармацевтов начинают применять различные средства. От этого становится только хуже. И врачам, когда пациент занимается самолечением, уже сложнее поставить изначальный диагноз. Бывают у нас больные с хроническими дерматозами, которые также любят заниматься самолечением.

– Каким Вы видите будущее дерматовенерологии Казахстана? В каком ключе она может развиваться, исходя из дня сегодняшнего?

– В будущем хотелось бы, чтобы дерматовенерологическая служба сохранилась, развивалась, имела достаточно хорошую материальную базу, была бы самостоятельной дисциплиной с профессиональными кадрами высокого уровня.

Беседовала Ольга ШИШАНОВА

Гульнар Рыскельдыевна Батпенова – Заслуженный деятель РК, заведующая кафедрой дерматовенерологии АО «Медицинский университет Астана», доктор медицинских наук, профессор. В 1982 году окончила Целиноградский государственный медицинский институт, лечебный факультет. С 1993 года – старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней. С 1994 года и по настоящее время заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «МУА».

В 1996 году защитила кандидатскую диссертацию по теме «Эффективность клинко-биохимических исследований в диагностике нарушений функций печени, почек, обмена веществ при псориазе».

В 2004 году защитила докторскую диссертацию на тему «Патогенетические аспекты псориаза и их коррекция у больных разных возрастных групп северного региона Казахстана».

Автор более 350 печатных работ, 1 монографии, 4 предпатентов, 2 рационализаторских предложений, 12 учебно-методических пособий.

Создала собственную научно-исследовательскую школу дерматовенерологов, работающую над проблемами псориаза, грибковых заболеваний кожи, диагностики и лечения сифилиса.

Консультант больницы Управделами Президента РК, член аттестационной комиссии по присвоению 1 и 2 врачебных категорий, председатель общества дерматовенерологов Астаны, президент Казахстанской ассоциации дерматовенерологов, дерматокосметологов.

Является главным внештатным дерматовенерологом МЗ РК и Департамента здравоохранения г. Астаны.

В 2002 году награждена юбилейной медалью в честь 10-летия Независимости Республики Казахстан, в 2003 – нагрудным значком «Қазақстан Республикасы денсаулық ісінің үздігі», в 2008 году указом Президента РК получила почетное звание «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері», в 2010 году награждена нагрудным значком «За заслуги в развитии науки Республики Казахстан».

Редермализация: практический опыт из уст профессионалов

Антивозрастная методика омоложения кожи – редермализация все активнее занимает лидерские позиции на арене современного мира anti-age благодаря своей доказанной эффективности, показательным результатам, безопасности и самое главное – удовлетворенности пациентов, которые, не задумываясь, говорят: «Еще!»

Редермализация стала поистине спасательной шлюпкой для многих «мудрых красоток», ее действие настолько сильно, что может выступать альтернативой хирургическому вмешательству, а эффект покоряет пристальный взор миллионов, ровно так же, как и доказательная медицина. Теоретики и практики эстетической медицины объединились. Интересно услышать мнение мэтров, творцов апогея красоты.



**Владимир
ЦЕПКОЛЕНКО**

Я уже много лет слежу за развитием специальности «эстетическая медицина». Мы все ждали на рынке появления препаратов отечественного производства и очень рады, что наконец-то это случилось. Корпорация «Юрия-Фарм» – лидер по производству инфузионных и инъекционных препаратов в Украине – выпустила совершенно новый препарат. Появление препарата не просто гиалуроновой кислоты, а с добавлением сукцината натрия произвело фурор в сфере эстетической медицины. На сегодня Hyalual® – уже широко известный препарат, который обладает выраженными антигипоксическими действиями, решает проблему перекисного окисления липидов, улучшает метаболизм и утилизацию глюкозы до конечных продуктов распада, уменьшает накопление метаболитов, которые

ухудшают состояние кожи. Мы говорим о лечении возрастной кожи, а не просто о косметических эффектах, временно улучшающих внешний вид. Это реальный метаболический эффект улучшения и коррекции возрастных изменений, происходящих собственно в коже. Эти эффекты мы используем сегодня не только как коррекцию пересушенной кожи или мелких морщин, а и как подготовку кожи к лазерным шлифовкам или другим лазерным или фототехнологическим воздействиям, которые обладают термическим эффектом. Введение препарата Hyalual® улучшает метаболизм и нивелирует порой негативные эффекты выраженных термических воздействий на кожу. Ведь подготовка кожи к операциям необходима потому, что нормализация метаболизма в клетках кожи – это и скорость заживления, и качество послеоперационного рубца. И в тех случаях, когда в результате операционной травмы кожа пострадала, есть возможность так же положительно воздействовать на данный участок и в послеоперационном периоде, чтобы усилить и улучшить результаты операции с помощью препарата Hyalual®.



Денис ЮРЧЕНКО

Тенденции современной пластической хирургии направлены на то, чтобы минимизировать травму, уменьшить реабилитационный период и максимально избавить человека от каких-либо сложностей,

связанных с хирургическим вмешательством. Ведь любая пластическая операция несет для организма стресс. В первую очередь это, конечно же, стресс для кожи лица, если мы говорим об операциях на лице. И если пациент имеет уже выраженные возрастные изменения лица, то это говорит о том, что кожа нуждается в предоперационной подготовке. Но как показывает опыт, в частности, – применения препарата Hyalual®, предоперационная подготовка отсеивает определенный процент пациентов до опе-

рации. То есть достаточно несколько сеансов Hyalual®-терапии для того, чтобы максимально изменить структуру кожи, добиться редермализации, которая также приводит к улучшению внешнего вида, чтобы пациенты сказали, что этого вполне достаточно и еще год-другой не обращались к пластическому хирургу. Следовательно, редермализация может стать отсрочкой хирургического вмешательства, которое мы предлагаем пациентам.

Если говорить о послеоперационном ведении

пациентов, то это всегда связано с реабилитацией, в ходе которой мы сокращаем послеоперационные отеки и гематомы с помощью препарата Hyalual®, и это значительно улучшает эффект от операции. Замечено, что у пластической операции, например, на лице, есть срок действия – от 5 до 10 лет. И вот эта разница в 5 лет может быть продлена именно за счет редермализации, за счет того, что пациент будет следить за текстурой своей кожи и воздействовать на нее в нужном направлении.



**Александр
ЗАЦЕРКЛЯННЫЙ**

Редермализация была не просто субъективно одобрена, а и положительно оценена с позиций доказательной медицины. В узком смысле доказательная медицина – это способ (разновидность) медицинской практики, когда врач

применяет в ведении пациента только те методы и препараты, полезность которых доказана в доброкачественных объективных исследованиях. Под практикой доказательной медицины понимают использование данных, полученных из клинических исследований в повседневной клинической работе врача, максимально используя объективные критерии оценки.

Нами было проведено исследование влияния процедуры редермализации на состояние кожного покрова пациентов с инволюционно-дистрофическими изменениями (ИДИ).

Под наблюдением было 48 человек в возрасте от 42 до 71 года. Всем пациентам для восстановления кожи проводилась процедура редермализации, в основе которой лежит активное воздействие сукцината натрия и гиалуроновой кислоты.

Входящий в состав препарата сукцинат:

- обладает мощными восстановительными и антиоксидантными свойствами;
- активно блокирует свободные радикалы;

- улучшает метаболические процессы в коже;
- усиливает клеточное и тканевое дыхание, транспорт ионов;
- стимулирует производство АТФ;
- усиливает микроциркуляцию;
- усиливает синтез структурных белков кожи (коллагена, эластина);
- активизирует эндогенный синтез ГК за счет выраженного влияния на митохондрии фибробластов, тем самым потенцируя действия ГК.

Хорошо известно, что с присутствием гиалуроновой кислоты связаны:

- устранение обезвоживания кожи;
 - восполнение межклеточного матрикса.
- Методы исследования состояния кожного покрова до и после введения препарата:
- измерение электропроводимости (ЭП);
 - оценка гидратации кожи;
 - оценка сальности кожи;
 - дерматоскопия;
 - УЗИ кожи.

В результате изучения и применения препарата Hyalual® у 48 пациенток было отмечено улучшение текстуры кожи и увеличение показателей гидратации (в среднем на 12%); у 81% пациентов отмечено увеличение акустической плотности кожи; у 31% пациентов – увеличение показателей сальности кожи; прирост электропроводимости в среднем составил 18,9%. Вышеперечисленные данные позволяют отметить позитивные изменения объективных показателей кожи и рекомендовать Hyalual® к широкому внедрению в повседневную практику с целью редермализации.



Марина БЕРЗОВАЯ

Начнем с того, что дадим четкое определение редермализации. Редермализация – это совокупность метаболических, гистологических, биохимических процессов восстановления дермального

слоя кожи с целью ее омоложения.

Расшифровываем. Прежде всего, хочется сказать о том, что сукцинат натрия, который является революционным в сочетании с гиалуроновой кислотой, оказывает выраженный омолаживающий эффект за счет улучшения газообменной функции клеток. Поэтому здесь осуществляется воздействие не только на тканевом уровне, но уже на клеточном и внутриклеточном, потому как процессы восстановления проходят на уровне митохондрий.

Изначально, когда к нам приходит пациент, нужно определить количество процедур. В этом случае смотрим на тип кожи. Самое замечательное то, что уже после первой процедуры виден колоссальный результат: изменяется цвет кожи, текстура, увлажненность. Пациент отмечает, что использует меньшее количество средств по уходу за кожей лица. Через 2-3 процедуры уже возникает значительный лифтинг, уменьшается количество морщин, а мелкоморщинистости уже не видно совсем. Препарат Hyalual® очень пластичный, хорошо вводится. Благодаря тому, что он имеет гелевую консистенцию, потери препарата вообще нет. Нужно отметить, что эффект от редермализации наблюдается не только при выполнении инъекций на лице, но и на теле. В комплексной антицеллюлитной программе, а также для улучшения тонуса кожи (возрастные изменения) эффективно использовать Hyalual®.

Многие пациенты, побывавшие на курортах после редермализации, возвращаются очень довольные результатом и с массой комплиментов от своих друзей.

Хотелось бы также сказать несколько слов о подготовке к пластическим операциям. Некоторые пациенты считают, что после пластической операции они решат проблемы с морщинами. Но дело в том, что текстура кожи от операции не улучшается, поэтому за кожей нужно следить как до, так и после хирургических вмешательств. Результаты операции к сожалению могут быть

кратковременны – всего несколько лет, если человек не ухаживает за кожей лица. В данном случае как раз препарат Hyalual® оптимально подходит как для улучшения качества структуры кожи в предоперационном периоде, так и в восстановлении после операции. Для того чтобы продлить эффект операции до 10 лет, уместна подготовка к пластическим операциям с помощью Hyalual® 1,1%; 1,8% (2 процедуры; 1 раз в 2 недели).

Реабилитация после пластической операции проводится не ранее чем через 7 дней. Если возраст пациента от 35 до 45 лет, показан препарат Hyalual® 1,8%. Основной курс – 2 процедуры 1 раз в 2 недели, поддерживающий – 2 процедуры 1 раз в месяц. Если пациентка возрастная (45 лет и более) показана редермализация препаратом Hyalual® 1,8% при основном курсе 2 процедуры 1 раз в 2 недели, поддерживающем – 4-6 процедур 1 раз в месяц.

Послеоперационные пациенты – это пациенты не только после пластических операций, но и после различных пилингов – лазерных, химических, механических. Подготовку кожи к срединным и глубоким химическим пилингам мы выполняем препаратом Hyalual® 1,1%, 1,8% 2 процедуры 1 раз в 2 недели. Реабилитация кожи после проведения срединных и глубоких пилингов проводится не ранее чем через 2 недели и при полном восстановлении кожи по такой же схеме, как и при реабилитации после пластических операций.



Артем ТАРАН

Hyalual® – высококачественный препарат, который в практической работе показал свою высокую эффективность. Особенностью препарата является то, что такой устоявшийся стандарт в инъекционной косметологии, как полисахарид

гиалуроновая кислота обогащен очень важным с точки зрения клеточного питания компонентом – сукцинатом натрия. Хотелось бы отметить, что препарат представлен в разном процентном соотношении, что очень важно при выборе той или иной лекарственной формы нужной концентрации для решения ряда проблем, связанных с коррекцией возрастных изменений, подготовкой в предоперационном периоде, постоперационной реабилитации пластических операций, лазерных шлифовок, а также при лечении рубцовых про-

блем и поствоспалительных рубцов и, что очень важно, лечение постугревых рубцов. Hyalual® также применяется для лечения состояний постакне: юношеские угри – 1,1% 1 мл 4-6 процедур 1 раз в 2 недели, поздние угри – 1,1% 1-2 мл 4 процедуры 1 раз в 2 недели, поддерживающий курс 4-6 процедур 1 раз в месяц.

Успешно применяется процедура редермализации и для коррекции рубцов при введении препарата Hyalual® непосредственно в ткань рубца. Так, пациентке с рубцами от химического ожога сроком 3 месяца была проведена редермализация. Процедура введения может быть болезненна, поэтому за 30-40 минут до нее наносится кремовая анестезия (как правило, препарат эмла под пленку). С соблюдением правил асептики и антисептики, предварительно продезинфицировав поверхность кожи, делаются внутрирубцовые введения до полного насыщения рубцовой ткани препаратом Hyalual® 1,1% – интрадермальные уколы (техника папул) в зону рубца или на расстоянии 0,5 см от рубца по его окружности. После первичного введения па-

циентка отмечала размягчение самого рубца, прошли субъективные ощущения: зуд, болезненность. Заметно изменилась консистенция самого рубца, что при повторной процедуре способствует введению большего количества препарата. После процедуры участок накрывается специальным прозрачным покрытием, которое может быть оставлено на коже до 7 суток.

Перед операцией лазерной шлифовки мы также планируем провести 2 процедуры редермализации рубца с промежутком в две недели. Концентрация препарата 1,1%. Здесь важна не так стойкость ГК, как метаболическая активность сукцината натрия и скорость его высвобождения из молекулярных связей. Папульно заполняем площадь рубца. Можем оставить расстояние между папулами в 0,2-0,5 мм. Препарат в последующие 72 часа равномерно распределится. Вводится препарат в верхние слои рубцовой ткани. Нет необходимости вводить в более глубокие слои – наша основная задача

по возможности справиться с рубцовым соединительно-тканым процессом в верхних слоях. Убрать весь рубец сложно, нужно по возможности сделать его незаметным, а это означает лечение верхних слоев кожи. Рубец контурируется, белая рубцовая ткань начинает розоветь – это характеристика усиления сосудистой реакции. Ее не нужно бояться, поскольку благодаря усилению микроциркуляторного роста и стимуляции сукцинатом этого процесса, мы добиваемся от кожи последующего разрушения рубца и замещения его своей собственной дермальной структурой. Революционность препарата заключается в том, что сочетание компонентов препятствует развитию возрастных изменений или является профилактикой их развития благодаря тому, что он действует как на межклеточном, так и на внутриклеточном уровнях на 3 патогенетических механизма: гидратацию, улучшение обменных метаболических процессов и выступает как мощное антиоксидантное средство.



Ирина МЕДВЕДЕВА

В настоящее время на рынке Украины представлено более 10 разновидностей препаратов гиалуроновой кислоты для биоревитализации, и эти препараты активно используются врачами-дерматокосметологами.

Препараты гиалуроновой кислоты активно влияют на первое звено патогенеза, восполняя потери влаги. Второе и третье звенья патогенеза затрагиваются биоревитализацией в значительно меньшей степени. То есть монопрепараты на основе гиалуроновой кислоты исчерпали свои возможности. И вот ученые нашли пути создания комбинированных препаратов, которые позволяют влиять на все три звена патогенеза механизма старения.

Нyalual® – это революционный препарат, так как его применение позволяет воздействовать на разные патогенетические механизмы старения кожи и достигать мощного комплексного anti-age эффекта от редермализации. Основной точкой приложения данной методики является срединный слой кожи – дерма.

Под руководством и при содействии кафедры дерматовенерологии НМАПО (зав. кафедрой д.м.н., профессор Л.Д. Калюжная) была проведена серия процедур редермализации препаратом Нyalual®. Количество пациентов – 183, возраст – от 40 до 60 лет, пол – женский. Количество процедур – 3-4 с интервалом в 2 недели. Процедуры выполнялись линейной и папульной техниками. Эффект был виден после первой процедуры. Все пациенты отмечали чувство «наполненности» кожи и эффект лифтинга, который нарастал к 3-4 процедуре. Оживлялся цвет лица, разглаживались мелкие морщинки, уменьшалась глубина крупных морщин. Случаев непереносимости препарата не было.

Красота – это невероятная сила, к которой быстро привыкают и не представляют существования без этого естественного земного блага. А, как известно, все естественное имеет свой срок, и только своевременное вмешательство – залог успеха к возвращению человеческого блага под названием «привлекательность и желанность». Таким вмешательством, с помощью которого достигается мощный комплексный anti-age эффект, является омоложение кожи – редермализация. И мнения, а также практический опыт ведущих специалистов отрасли – тому подтверждение.

Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов

Клинические рекомендации разработаны на основании анализа отечественного и международного опыта по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями. Рекомендации содержат информацию о современных методах клинко-диагностического обследования и лечения больных с ИППП и урогенитальными инфекциями, особенностях ведения особых групп пациентов (беременные, дети).

Предназначены врачам-дерматовенерологам, врачам смежных специальностей, оказывающим медицинскую помощь больным с ИППП и урогенитальными инфекциями.

Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым пу-

тем, и урогенитальными инфекциями разработаны Экспертным советом Российского общества дерматовенерологов и косметологов, в состав которого вошли ведущие специалисты: дерматовенерологи, акушеры-гинекологи, урологи, представляющие федеральные специализированные ме-

дицинские учреждения, кафедры кожных и венерических болезней медицинских вузов и территориальные специализированные медицинские учреждения Российской Федерации.

Рекомендации обсуждены на рабочей сессии Экспертного совета в марте 2012 года.

Состав Экспертного совета Российского общества дерматовенерологов и косметологов

Председатель: Кубанова Анна Алексеевна, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, директор Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМН, профессор.

Члены:

Бакулев А.Л. – д.м.н., профессор, Саратовский государственный медицинский университет

Глузмин М.И. – к.м.н., главный врач Краснодарского краевого кожно-венерологического диспансера

Евстигнеева Н.П. – д.м.н., профессор, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Заславский Д.В. – д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Иванов А.М. – д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург)

Кубанов А.А. – д.м.н., профессор, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Кузнецова Ю.Н. – к.м.н., Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Кунгуров Н.В. – д.м.н., профессор, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург)

Малова И.О. – д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет

Минуллин И.К. – главный врач Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Республики Татарстан

Охлопков В.А. – д.м.н., профессор, Омская государственная медицинская академия

Перламутров Ю.Н. – д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Рахматулина М.Р. – д.м.н., доцент, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Ротанов С.В. – д.м.н., доцент, Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Савичева А.М. – д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург)

Соколовский Е.В. – д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

Фриго Н.В. – д.м.н., Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (Москва)

Чеботарев В.В. – д.м.н., профессор, Ставропольская государственная медицинская академия

В работе Экспертного совета РОДВК принимали участие ведущие эксперты в области гинекологии:

Адамян Л.В. – главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМН, профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва).

Аполихина И.А. – д.м.н., профессор, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва).

В работе Экспертного совета РОДВК принимали участие ведущие эксперты в области урологии:

Пушкарь Д.Ю. – главный уролог Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Зайцев А.В. – д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет

Общие принципы обследования и лечения пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями

Получение анамнестических данных

При сборе анамнеза выясняют:

- предполагаемый источник инфицирования пациента;
- предполагаемый регион инфицирования (для гонококковой инфекции);
- время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;
- количество половых партнеров и результаты их обследования;
- формы практикуемых сексуальных контактов;
- результаты обследования половых партнеров;
- данные акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;
- наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;
- особенности аллергоанамнеза;
- наличие соматических заболеваний (гинекологических заболеваний, эндокринопатий, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других);
- данные о приеме лекарственных препаратов (антибактериальных, цитостатиков, кортикостероидов, противовирусных и антимикотических) в течение последних 3 месяцев;

- соблюдение правил личной и половой гигиены;
- применение и методы контрацепции.

Показания к обследованию на ИППП

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта;
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- обследование женщин во время беременности;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- перинатальные потери и бесплодие в анамнезе;
- половой контакт с партнером больным ИППП;
- сексуальное насилие.

При неустановленном источнике инфицирования рекомендуется провести повторное серологическое обследование: на сифилис через 3 месяца, на ВИЧ, гепатиты В и С – через 3–6–9 месяцев.

Клинический материал для лабораторных исследований

Клиническим материалом для лабораторных исследований является:

- у женщин: отделяемое (соскоб) уретры, цервикального канала, влагалища, нижнего отдела прямой кишки (для гонококковой инфекции, по показаниям – хламидийной инфекции), первая порция свободно выпущенной мочи

(при исследовании молекулярно-биологическими методами);

- при наличии показаний – отделяемое ротоглотки, больших вестибулярных и парауретральных желез, слизистой оболочки конъюнктивы глаз;
- у мужчин: отделяемое (соскоб) уретры, первая порция свободно выпущенной мочи (при исследовании молекулярно-биологическими методами); при наличии показаний – отделяемое нижнего отдела прямой кишки, ротоглотки, слизистой оболочки конъюнктивы глаз; секрет предстательной железы;
- у детей и у женщин, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией: отделяемое уретры, задней ямки преддверия влагалища, влагалища, нижнего отдела прямой кишки (для гонококковой инфекции, по показаниям – хламидийной инфекции); при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал – отделяемое цервикального канала, при наличии показаний – отделяемое ротоглотки, конъюнктивы.

Правила получения клинического материала для лабораторных исследований

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований для идентификации возбу-

дителей ИППП и урогенитальных инфекций необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения клинического материала с учетом применения лекарственных препаратов (антибактериальных, антипротозоидных, антимикотических): для идентификации возбудителей ИППП и урогенитальных инфекций культуральным методом или методом амплификации РНК (NASBA)
- не ранее чем через 14 дней после окончания приема препаратов, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени) – не ранее чем через месяц после окончания приема препаратов;
- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15-20 минут после мочеиспускания;
- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики ИППП и урогенитальных инфекций нецелесообразно.

Консультирование пациентов

Врач должен рекомендовать пациенту в период лечения и диспансерного наблюдения воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления излеченности.

Консультации других специалистов рекомендованы в следующих случаях:

- акушера-гинеколога при:
 - беременности и ее планировании;
 - вовлечении в воспалительный процесс органов малого таза;
- уролога:
 - с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы;
 - при длительном течении и неэффективности ранее проводимой терапии эпидидимита, эпидидимоорхита, простатита.
- по показаниям – офтальмолога, оториноларинголога, проктолога, ревматолога, у детей – неонатолога, педиатра (с целью уточнения объема и характера дополнительного обследования).

В случае частого рецидивирования бактериального вагиноза или урогенитального кандидоза после проведенного лечения необходимо проведение дополнительного обследования у специалистов (гинекологов, гинекологов-эндокринологов, эндокринологов, гастроэнтерологов) с целью исключения сопутствующих заболеваний (состояний), которые могут способствовать нарушению нормальной влагалищной микрофлоры.

Назначение лекарственной терапии

Дозировки лекарственных препаратов и методики терапии, приведенные в настоящих Клинических рекомендациях, указаны в соответствии с инструкцией и показаниями к назначению, утвержденными в Российской Федерации.

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций).

С позиций доказательной медицины проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами не рекомендовано. При осложненном течении заболева-

ний дополнительно рекомендует-ся назначение патогенетической и физиотерапевтической терапии.

Урогенитальные заболевания, вызванные *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
N34.0 +B96.8
N76.0 +B96.8
N72.0 +B96.8

Этиология и эпидемиология

Mycoplasma hominis и *Ureaplasma spp.* – условно-патогенные микроорганизмы, проявление патогенных свойств которых происходит при определенных условиях. Уреаплазмы способны вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*) и, вероятно, цервицит, цистит, ВЗОМТ, а также осложнения течения беременности, послеродовые и послеабортные осложнения у женщин.

Частота обнаружения *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10 до 50% (по данным ряда авторов, – до 80%). Уреаплазмы и *M. hominis* могут выявляться у клинически здоровых лиц (в 5-20% наблюдений).

Экспертами Всемирной организации здравоохранения (WHO 2006 г.) *U. urealyticum* определена как потенциальный возбудитель неспецифических негонеомонококковых уретритов у мужчин и, возможно, ВЗОМТ у женщин. В то же время, эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2010) не считают доказанной этиологическую роль и клиническое значение генитальных микоплазм (за исключением *M. genitalium*).

До настоящего времени не получено достаточного количества данных о причинной связи генитальных микоплазм (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*) с рецидивирующими спонтанными абортами и невынашиванием беременности. В то же время, при отягощенном

акушерском анамнезе целесообразно проведение диагностических и лечебных мероприятий, направленных на выявление и эрадикацию потенциальных возбудителей ВЗОМТ.

Классификация

N34.0+B96.8 *Уретрит, вызванный Ureaplasma spp. и/или M. hominis*

N76.0+B96.8 *Вагинит, вызванный Ureaplasma spp. и/или M. hominis*

N72.0+B96.8 *Цервицит, вызванный Ureaplasma spp. и/или M. hominis*

Клиническая картина

Женщины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- ациклические «мажущие» кровянистые выделения;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт или боль в нижней части живота.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное уретральное отделяемое;
- отечность и гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки, слизисто-гнойные выделения в заднем своде влагалища и из цервикального канала.

Мужчины

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные или слизистые необильные выделения из уретры;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния);

- учащенное мочеиспускание и urgentные позывы на мочеиспускание (при проксимальном распространении воспалительного процесса);
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры.

Дети

Субъективные симптомы:

- слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- зуд и/или жжение в области наружных половых органов;
- зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании.

Объективные симптомы:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизистое или слизисто-гнойное уретральное отделяемое;
- гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища; слизисто-гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища, из цервикального канала.

Показания к обследованию на *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*:

- наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта при отсутствии патогенных возбудителей. При отсутствии клинических проявлений обследованию подлежат:
- доноры спермы;
- пациенты с диагнозом «Бесплодие»;
- пациенты, имеющие в анамнезе невынашивание беременности и перинатальные потери.

Лабораторные исследования

Верификация диагноза заболеваний, вызванных *Ureaplasma*

spp. и *M. hominis*, базируется на результатах лабораторных исследований с помощью одного из методов:

- молекулярно-биологических, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации

или

- культурального исследования с выделением и идентификацией *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*. Целесообразность применения методики количественного определения, как и клиническое значение полученных результатов, убедительно не доказаны.

Микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала является обязательным и проводится с целью:

- оценки степени лейкоцитарной реакции;
- оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала;
- исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз);
- оценки состояния микробиоты влагалища.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются обнаружение:

- в отделяемом уретры 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000;
- в осадке первой порции мочи 10 и более лейкоцитов при увеличении светового микроскопа x400.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является обнаружение 10 и более полиморфно-

дерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является отношение полиморфноядерных лейкоцитов к клетками плоского эпителия более чем 1:1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в отделяемом цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении светового микроскопа x1000 и наличие слизисто-гнойных выделений из цервикального канала. Диагноз может быть установлен при одновременном наличии клинических и лабораторных признаков.

Другие методы лабораторных исследований, в том числе прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител к *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* недопустимо использовать для диагностики заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*.

Лечение

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения является наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители, например *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*.

При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* в количестве > 10⁴КОЕ (ГЭ)/мл(г) и при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполювой системы лечение не проводится.

Показанием к проведению лечения при отсутствии клиниче-

ских признаков воспалительного процесса является выявление *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis* у доноров спермы, лиц с диагнозом «Бесплодие» и женщин с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе.

Половые партнеры лиц, инфицированных *Ureaplasma spp.* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполювых органов (при исключении иной этиологии данного воспалительного процесса).

Цели лечения:

- клиническое выздоровление;
- ликвидация лабораторных признаков воспаления;
- предотвращение развития осложнений.

Общие замечания по фармакотерапии

Лечение заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых с учетом противопоказаний.

Схемы лечения

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней
- или
- доксициклина моногидрат по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Особые ситуации

Лечение беременных:

- джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Лечение детей (с массой тела менее 45 кг):

- джозамицин 50 мг/кг массы тела, разделенные на 3 приема в сутки, в течение 10 дней.

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных

процессов мочеполювых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных – течения настоящей беременности. В зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выраженности ответа на проводимую антибактериальную терапию (клинические показатели, при необходимости – результат промежуточного теста ПЦР в реальном времени, NASBA), длительность лечения может быть увеличена до 14 дней.

Требования к результатам лечения

Разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления. Эрадикация *M. hominis* и/или *Ureaplasma spp.* не является требованием к результатам лечения.

Контроль излеченности

Установление излеченности заболеваний, вызванных *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*, проводится на основании микроскопического исследования клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала (для оценки лабораторных признаков воспалительного процесса), культурального метода исследования и методов амплификации РНК (NASBA) – через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) – не ранее чем через месяц после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

- дополнительное обследование на наличие иных возбудителей инфекционного процесса;
- назначение антибактериального препарата другой фармакологической группы;
- увеличение длительности терапии до 14 дней.

Источник: www.dermatology.ru

Также по ссылке <http://www.cnikvi.ru/files/ippatients.pdf>

Современные аспекты терапии псориаза



Батпенова Г.Р.

Кафедра дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «МУА», г. Астана

Псориаз – один из самых распространенных хронических дерматозов, которым, по данным разных авторов, страдает от 3 до 7% населения планеты. Удельный вес псориаза в Казахстане в общей структуре заболеваемости кожи достигает около 8–9%, в общей популяции населения колеблется от 1,0 до 9% в зависимости от региона. В последнее время в республике отмечена тенденция к существенному росту заболеваемости псориазом, увеличению регистрации его распространенных и тяжелых форм [1, 2] особенно в экологически неблагоприятных регионах: в 3,5 раза в Карагандинской (с 5,6 до 19,5%) и Кызылординской (с 2,97 до 10,3%) областях, в 2 раза в Атырауской (с 4,4 до 8,4%) области [1].

Данные проведенного мониторинга среди жителей Акмолинской области показали, что псориаз регистрируется у 15,3% обследованных. Увеличивается заболеваемость среди детского населения. Среди детей наибольшее число заболевших зарегистрировано в Костанайской, Карагандинской, Актюбинской, Атырауской областях [1].

Псориаз в РК характеризуется длительным (более 10 лет) непрерывно-рецидивирующим течением (42%), распространенностью поражения, регистрацией тяжелых форм псориаза (псориагическая эритродермия, артропатия, пустулезный псориаз) во всех регионах страны с наибольшей частотой в Атырауской (до 24,2%), Кызылординской и Алматинской (20,5%) областях [1]. Об увеличении числа больных с тяжелыми формами заболевания, особенно среди

лиц пожилого и старческого возраста (до 48%), в Северном регионе Казахстана свидетельствуют исследования отечественных ученых [3]. В регионе Семипалатинского ядерного полигона наблюдается резкое преобладание семейного псориаза (до 42%), тяжелое прогрессирующее течение (до 70%), распространенный процесс (до 84%) [4,5]. Псориаз чаще регистрируется среди мужчин, лиц молодого трудоспособного возраста (21-50 лет) – 68,1% [3]. Тяжелые формы хронического дерматоза являются важной медико-социальной проблемой дерматологии не только из-за их широкой распространенности, но и частоты инвалидизации, высокого удельного веса больных, нуждающихся в стационарном лечении.

В соответствии с современными представлениями псориа-

аз является заболеванием с полигенным наследованием [6-8]. Анализ гаплотипов HLA сделал очевидным тот факт, что чувствительность к псориазу связана с I и II классом главного комплекса гистосовместимости. Псориаз представляет собой сочетание 2 типов, которые отличаются возрастом начала заболевания и частотой HLA: при I типе (рано начинающийся 16–22 года) наблюдается ассоциация с CW6, B57, DR7, при II типе (поздно начинающийся псориаз) отмечается гиперэкспрессия HLA-CW2. Большинство генов, ассоциирующихся с псориазом и определяющих чувствительность к этому заболеванию, преимущественно располагаются на хромосомах-17q, 4q, 6p. Установлена стойкая ассоциация псориаза с S-геном, располагающимся в регионе HLA-C или на участке компли-



Рисунок 1. Больной А., 37 лет. Псориазные папулы и бляшки в типичных местах локализации



Рисунок 2. Больной В., 45 лет. Псориазные папулы и бляшки на волосистой части головы

мента на 6 хромосоме и кодирующего кератино-подобный протеин, достоверное повышение частоты встречаемости антигенов HLA-F1 и B17 в группе больных псориазическим артритом.

Важную роль в иммунопатогенезе псориаза играют интерлейкины 12 и 23 (ИЛ-12, ИЛ-23). Генетические предпосылки возникновения псориаза обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют общую субъединицу р 40 в этих цитокинах (ИЛ-12) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ-23 [9].

Важное место среди триггерных факторов занимают бактериально-вирусные и бактериально-грибковые инфекции.



Рисунок 3. Больной Г., 42 года. Вульгарный псориаз, экссудативная форма

В настоящее время показаны значение стрептококковой суперинфекции в развитии псориаза на фоне иммунопатологической реакции организма и влияние суперантигена, стимулирующего активность CD8-позитивных Т-лимфоцитов [3]. Четкая связь очаговой инфекции имеется при пустулезной форме псориаза.

В исследованиях по Казахстану проведенный анализ провоцирующих факторов в разных возрастных группах выявил следующее: среди основных триггеров у детей на первом месте – стресс, а затем стрептококковая и вирусная инфекции. У детей с сопутствующим хроническим тонзиллитом отмечается более раннее развитие псориаза, при этом отмечаются более высокие показатели индекса PASI. У этой категории больных формируются сдвиги в иммунном статусе, в виде Т-лимфоцитопении, угнетения фагоцитоза, увеличением содержания ЦИК, с формированием сенсibilизации к стрептококковому аллергену. Причем санация хронических очагов, как хирургическая, так и консервативная, оказывает благоприятное влияние на клиническое течение дерматоза, в виде снижения PASI в 3,1 раза в течение года после оперативного вмешательства, а также нормализации показателей иммунной системы [10]. У лиц

пожилого и старческого возраста имеет значение множественная сопутствующая патология внутренних органов [3, 9]. Изучение обмена гомоцистеина (ГЦ) у больных псориазом показало, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является как фактором риска обострения псориазического процесса, так и усугубляет тяжесть течения заболевания [11].

Из экзогенных факторов, влияющих на псориаз, следует отметить климато-географические, геллобиологические факторы, экологию, исторически сложившиеся условия жизни, химический состав воды и продукты питания [12-16].

Клинические проявления заболевания зависят от его формы. Наиболее распространенной формой является вульгарный псориаз. По Республике Казахстан наиболее поражаемыми участками кожного покрова были туловище и конечности, относительно редкой локализацией высыпаний была волосистая часть головы: у 11,6% девочек, 7,8% мальчиков, у 9,5% женщин и 11% мужчин [4, 17]. По Северному региону Казахстана также наблюдается преобладание вульгарного псориаза: 83,5% у женщин, 67% у мужчин [3].

Одной из тяжелых, но чаще встречаемых форм является экссудативная форма псориаза.



В Северном регионе Казахстана экссудативный псориаз у женщин составляет 16,5%, у мужчин – 28%, и часто сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта (гастрит, гепатохолецистит) [3, 9, 18, 19]. Экссудативный псориаз чаще встречается у больных с эндокринными и иммунными нарушениями. Нередко больных беспокоит зуд, вследствие чего элементы могут быть покрыты гнойно-геморрагическими корками.

Согласно рекомендациям Национального фонда псориаза США [20], при назначении терапии учитывается в первую очередь тяжесть течения заболевания. Легкое течение может не требовать терапии, а назначаемое лечение не сопровождается рисками развития побочных явлений. Умеренное течение требует медикаментозного лечения, однако традиционно назначаемые препараты не оказывают значительного положительного клинического эффекта [21]. Тяжелое течение псориаза характеризуется очень низким эффектом от традиционной терапии и риском серьезных побочных эффектов. Также для него характерно присоединение осложнений псориаза. В процессе выбора фармакологических средств уточняют переносимость лекарств, эффективность предыдущей тера-

пии, длительность ремиссии и причину наступившего рецидива. Основные терапевтические подходы: местная терапия – используется при любых формах псориаза, причем при ограниченных формах псориаза возможна монотерапия топическими средствами; фототерапия: используется при любых формах псориаза; системная терапия: используется исключительно при умеренной и тяжелой формах псориаза [14, 15].

Псориаз является дерматозом, чувствительным к кортикостероидам. Антипсориатическое действие кортикостероидов связано с их антипролиферативным, иммуносупрессивным, противовоспалительным и сосудосуживающим эффектами, которые опосредуются множеством различных клеточно-молекулярных механизмов. Чрескожная резорбция кортикостероидов зависит от локализации, причем она хуже на лице и в области мошонки. Применение кортикостероидов может быть особенно выгодным при проявлении псориаза в следующих зонах: ладонно-подошвенной области, волосистой части головы (на спиртовой основе), ногтях, на бляшки, рефрактерные к проводимой ранее терапии. Резкая отмена кортикостероидов неизбежно приводит к быстрому рецидиву. Поэтому

кортикостероиды следует применять в комбинациях с другими препаратами и снижать дозу, как по силе действия препарата, так и по концентрации действующего вещества, медленно, поэтапно или с увеличением временных интервалов. Вместе с тем в большинстве случаев не рекомендуется применять кортикостероиды как монотерапию, а лишь в комбинации с аналогами витамина D, активированным цинка пиритионатом или эмолентами.

Витамин D и аналоги. В последнее десятилетие свою высокую эффективность доказало местное лечение псориаза аналогами витамина D. Кальцитриол и его метаболиты оказывают антипролиферативное и пролиферирующее действие на кератиноциты, а также противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Для усиления клинического эффекта и получения более быстрого эффекта в последнее время широко применяется комбинированный препарат, содержащий кальцитриол и бетаметазонадипропионат 0,1%. Препарат показан в прогрессирующую и стационарную стадию развития псориаза.

Препараты цинка. Активной формой цинка является активированный цинка пиритионат, оказывающий помимо всего



0 неделя терапии устекинубамом
PASI 59,7 баллов

28 неделя терапии устекинубамом
PASI 20,8 балла

16 неделя терапии устекинубамом
PASI 4,6 балла

Рисунок 4. Больной В., улучшение индекса PASI на 92,3%

прочего, цитостатическое действие на клетки кожи, находящиеся в стадии гиперпролиферации (как при псориазе) и не оказывает такого действия на нормально делящиеся клетки. Препарат показан в прогрессирующую, стационарную и регрессирующую стадию развития псориаза.

Эмоленты и ванны. Согласно международным рекомендациям, увлажняющие и смягчающие средства – эмоленты, входят в стандартную терапию псориаза, показанную во всех стадиях течения заболевания [24]. В псориатическом очаге сильно поврежден барьер рогового слоя, при этом возрастает трансэпидермальная потеря воды, что приводит к развитию сухости кожи, на фоне чего процесс репарации протекает крайне медленно, а иногда и приостанавливается. Так как кроме восстановления водно-липидной мантии они обладают глюкокортикостероидсберегающим эффектом, их использование позволяет поддерживать и контролировать достигнутое клиническое улучшение [25]. Частота использования смягчающих средств зависит от потребности кожи (минимум 1 раз в сутки). Во всех стадиях псориаза рекомендуется ежедневное проведение водных процедур в виде ванн с использованием специализированных мягких очищающих средств и шампуней. Категорически запрещается использование грубых мочалок, пилингов, очищающих средств, содержащих абразивные частицы. Посещение бани и сауны запрещено в прогрессирующую стадию заболевания.

Фототерапия. Фототерапию при лечении псориаза рекомендуется проводить УФ-облучением перекрестного

А/В спектрального диапазона с длиной волны 295-366 нм, так называемая селективная ультрафиолетовая фототерапия (СУФ), которая проводится без приема фотосенсибилизаторов [6]. Селективная фототерапия показана в стационарную и регрессирующую стадию псориаза.

Биологические препараты. Среди последних разработок особый интерес вызывают новые высокие терапевтические биотехнологии, или биологическая терапия, интенсивно применяемая при лечении многих заболеваний вообще и псориаза в частности. Фармакологическое действие этих агентов направлено на снижение активации Т-клеток путем ингибирования ко-стимуляции или инактивации цитокинов [23]. На рынке Казахстана зарегистрировано 2 биологических препарата: инфликсимаб и устекинумаб.

Биологический препарат инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО- α , состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% из мышинового. Инфликсимаб с высокой специфичностью блокирует ФНО- α , играющий значительную роль в иммунопатогенезе псориаза. Препарат на основе инфликсимаба показан в первую очередь при артропатической форме псориаза.

Биологический препарат устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к ИЛ человека – ИЛ-12 и ИЛ-23, которые играют важную роль в патогенезе псориаза и прерывают каскад

реакций передачи сигнала и секреции цитокинов [24, 25].

Нами проведено лечение 20 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с неэффективными результатами ранее проведенной терапии и с неудовлетворительным ответом на топическую терапию. Средняя продолжительность заболевания составляла 24 года. Мужчины составляли 56%, женщины 44%. Средний возраст 44 года. До начала терапии больные проходили обследования на исключение печеночной патологии, злокачественных новообразований, скрытого туберкулеза, и других хронических инфекций. Эффективность лечения биологическим препаратом оценивалась по динамике индекса PASI.

В среднем у больных, пролеченных устекинумабом, отмечено улучшение индекса PASI на 87% [26]. Основным показанием для назначения терапии устекинумабом является отсутствие клинического ответа на проводимую ранее терапию при средней и тяжелой формах псориаза.

Таким образом, проблема псориаза в Казахстане является одной из актуальных в связи с широкой распространенностью в различных группах населения, включая детей, частотой тяжелых форм заболевания, трудностью терапии. На сегодняшний день существует много различных средств и методов лечения псориаза, но вследствие хронической рецидивирующей природы самой болезни и нередко наблюдаемой тенденции к прогрессированию с течением времени, псориаз представляет собой достаточно трудное для лечения заболевание.

Список литературы находится в редакции

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит суфазомальтазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до $37,9^{\circ}\text{C}$), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений ($>38,0^{\circ}\text{C}$). При повышении температуры тела больше $38,0^{\circ}\text{C}$ возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № 4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

ООО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»
117997, Москва, ул. Миклуто-Макина, 16/10
т/ф: +7 (495) 3307456
peptek@peptek.ru www.peptek.ru



Последние тренды в лечении псориаза



Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Уже стало общепризнанным классифицировать псориаз как аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, многообразием клинических форм и коморбидностей и, нередко в связи с этим, малой эффективностью терапии. По многочисленным эпидемиологическим исследованиям, псориазом страдает до 5–7% населения Земли с продолжающимся ростом заболеваемости, в том числе его тяжелыми и торпидно протекающими фенотипами.

По данным американских исследователей распределение больных различными формами псориаза по тяжести клинической картины подчиняется правилу «третей» – две трети больных страдают легкими и умеренными по тяжести и течению формами заболевания, а одна треть – среднетяжелым и тяжелым псориазом [1]. Если общее число больных псориазической болезнью в Европе и США недавно насчитывало около 10 млн человек, то на долю легких форм приходится от 6 до 7,5 млн (3,5 млн в Европе и 3–4 млн в США), а тяжелым псориазом страдают около 3 млн человек (1,6 млн в Европе и 1,5–2 млн в США).

Как известно, принципиальный выбор объема терапии больного псориазом зависит от тяжести проявлений заболевания – при тяжелом псориазе проводят системную терапию, для легких и средней тяжести форм можно ограничиться местными терапевтическими средствами.

В последние 5–10 лет во многих медицинских дисциплинах стали применяться новые терапевтические концептуальные подходы – строго направленное целевое лечение, как можно раннее вмешательство и формулирование достижимых конечных целей лечения. Недавно группа экспертов из 19 стран Европы предложила включить в обновленные

рекомендации по лечению псориаза три главных принципа успешной целенаправленной терапии, которые включают строгое соблюдение терапевтических алгоритмов, регулярное отслеживание терапевтического ответа и своевременную модификацию лечения, если терапевтические цели не достигнуты.

Существенное влияние на тактический выбор терапии при псориазе оказывают различные коморбидности, которым уделяется большое исследовательское внимание. Сегодня становится все более понятным и убедительным, что псориаз это не просто кожное заболевание. Последнее время многими исследованиями показано существование биомаркеров, доказывающих системный характер псориаза в виде таких коморбидных процессов, как болезнь Крона и ревматоидный артрит. Особую озабоченность вызывают данные, указывающие на тесную связь псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими смертность от них среди больных псориазом. Некоторые авторы склонны рассматривать причинные связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве «псориазического марша», что представляет большой практический и академический интерес и несомненно требует дополнительных

доказательных исследований [3].

В результате одного рандомизированного обследования у 6549 американцев в возрасте от 20 до 59 лет была оценена частота метаболического синдрома в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, табакокурения и уровня С-реактивного белка. Оказалось, что метаболический синдром встречается у 40% больных псориазом (против 23% среди здоровых), насчитывая около 2,7 млн таких коморбидных больных американцев. Самыми частыми признаками метаболического синдрома у больных псориазом были ожирение в области живота, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинового холестерина. Полученные данные говорят о необходимости более ответственного отношения к диагностике метаболического синдрома у больных псориазом, особенно при организации длительной антипсориазической терапии [4]. При этом результаты такого подхода иногда могут оказаться неожиданными. Так, в результате мета-анализа исследований по выявлению влияния устекинумаба при псориазе на риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов как коморбидных состояний оказалось, что частота инфарктов миокарда, стенокардий и смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у больных



псориазом, находившихся на лечении устекинумабом, не превышает таковую как в общей популяции американцев, так и в контрольной группе больных псориазом [5].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными системными терапевтическими средствами при тяжелом псориазе являются биологические препараты, синтетические ретиноиды, метотрексат и циклоспорин А. Как показано в последнее время, патогенез псориаза, как и некоторых других аутоиммунных заболеваний, связан с активностью IL-23 как ведущего регулятора Th17, играющих наиважнейшую роль в кожном иммунном воспалении путем выработки IL-17 и других провоспалительных цитокинов. В 2009 году Европейским медицинским агентством и Американским FDA было разрешено применение при тяжелом псориазе нового биологического препарата устекинумаб (CNTO-1275), который специфически блокирует IL-12 и IL-23 путем связывания общей для обоих интерлейкинов субъединицы p40. Устекинумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела класса IgG (1), обладающие низкой иммуногенностью. Применение препарата в виде подкожных инъекций в дозе 45 мг на 0-й, 4-й и затем каждой 12-й неделе приводит к 75% редукции исходного уровня PASI у 66,4-75,7% больных после 12 недель лечения и практически к абсолютной редукции показателя ДИКЖ у 55-56%. Самые последние исследования показывают высокую эффективность устекинумаба и у больных псориазическим артритом. Серьезные побочные эффекты у больных, получавших устекинумаб, зарегистрированы в 1,4-1,6% по сравнению с 1,4% в группе плацебо. Нежелательные реакции в местах инъекций имели место у 1-2% больных, и выработка антител против устекинумаба установлена у 5% пациентов. Продолжаются исследования по эффективности и безопасности устекинумаба при его длительном применении [6-8].

Во многих странах мира свою нишу в лечении части больных псориазом прочно занял циклоспорин А. Он показан для больных бляшечным, пустулезным и эритродермическим

псориазом при стартовой дозе 5 мг/кг/день. Наилучшее соотношение эффективности и безопасности имеет место у больных без факторов риска для нефротоксичности, т.е. без ожирения, без гипертонии и в возрасте до 60 лет. Циклоспорин А лучше всего подходит для «кризисной» терапии на протяжении 6-8 недель, однако у части больных может применяться длительно в качестве поддерживающей терапии при условии постоянного мониторинга сывороточного креатинина, но не более двух лет [9].

Что касается метотрексата, то он по праву доступного и достаточно эффективного средства может быть признан препаратом первой линии при среднетяжелом и тяжелом псориазе. Согласно большинству рекомендаций начальная доза метотрексата составляет 5-10 мг/нед предпочтительно в виде перорального приема, а при плохой переносимости – подкожное введение в той же дозе. При слабом терапевтическом ответе доза увеличивается до 15-25 мг/нед. Лечение метотрексатом должно сопровождаться фолиевой кислотой. Существующие последние исследования не подтверждают риска развития фиброза печени на фоне лечения метотрексатом [10].

По данным доказательной медицины к эффективным наружным средствам при псориазе относятся дегтярные препараты, кортикостероиды, аналоги витамина D3 и ретиноиды. Самыми часто назначаемыми среди них следует признать наружные кортикостероиды и аналоги витамина D3.

Разнообразные кортикостероиды при наружном применении в многочисленных доказательных исследованиях и в клинической практике давно стали самыми популярными и демонстрируют свою высокую эффективность при бляшечном псориазе, приводя к полному регрессу высыпаний в течение первых 2-3 недель применения. Однако наступающая ремиссия обычно кратковременна, длительная терапия приводит к привыканию и стероидной резистентности, а известный набор прогнозируемых побочных эффектов ограничивает длительное применение особенно мощных кортикостероидов.

Аналоги витамина D3 (кальцитриол) обладают постепенно нарастающей (4-8 недель при 2-кратном нанесении в день), но стойкой клинической эффективностью, изредка возникающим раздражением кожи и возможным нарушением метаболизма кальция при использовании чрезмерно больших количеств препарата (более 100 г в неделю).

Особый интерес в этом наборе наружных антипсориазных средств представляет комбинация кальцитриола и бетаметазона (Дайвобет), эффективность которой обусловлена синергичным действием ее компонентов на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и на иммунное воспаление в коже при псориазе. Используемый в качестве основы 5% стеариловый эфир 15-полиоксипропилена обеспечивает оптимальную доставку активных компонентов в кожу. В этой основе хорошо растворяются как кальцитриол, так и бетаметазон. Она повышает проницаемость кожи для действующих веществ и гарантирует их высокую устойчивость [11].

В препарате содержится 0,005% кальцитриола и 0,05% бетаметазона, которые благодаря уникальной технологии производства характеризуются оптимальной биодоступностью, и комбинированный препарат Дайвобет, таким образом, действует эффективнее, чем каждое из содержащихся в нем активных веществ в отдельности, что было доказано, в частности, в большом сравнительном исследовании с участием 1603 больных псориазом [12]. При этом Дайвобет является единственным препаратом, содержащим сильный кортикостероид, безопасность которого при длительном применении повторными курсами на протяжении года была документально доказана [13]. Достигнутая в этом исследовании более чем 70% редукция индекса PASI после четырехнедельного применения Дайвобета один раз в день сохранялась на протяжении 52 недель на фоне применения препарата по необходимости короткими интермиттирующими курсами.

Кальцитриол и бетаметазон, входящие в состав Дайвобета, значительно расширяют возможности

наружного лечения больных псориазом, так как эти компоненты эффективны при всех стадиях болезни, начиная с прогрессирующей. Применение Дайвобета длительно прерывистыми курсами один раз в день значительно повышает комплаентность и приверженность больных к лечению.

Российскими дерматологами накоплен большой опыт применения Дайвобета при бляшечном псориазе [14-17]. В этих исследованиях при монотерапии Дайвобетом было показано, что положительная динамика в проявлениях псориаза отмечалась уже на 3-й день терапии, а отчетливый клинический эффект в большинстве случаев наблюдался через 7-10 дней от начала лечения. Наконец, на 10-14 день лечения у большинства пациентов развивался

полный регресс мелких элементов и значительное уплощение крупных очагов и интенсивности шелушения. К концу 3-4 недели терапии индекс PASI редуцировал на 60-80%.

Переносимость Дайвобета самими больными оценивается как хорошая и очень хорошая. Каких-либо значимых побочных эффектов и осложнений в ходе его применения, равно как и изменений в лабораторных показателях крови и мочи, не выявляется. Все пациенты отмечают удобство использования препарата.

Имеются также сообщения об успешном применении Дайвобета в комплексе с другими видами, в частности системной терапии псориаза [18, 19]. Было показано, что комбинированное применение блокаторов факторов некроза опухоли-альфа, в частности адалимумаба, с Дайвобе-

том значительно быстрее приводило к регрессу псориазических высыпаний, особенно на первых неделях лечения, по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Все это в целом позволяет говорить о том, что комбинированный препарат Дайвобет является высокоэффективным наружным антипсориазическим средством, быстро приводящим к регрессу высыпаний, обладающим высокой комплаентностью и безопасностью при длительном применении. Его можно с успехом комбинировать с системными видами лечения псориаза и применять в амбулаторных условиях. Клинический эффект наружной терапии препаратом Дайвобет оценивается пациентами как стабилизирующий, поддерживающий ремиссию и предотвращающий наступление обострений.

Список литературы

1. Horn E. NPF USA, 2007.
2. Mrowietz U, Kragballe K., Nast A., Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals-a report on an implementation meeting // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011, May; 25, Suppl 3: 1-13.
3. Boehncke W.H., Boehncke S. Tobin A.M., Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity // Exp Dermatol. 2011, Apr; 20 (4): 303-307.
4. Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2006 // Arch Dermatol. 2011, Apr; 147 (4): 419-424.
5. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies // Br J Dermatol. 2011, Apr; 164 (4): 862-872.
6. Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab // Am J Clin Dermatol. 2011, Apr 1; 12 (2): 113-125.
7. Laws P.M., Warren R.B. Ustekinumab for the treatment of psoriasis // Expert Rev Clin Immunol. 2011, Mar; 7 (2): 155-64.
8. Yeilding N., Szapary P., Brodmerkel C. et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives // Ann N Y Acad Sci. 2011, Mar; 1222 (1): 30-39.
9. Maza A., Montaudie H., Sbidian E. et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. P. 19-27.
10. Montaudie H., Sbidian E., Paul C. et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011, May, v. 25, 12-18.
11. Ruzicka T., Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study // Br J Dermatol. 1998, v. 138, p. 254-258.
12. Kaufmann R., Bibby A J., Bissonnette R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris // Dermatology. 2002; 205: 389-393.
13. Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H. et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris // Br J Dermatol. 2004; 150: 1167-73. Br J Dermatol. 2006, v. 155, p. 737-741.
14. Филимонкова Н.Н., Кашеева Я.В., Чуверова К.А. Клинический эффект последовательного назначения препаратов дайвобет и дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2006; № 6.
15. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А., Тихомиров А.А. Дайвобет – новый высокоэффективный препарат для наружного лечения больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом // Клиническая дерматология и венерология. 2007; № 4: 64-69.
16. Монахов К.Н., Хобейш М.М., Соколовский Е.В. Современные аспекты наружной терапии псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2006; № 2: 47-50.
17. Тогоева Л.Ш., Невозинская З.В., Корсунская И.М., Ахмедова П.А. Наружная терапия ограниченных форм псориаза // Клиническая дерматология и венерология. 2008; № 2: 42-44.
18. Katsambas A. et al. Improvement in quality of life in patients treated with adalimumab plus adjunctive topical therapy (calcipotriol/betamethasone) for moderate to severe psoriasis: Results of the BELIEVE study. 18 th EADV Congress, 2009, P. 1169.
19. Thaci D., Ortonne J. P., Chimenti S. et al. A Phase IIb, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab With and Without Calcipotriol/Betamethasone Topical Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: The BELIEVE Study // Br J Dermatol. 2010, Apr 2. [Epub ahead of print].

ПСОРИАЗ?

Takeda **NYCOMED**
Nycomed: a Takeda Company



Дайвобет

кальципотриол/бетаметазона дипропионат

Комбинированный препарат
для наружной терапии псориаза

Разрешение № 3257 от 11.01.2012 РК - ЛС - №013049 от 5 декабря 2008г.



Показания к применению: хронический вульгарный бляшечный псориаз.

Способ применения и дозы: Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. Максимальная дневная доза не более 15 г, максимальная недельная доза не должна превышать 100 г. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели. Затем Дайвобет® можно применять повторно под наблюдением врача. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела.

Побочные действия: зуд, сыпь, ощущение жжения (часто); боль, раздражение, дерматит, эритема, обострение псориаза, нарушение пигментации на месте аппликации мази; кальципотриол может вызывать локальное раздражение кожи, зуд, жжение, острую боль, сухость кожи, эритему, сыпь, дерматит, экзему и обострение псориаза; повышение внутриглазного давления (редкие, но иногда тяжелые, особенно при длительном применении, на больших поверхностях и при использовании окклюзионных повязок) связанные с топическим применением бетаметазона.

Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся нарушением метаболизма кальция; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; выраженная почечная и печеночная недостаточность; вирусные (включая герпес или ветряную оспу), грибковые, бактериальные и паразитарные инфекции кожи, розацеа, розовые угри, вульгарные угри, периоральный дерматит, кожные проявления туберкулеза и сифилиса, атрофия кожи, язвы кожи, повышенная ломкость сосудов кожи, ихтиоз, перианальный и генитальный зуд; псориагическая эритродермия, каплевидный, экфолиативный, пустулезный псориаз.

Особые указания: не рекомендуется проводить сопутствующее лечение другими ГКС. Рекомендуется избегать применения препарата под герметичную повязку.

Применение у детей: опыт применения препарата Дайвобет® у детей младше 18 лет отсутствует.

Беременность и лактация: безопасность применения препарата Дайвобет® при беременности и лактации не установлена, поэтому препарат может применяться только тогда, когда, по мнению врача, терапия с его использованием необходима.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного средства.

Производитель

ЛЕО Фармасьютикал Продактс ЛТД. А/С (ЛЕО Фарма А/С), Дания.
Представлено Никомед Австрия ГмбХ, Австрия

Представительство в РК

«Никомед Остевропа Маркетинг Сервис ГмбХ», ул. Бегалина 136 «а»
тел. +7(727)2444 004
факс +7(727)2444 005

Влияние вирусов группы герпеса на развитие патологии нервной системы у дерматологических больных: обзор литературы



Мавров Г.И., Запольский М.Э.

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

В статье показана актуальность проблемы герпесвирусного поражения нервной системы в медицинской практике на современном этапе. Статья представляет собой литературный обзор междисциплинарной проблемы патологии нервной системы у больных с дерматозами, вызванными герпесвирусами. Обозначена ведущая роль детального обследования и консультирования невропатологом пациентов с распространенными формами герпетической инфекции и с признаками герпесвирусного поражения нервной системы.

Вопросы эпидемиологии вирусов группы герпеса (ВГГ) и заболеваний, ассоциированных с ними, остаются малоизученными не только в Украине, но и во многих странах мира. Данные глобального клинико-эпидемиологического исследования IHMF (International Herpes Management Forum) не включили информацию о заболеваемости герпесвирусными инфекциями на территории Украины, России и других стран СНГ в связи с отсутствием необходимой учетной документации [1]. В настоящее время недостаточно работ по изучению частоты встречаемости вирусов простого герпеса типов 1 и 2 (ВПГ-1, -2), а также различных форм герпетической инфекции. По данным ВОЗ, заболевания, вызываемые герпесвирусами, занимают второе место (15,8%) после гриппа

(35,8%) как причина смерти от вирусных инфекций, а на территории СНГ различными формами герпетической инфекции ежегодно поражается около 20 млн человек [2].

Вирус герпеса при герпес-индуцированных заболеваниях не выступает в качестве основного этиологического фактора, а является лишь пусковым звеном в развитии патологического процесса. К данной группе болезней можно отнести полиморфную экссудативную эритему, отдельные лимфопролиферативные синдромы, атеросклероз, некоторые разновидности аритмий и артериальной гипертензии, рассеянный склероз, тромбоцитопении, ряд онкологических процессов. Очевидно, по мере развития вирусологии и общемедицинских знаний к герпес-индуцированным процессам будут

отнесены и другие нозологии. В настоящее время синдром Стивенса-Джонсона рассматривают как тяжелое проявление полиморфной экссудативной эритемы с возможной вирусной этиологией. Имеются сообщения о герпесвирусных поражениях поджелудочной железы, печени с последующим развитием метаболического синдрома и сахарного диабета, описан целый ряд психоневротических расстройств, индуцированных герпетическим повреждением структур головного мозга, и других заболеваний [3-15].

Герпесвирусные инфекции, особенно альфа-подгруппа, характеризуются высокой нейротропностью. Они сохраняются на протяжении многих лет в латентном состоянии в нервных ганглиях, а в период активации именно аксоны нервных клеток являются основ-

ными путями распространения герпетической инфекции (ГИ). Вирус герпеса способен поражать центральные и периферические отделы нервной системы. Наиболее часто регистрируются герпетический энцефалит, менингоэнцефалит, радикуломиелопатии. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) может быть единственным признаком герпетической инфекции или являться осложнением диссеминированных форм заболевания с поражением кожи и внутренних органов (легкие, почки, печень и др.).

Многие авторы сообщают о значительном росте герпетических менингоэнцефалитов, радикуломиелопатий в последнее десятилетие, особенно в группе иммуноскомпрометированных и ВИЧ-инфицированных пациентов. В 30-40% случаев герпес-вирусное поражение структур головного мозга приводит к серьезным необратимым последствиям, проявляющимся психическими расстройствами, ослаблением краткосрочной и долговременной памяти, формированием парезов, вплоть до акинетического мутизма [16-20].

Рецидивирующий герпетический энцефалит (РГЭ) – диффузное или очаговое повреждение вещества головного мозга с поражением нейронов, глии, нарушением межнейронных связей. Удельный вес РГЭ от общего числа вирусных поражений мозга в странах с умеренным климатом составляет 15-20% [20, 24]. Вирус простого герпеса проникает в ЦНС нейтрогенно либо гематогенно. РГЭ в подавляющем большинстве случаев развивается у взрослых в результате реактивации латентной инфекции с распространением ее гематогенным путем. Рецидивирующее течение герпетического энцефалита обусловлено способностью герпесвирусов находиться в латентном состоянии, длительно сохраняться в ганглиях и активироваться под воздействием провоцирующих факторов. Стадии ре-

миссии при этом могут достигать нескольких лет (иногда до 10 лет и более). Рецидив герпетического энцефалита проявляется в виде острого либо подострого процесса. При остром варианте течения РГЭ выделяют раннюю стадию, стадию разгара заболевания, стадию обратного развития симптомов и период резидуальных (остаточных) явлений [21].

Первыми признаками *ранней стадии РГЭ* является повышение температуры тела до 39°C и нарастающая головная боль с локализацией в лобно-височной области. Уже в первые часы заболевания может появляться рвота, не связанная с приемом пищи, снижение аппетита, больные отмечают слабость, сонливость. При прогрессировании процесса на 2-3-е сутки отмечаются спутанность сознания, нарушение ориентации во времени и пространстве. Больные не узнают своих родственников, возможны зрительные и слуховые галлюцинации, делирий, описаны случаи повышенной агрессии, неуправляемости у таких пациентов [17-19, 22]. При поражении лимбических структур головного мозга и нарастании общетоксических симптомов наблюдаются фокальные или генерализованные судороги по типу эпилептических припадков. У детей младшего возраста возможны миоклонии, сопровождающиеся ритмическим сокращением отдельных мелких мышц. У ряда пациентов в ранней стадии РГЭ развивается оперкулярный автоматизм (причмокивающие, сосательные движения), свидетельствующий о вирусном поражении медиобазальных отделов височных долей мозга [18, 23, 24]. Психические реакции уже на ранней стадии РГЭ становятся замедленными, нарушается долговременная память, затрудняется контакт с больным, постепенно прогрессирует спутанность сознания, развивается сопор. Ранняя стадия РГЭ может протекать молниеносно в течение нескольких часов или длиться 1-3 дня, реже до недели, переходя в стадию разгара заболевания [20].

Стадия разгара РГЭ характеризуется расстройством сознания вплоть до коматозного состояния. В ее основе лежат некротические изменения структур головного мозга с нарастанием отека и дислокации ствола мозга. В этот период больной находится без сознания, перестает реагировать на речь, однако двигательные реакции на болевые раздражения сохраняются. Основные диагностические критерии формирования коматозного состояния у таких больных – появление аритмичного дыхания, периодическое апноэ, двусторонние двигательные нарушения, симптомы декорткации и децеребрации. Поза децеребрации сопровождается резким гипертонусом в конечностях по разгибательному типу и является диагностически неблагоприятным фактором, указывающим на повреждение средних и нижних отделов ствола мозга. Уровень поражения ствола мозга можно определить по нарушению функций черепных нервов. Прогрессирование отека головного мозга приводит к дислокации ствола мозга с последующим его вклинением в височно-тенториальном и транстенториальном направлении. Височно-тенториальное вклинение сопровождается триадой симптомов: потеря сознания, анизокория, контралатеральный гемипарез. Транстенториальное вклинение сопровождается умеренным расширением зрачков, отсутствием реакции на свет, фиксацией глазных яблок по срединной линии, двусторонним мышечным гипертонусом, прогрессирующим расстройством дыхания [22, 24].

Стадия обратного развития симптомов РГЭ начинается с 3-4-й недели заболевания и длится от 1-3 месяцев до года. При благоприятном исходе заболевания в 20% случаев наблюдается постепенное восстановление гностических функций, речи, эмоционально-поведенческих реакций. Степень неврологического дефицита после перенесенного герпетического энцефалита имеет широкую вариабельность – от локальных двига-

тельных нарушений до акинетического мутизма. Прогрессирующее вегетативное состояние (акинетический мутизм) является наиболее неблагоприятным исходом РГЭ, оно характеризуется восстановлением бодрствования при полной утрате познавательной деятельности. Вегетативное состояние часто развивается после длительной комы. Больной не реагирует на окружающие раздражители, отсутствует речевая продукция, однако функции дыхания и кровообращения сохранены. Из-за необратимых изменений в структурах головного мозга при акинетическом мутизме восстановления психических функций не наблюдается.

Еще одним осложнением РГЭ является *синдром Клювера-Бьюси*, проявляющийся грубыми нарушениями функции ЦНС. При этом у больных наблюдается расстройство психики, внимания, гиперметаморфоз, ажитированная агрессия, патологическая сексуальность, ослабление краткосрочной и долговременной памяти [18].

Диагностическое значение при РГЭ имеет состав цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). В период разгара заболевания в ЦСЖ выявляют лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение количества клеток (до 100 в 1 мкл³), повышение уровня белка, нормальное или пониженное содержание сахара. Описаны случаи протекания РГЭ без изменения ЦСЖ [21, 23]. При компьютерной томографии головного мозга у большинства больных РГЭ выявляют зоны пониженной плотности, локализующиеся в основном в передних отделах полушарий (лобные, височные доли). Более точным методом диагностики РГЭ является магнитно-резонансная томография, позволяющая обнаружить зоны повышенной интенсивности сигнала, чаще в T2-взвешенном изображении той же локализации. Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) в остром периоде заболевания выявляет очаговые и диффузные нарушения биоэлектрической активности (медленноволновую

высокоамплитудную дельта-, тета-активность, комплексы «острая-медленная волна»). Подтвердить диагноз РГЭ помогает обнаружение герпесвирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции в цереброспинальной жидкости. Чувствительность и специфичность метода достигают 95% [18, 21]. Рецидивирующий герпетический энцефалит необходимо дифференцировать с опухолями мозга, абсцессом мозга, нарушениями кровообращения, рассеянным склерозом, паразитарными поражениями мозга.

Хронический герпетический энцефалит (ХГЭ) – прогрессирующее поражение мозга, характеризующееся медленным нарастанием неврологической симптоматики. ХГЭ чаще наблюдается у людей среднего и пожилого возраста. ХГЭ в отличие от острого и подострого процессов характеризуется постепенным нарастанием слабости, повышенной утомляемости, снижением памяти, у некоторых больных наблюдается субфебрильная температура. Сегодня ХГЭ рассматривается как один из вариантов медленной герпетической инфекции. Вялотекущий процесс обостряется на фоне интеркуррентных заболеваний, стрессовых ситуаций, общей астенизации организма. ХГЭ приводит к постепенному прогрессированию интеллектуально-мнестических нарушений, вплоть до деменции.

Метаморфоз нейронов и клеток глии, пораженных вирусом герпеса, связан с формированием в ткани мозга мононуклеарных гранул, очагов интерстициального фиброза, периваскулярной энцефаломалиции, а позже и зон кальцификации. Нейротоксическое действие ГИ приводит к снижению синтеза клеточной ДНК, уменьшению активности метаболических процессов в нейронах (замедляется гликолиз, окислительное фосфорилирование, нарушается активность ферментов цикла Кребса). Все это способствует ускорению процессов апоптоза, изменению

фенотипических свойств клеток, формированию хронического воспалительного процесса в ЦНС [22]. При герпетическом менингоэнцефалите в сером веществе головного мозга происходит резкое снижение содержания ганглиозидов. Сходные изменения, хотя и менее выраженные, отмечаются при менингококковом и гриппозном поражении головного мозга. При герпетическом менингоэнцефалите наблюдается также достоверное повышение содержания ганглиозидов в сосудистых сплетениях. Изучение состава ганглиозидов при инфекционных поражениях ЦНС приобретает особую значимость в связи с имеющимися в литературе данными о ганглиозидной природе ряда вирусных рецепторов [24].

Одним из «мягких» вариантов ХГЭ является *синдром хронической усталости* – СХУ (эпидемическая нейромиястения, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, SFIDS). Данная патология развивается после гриппоподобных состояний, когда больные не восстанавливаются в полном объеме в течение длительного времени (более 6 месяцев). При этом появляются жалобы на повышенную утомляемость, сонливость, потерю концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение работоспособности. По мнению ряда авторов, СХУ следует рассматривать как мультифакторное расстройство у генетически предрасположенных индивидуумов, причем пусковым фактором во всех случаях является нейровирусная инфекция. В качестве этиологических факторов сегодня рассматривают все герпес-вирусы и особенно ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, вирусы герпеса 6-го и 7-го типов [17, 22, 24].

Герпетический менингит (ГМ) – поражение мягких мозговых оболочек, вызванное вирусом герпеса 2-го, реже 1-го типа. При высокой активности вирусного процесса в области гениталий 15-30% пациентов отмечают головные боли, светобоязнь, ригидность затылочных мышц, у части больных появляются

менингеальные симптомы (Кернига, Брудзинского). ГМ редко протекает как самостоятельное заболевание, так как в воспалительный процесс быстро вовлекаются нейральные ткани и клетки глии, что клинически проявляется менингоэнцефалитом. При легком течении признаки общей интоксикации не резко выражены, температура тела повышается до 38°C. При тяжелой форме болезни быстро нарастает интоксикация, температура достигает 40°C и более, появляются общемозговые расстройства и психомоторное возбуждение, постепенно переходящие в стадию сопора и комы. Осложнениями герпетического менингоэнцефалита являются *отек головного мозга и инфекционно-токсический шок*, которые часто протекают совместно. Характерны резкая гиперестезия, общее возбуждение больного, бледность кожных покровов, нитевидный пульс до 140 ударов в минуту, стремительное снижение артериального давления, одышка, прекращение мочеотделения. Без интенсивного лечения смерть может наступить через 12-60 часов с момента появления первых симптомов заболевания. В случае выздоровления риск повторного развития герпетического менингоэнцефалита очень высок, обострение ГМ может развиться в ближайшие 2–3 года либо позже. У больных, выживших после первого эпизода герпетического менингита, остаются стойкие нейропсихические расстройства, возможно развитие восходящего миелита, демиелинизации (по типу синдрома Гийена-Барре), нарушение тазовых функций, появление миалгии, полинейропатии.

Герпетические радикуломиелопатии (ГРМ), рецидивирующее течение – сочетанное поражение спинномозговых нервов и их корешков вирусом простого герпеса 2-го типа (реже в ассоциации с ВПГ-1). При ГРМ чаще поражаются нервные волокна и корешки поясничного и крестцового отделов позвоночника (L5-S1), крайне редко – шейного и грудного. Заболевание

характеризуется волнообразным течением с периодами обострения в холодное время года, после перенесенных простудных заболеваний. Клинически ГРМ проявляется парестезиями и онемением в зоне поражения, могут возникать боли в области ягодиц, промежности, нижних конечностей. В ряде случаев после продолжительных интенсивных болей, связанных с радикуломиелопатией, в области поясницы, крестца, ягодиц появляются типичные герпетические высыпания, что еще раз подтверждает вирусную этиологию заболевания. В период обострения ГРМ некоторые больные предъявляют жалобы на нарушение мочеиспускания (учащение, задержка мочи), запоры, снижение потенции. При обследовании таких пациентов выявляют гиперестезии в пояснично-крестцовом отделе, а иногда, наоборот, снижение чувствительности, вплоть до анестезии. Наблюдается снижение тонуса ректального сфинктера, растяжение мочевого пузыря. Синдром радикуломиелопатии может сопровождаться ликворным плеоцитозом (6–20 клеток в 1 мкл³), повышением уровня белка (до 0,4–1%) в цереброспинальной жидкости и снижением глюкозы. Вазомоторные и реже трофические нарушения более характерны для дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике, они проявляются цианозом нижних конечностей, сухостью кожи, гипотрихозом, искривлением или полосатой исчерченностью ногтей. В тяжелых случаях могут наблюдаться положительные симптомы натяжения. Наиболее информативным является симптом Ласега: если больному, лежащему на спине поднять вытянутую ногу с пораженной стороны, то боль в пояснице резко усиливается и иррадирует по ходу седалищного нерва, если же при этом согнуть ногу, боль исчезает.

Формирование асептического нейрогенного воспаления в позвоночнике проходит несколько последовательных стадий. Пусковым фактором герпетической радикуломиелопатии является вирусное

повреждение позвоночно-двигательного сегмента. Происходит раздражение ноцицепторов (в сухожилиях, фасциях, мышцах), передача возбуждения через синапсы в спинной мозг и последовательный синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли). Интерактивные нейроны активируются, возбуждение распространяется на ноцицептивные зоны. Информация о повреждении структур позвоночника передается в ЦНС, где возбуждаются нервные клетки в ядрах таламуса и коре головного мозга. Формируется нейрогенное асептическое воспаление с хемотаксическими «приманками» для провоспалительных цитокинов [18, 24].

Большую роль в поддержании радикуломиелопатического симптомокомплекса играет поражение вегетативной нервной системы. Наши наблюдения позволяют сделать вывод, что ГРМ в большей степени подвержены лица с явлениями психоэмоциональной астенизации, страдающие часто рецидивирующими формами генитального, генитального герпеса, герпетическим простатитом. Дифференциальная диагностика герпетических радикуломиелопатий и ганглионевропатий у кожных больных представляет некоторые трудности для дерматологов. Надежное распознавание этиологического фактора при болевом синдроме в пояснично-крестцовом отделе требует анализа максимального числа клинических критериев. Сложности связаны с тем, что у людей молодого и среднего возраста ГРМ может протекать вообще без кожных симптомов герпеса в анамнезе. В этом случае неврологическую симптоматику ошибочно связывают с дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике [5, 8, 22, 24] (табл. 1).

Гистологические изменения при герпесвирусных поражениях спинномозговых ганглиев и периферических нервных волокон сводятся к воспалению в эндоневрии, набуханию сосудов нерва, отеку в интра- и

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии герпетической радикуломиелопатии

Клинические проявления	Тип поражения		
	Герпетическая радикуломиелопатия	Радикулит пояснично-крестцовый	Опухоли спинного мозга
Появление болей одновременно с кожной симптоматикой	++	-	-
Наличие рецидивов герпеса в анамнезе	++	-	-
Сочетание боли с чувством жжения, зуда	++	-	+
Появление гиперемии в зоне поражения	++	-	-
Положительные симптомы тонического напряжения	+	++	+
Выраженное ограничение объема движений	-	++	+
Резкое усиление боли при наклонах туловища вперед	-	++	+
Длительный и устойчивый характер боли	-	+	++
Расстройства чувствительности, двигательные нарушения, вялые парезы	-	+	++
Отчетливый положительный эффект от противовирусной терапии	++	-	-

Примечания: «+++» - часто; «+» - иногда; «-» - редко.

периваскулярных пространствах, «вспучиванию» нервных волокон с последующей сегментарной демиелинизацией.

Прогноз при ГРМ в большинстве случаев благоприятный, однако при высокой частоте рецидивов заболевания, неадекватной терапии могут развиваться необратимые изменения в структуре нервных волокон (демиелинизация, разрушение аксонов), что в конечном итоге приводит к формированию устойчивой невралгии. Описаны случаи паралича лицевого нерва, обусловленные вирусом простого герпеса [7]. Заболевание часто развивается после простуды, переохлаждения, которые, по мнению авторов, активируют вирус герпеса, находящийся в ганглиях тройничного нерва в латентном состоянии. Поражение двигательной функции нерва можно определить визуально по асимметрии лица (опущен угол рта, бровь неподвижна, глазная щель открыта), кроме того, нарушается слезоотделение, у

некоторых больных наблюдается потеря слуха с соответствующей стороны – синдром Рамзеля-Ханта (рис. 1). Иногда наблюдается одновременное повреждение тройничного, языкоглоточного, блуждающего нервов. В некоторых случаях подтвердить диагноз вирусного происхождения неврита позволяет появление единичных везикул и высокая эффективность противовирусной терапии [2, 7, 21, 22].

Этиологию воспаления тройничного нерва также связывают с вирусом простого герпеса, хотя многие авторы считают это заболевание полиэтиологичным. При морфологическом изучении мандибулярного нерва, а также тригеминального узла обнаруживают явление отека и воспалительную инфильтрацию в виде скопления лимфоцитов с примесью плазматических клеток. В чувствительных нейронах тригеминального ганглия развиваются главным образом реактивные изменения, сопровождающиеся центральным



Рисунок 1. Синдром Рамзеля-Ханта

хроматолизом, выраженной вакуолизацией цитоплазмы. У части пораженных клеток возникает гиперхроматоз ядра. Некробиотические изменения установлены в единичных нейронах. Электронно-микроскопические исследования позволили выявить последовательные стадии деструкции аксонов.

В них видны скопления крупных деформированных митохондрий, липидных включений. При прогрессировании вирусного повреждения выявляется очаговая дезинтеграция аксонов с формированием миелоноподобных структур [9]. Пароксизмальная природа боли может быть связана с нарушением функции нейронов тригеминального узла или определяется деструкцией аксонов с образованием микроневром.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать выводы о том, что герпетическое поражение нервной системы является чрезвычайно актуальной междисциплинарной проблемой. В настоящее время ин-

фицированность и заболеваемость вирусами герпеса чрезвычайно высоки, в последние годы отмечается тенденция к увеличению в целом числа заболеваний кожи и организма, ассоциированных с вирусом герпеса. ГИ играет существенную патогенетическую роль в развитии тяжелых форм полиморфной экссудативной эритемы и герпетической экземы Капоши. В таких случаях мы можем рассматривать герпес как системное заболевание – герпетическую болезнь. Существует прямая связь между ростом генитальных, экстрагенитальных форм герпеса и герпес-ассоциированных заболеваний (МЭЭ и

ГЭК). Раннее выявление пациентов с герпесвирусным поражением нервной системы требует от специалистов разных профилей, включая дерматологов, знаний основных диагностических критериев данной патологии. Своевременное консультирование пациентов с диссеминированными формами герпетической инфекции разными специалистами (невропатологом, инфекционистом, офтальмологом), а также рациональная профилактика и лечение ГИ кожи и слизистых оболочек позволяют снизить частоту повреждений центральных и периферических отделов нервной системы.

Список литературы

1. Malkin J.E., Morand P., Malvy D. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population // Sex. Transm. Infect. – 2002. – Vol. 78. – P. 201-203.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – С. 63-75.
3. Арутюнов Г.П. Стресс и атеросклероз: позиция кардиолога // Здоровье Украины. – 2007. – № 9 (166). – С. 56-57.
4. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 5 (8). – С. 38-39.
5. Запольский М.Э. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания // Дерматология и венерология. – 2012. – № 3 (57). – С. 24-27.
6. Запольский М.Э. Особенности терапии герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы // Дерматология и венерология. – 2012. – № 4 (58). – С. 70-75.
7. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция, диагностика, клиника, лечение / Под ред. Ю.К. Скрипкина. – М.: МИА, 2004. – 152 с.
8. Мавров Г.И., Запольский М.Э. Особенности клинических проявлений генитальных и экстрагенитальных форм герпетической инфекции // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О. Торсуева. – 2013. – № 1 (30). – С. 113-120.
9. Мавров Г.И., Запольский М.Э. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 2 (49). – С. 17-22.
10. Мавров И.И. Половые болезни: Рук-во для врачей, интернов, студентов / И.И. Мавров. – Х.: Факт, 2002. – 788 с.
11. Мальцев Д.В. Верификация и лечение герпесвирусной инфекции у женщин больных мигренью без ауры // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1 (12). – С. 86-88.
12. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 5 (209). – С. 13.
13. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес, дерматологические аспекты. – М.: МЕДпресс-информ, 2002.
14. Соколовский Е.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. – СПб.: СОТИС, 2000. – С. 111-135.
15. Элионор Е.С. Дерматология. Сто случаев из практики: Справочник-атлас: Пер. с англ. – М.: Бином, 2006. – С. 130-131.
16. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция. – СПб.: Питер, 2000. – С. 203-211.
17. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. – М., 1994. – С. 60-78.
18. Осипова Л.С., Матюха М.Т. и др. Особенности течения постгерпетических осложнений и их лечение на современном этапе // Новости медицины и фармации. – 2007. – №15 (221). – С. 13-14.
19. Панченко Л.А., Куликова Е.А., Стегний М.Ю. и др. Герпес. Диагностика, средства лечения и профилактики. – Харьков: Элит-Формат, 2008. – С. 70-73.
20. Папий Н.А. Кожные заболевания. Психодиагностика и психокоррекция. – Мн.: Полымя, 2003. – С. 73-80.
21. Ющук Н.Д. и др. Поражение нервной системы при герпетических инфекциях. – М.: Профиль, 2005. – С. 14-20.
22. Ющук Н.Д. и др. Герпетические нейроинфекции. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.
23. Цинзерлинг В.А. Простой герпес (этиология, диагностика, клинко-анатомические проявления). – СПб.: ЛПМИ, 1998. – С. 15-32.
24. Chaudhuri A., Kennedy P. Diagnosis and treatment of viral encephalitis // Postgrad. Med. J. – 2002. – Vol. 78. – P. 575-583.

Впервые опубликовано в Международном неврологическом журнале, © 5 (59) 2013
©Издательский Дом Заславский

Клинические особенности и терапия вирусных заболеваний кожи и слизистых



Айзятұлов Р.Ф.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек (пузырьковый лишай, генитальный герпес) распространены во всех странах мира, и в последние годы наблюдается тенденция к их росту [1, 4, 5, 7, 9, 11]. Для вирусных болезней типичным является хроническое рецидивирующее течение и переход в латентное состояние [1, 4, 6, 8]. До 1960-х годов не предполагалось существования двух антигенных типов – вируса простого герпеса (ВПГ) типа 1 и ВПГ типа 2, которые позднее были идентифицированы Schneweiss в Германии, Dowdell, Nahmia в США. Как правило, ВПГ типа 1 вызывает клинические проявления в полости рта, а ВПГ типа 2 в основном является генитальной инфекцией [2, 4, 10, 12, 13]. В последние годы многие сексуально активные молодые люди инфицированы одновременно ВПГ типа 1 и 2. В настоящее время около 95% населения земного шара инфицированы ВПГ типа 1, у 10–20% из них отмечаются клинические проявления, а у остальных ВПГ находится в латентном состоянии в нервных ганглиях [1, 3, 5, 7].

При герпетической инфекции могут поражаться кожа и слизистые, центральная нервная система (энцефалит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит, миелит), глаза (кератит, конъюнктивит, увеит), печень (гепатит), половые органы [2, 4, 5, 8]. У беременных при первичных проявлениях вирусной инфекции может произойти инфицирование плода (задержка развития, преждевременные роды). Часто у новорожденных поражаются кожа, слизистые глаз и полости рта. Редкими осложнениями являются энцефалиты, поражение внутренних органов. Проявления инфекции возникают на 2–3-й неделе жизни (везикулезная сыпь). Передача ВПГ ребенку происходит внутриутробно или трансплацентарно, при прохождении через инфицированный вирусом родового канала матери, после родов при контакте с больными. Наибольшее число заболеваний у новорожденных наблюдается при первичной инфекции у матери на поздних сроках беременности, что

может вызвать диссеминированную инфекцию у новорожденного.

До настоящего времени многие вопросы лечения и профилактики вирусных заболеваний разработаны недостаточно, что приводит к необходимости поиска новых, эффективных, доступных по цене, безопасных способов и методов лечения с применением современных медикаментозных препаратов [1, 2, 4, 6, 9].

Цель исследования – предложить врачу практического здравоохранения новые современные препараты для лечения вирусных инфекций кожи и слизистых оболочек с указанием оптимальных суточных доз и продолжительности лечения.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 20 до 49 лет: с диагнозом «простой пузырьковый лишай» – 9, «генитальный герпес» – 11. Больные

предъявляли жалобы на высыпания при простом пузырьковом лишае в области лица и слизистой оболочки полости рта; при генитальном герпесе – в области половых органов. Субъективно беспокоили чувство жжения и болезненности в области высыпаний. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра и результатов лабораторных исследований. При простом пузырьковом лишае на эритематозно-отечном фоне кожи и слизистых оболочек отмечались множественные или единичные, болезненные, размером до 1–3 мм в диаметре везикулы с серозным содержимым, желтые корки, мелкие розово-красные эрозии. У пациентов с генитальным герпесом на половых органах выявлялись множественные или единичные сгруппированные везикулы с серозным содержимым, пустулы, красно-розовые округлые язвы с мелкофестончатыми краями. У женщин сыпь локализовалась в области больших и малых половых

губ, вульвы, влагалища; у мужчин – на половом члене, головке полового члена, внутреннем листке крайней плоти. Пациенты предъявляют жалобы на зуд, жжение, болезненность в области высыпаний. У некоторых отмечались недомогание, головные боли, субфебрильная температура.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время актуальной проблемой является разработка новых эффективных методов лечения, что представляет затруднения из-за способности вирусной инфекции персистировать в организме человека, длительно находиться в латентном состоянии и реактивировать под влиянием внутренних и внешних неблагоприятных факторов [1, 2, 4, 6, 8].

Следует отметить, что эффективность противовирусных средств при острых вирусных инфекциях становится выше в том случае, если они раньше назначены (в продромальном периоде или в первые сутки заболевания). Наибольший эффект отмечается, когда лечение начинают сами пациенты, так как врачи в большинстве случаев назначают медикаментозные препараты на 48 часов позже. Такой подход позволяет облегчить клиническое течение, предотвратить возникновение осложнений, ограничить прием противовоспалительных и антибактериальных средств, сократить сроки излечения пациентов.

В клинике кожных и венерических болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького при комплексном лечении пузырькового лишая и генитального герпеса применялись препараты Ацикlostад «Штада» и Лавомакс. После приема внутрь препарата Ацикlostад «Штада» ацикловир проникает в инфицированные вирусами герпеса клетки. Происходит фосфорилирование ацикловира в ацикловир монофосфат с участием фермента тимидинкиназы, который находится в инфицированных вирусом клетках. Ацикловир монофосфат превращается в ацикло-

вир трифосфат, который обладает противовирусной активностью. Затем происходит ингибирование активности фермента вирусной полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза вирусной ДНК и, соответственно, к ингибированию репликации вируса. Ацикlostад Штада при первичном обострении назначается внутрь по 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. При лечении рецидивов – внутрь по 200 мг 5 раз в сутки, или по 400 мг 3 раза в сутки, или по 800 мг 2 раза в сутки (5 дней). Супрессивная терапия назначается пациентам, у которых отмечаются 6–8 и более обострений в год (по 200 мг 4 раза в сутки или по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3–12 мес). Иммунокорректирующий препарат Лавомакс назначался внутрь первые 2 дня по 1 таблетке (0,125 г) 1 раз в сутки, затем 0,125 г 1 раз в 2 дня (на курс 2,5 г). Обладает свойством индуцировать продукцию интерферона 3 типов: α -, β - и γ -интерферона. Противовирусное действие Лавомакса реализуется в результате α - и β -интерферон-продуцирующего эффекта, что приводит к угнетению внутриклеточного размножения вирусов в инфицированных клетках и защите неинфицированных от проникновения вирусов. Отличием Лавомакса от других индукторов интерферона является способность длительно сохранять терапевтический уровень интерферонемии (до 8 недель после лечения), что способствует профилактике рецидивов. Иммуностимулирующий эффект препарата Лавомакс обусловлен γ -интерферониндуцирующим действием, что вызывает активацию Т-лимфоцитов, усиление антителообразования и стимуляцию фагоцитоза макрофагами. Согласно

клиническим наблюдениям, лечение пациенты переносили хорошо, побочных явлений в процессе лечения не было выявлено. Чувство боли, жжения проходили в среднем через 3–4 дня, уменьшение и исчезновение отека кожи и слизистых оболочек – через 3–5 дней, гиперемия проходила через 4–5 дней. Клиническое выздоровление наступало на 7–8-й день лечения, значительное улучшение – на 4–5-й день лечения.

После окончания курса лечения для предотвращения рецидивов пузырькового лишая и генитального герпеса пациентам рекомендовались соблюдение профилактических мероприятий, закаливание организма, общеукрепляющая терапия. В период острых проявлений до исчезновения симптомов генитального герпеса – воздержание от половой жизни или использование презерватива.

Выводы

Полученные результаты позволяют утверждать, что комплексное лечение простого пузырькового лишая и генитального герпеса с применением препаратов Ацикlostад «Штада» и Лавомакс является эффективным и доступным, хорошо переносится, не вызывает побочных явлений. После проведенной терапии наступало излечение (исчезновение субъективных ощущений, регрессирование высыпаний). Широкое применение препаратов Ацикlostад «Штада» и Лавомакс при лечении вирусных болезней в амбулаторных и стационарных условиях в практике лечебных учреждений будет способствовать излечению больных.

Список литературы находится в редакции.



Гепатопротекторы в комплексной терапии хронических дерматозов



Калюжная Л.Д.¹, Ошивалова Е.А.²

¹Кафедра дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шупика

²Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

В последнее время наблюдается тенденция в формировании полисистемного характера поражения организма человека. В подавляющем большинстве случаев как следствие возникает синдром взаимногоотягощения патологии, которая значительно ухудшает течение болезней, диагностику, эффективность лечения и качество жизни пациентов [1].

Несмотря на достижение современной дерматологии, количество больных хроническими дерматозами, например, псориазом, экземой, красным плоским лишаем и другими, остается достаточно высокой. Кроме этого, наблюдается тяжелое течение болезней кожи в сочетании с разнообразной соматической патологией и развитием осложнений, которые приводят к длительной потере работоспособности, случаям инвалидизации.

Несмотря на значительное количество научных работ, посвященных хроническим дерматозам, большинство аспектов этиологии, патогенеза этих заболеваний, остаются дискуссионными и до конца не изученными [2]. Известно, что развитие хронических дерматозов обусловлено влиянием как экзогенных, так и эндогенных факторов. Среди эндогенных причин наиболее весомыми ученые считают генетическую предрасположенность, расстройства пищеварительной, нервной, иммунной систем и заболевания обмена веществ [1, 2].

По статистическим данным последних лет заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одной из причин развития острого и хронического поражения

кожи человека [3, 4]. Формирование сочетанной патологии обусловлено не только сходством развития, но и общими морфофункциональными особенностями кожи и пищеварительной системы. Кроме этого, влияние таких факторов, как токсины, лекарственные вещества, инфекции, могут быть пусковым механизмом в развитии заболеваний кожи и ЖКТ [5, 6].

Среди патологии ЖКТ некоторые ученые считают наиболее влияющими на развитие заболеваний кожи поражения слизистой желудка, клеток печени, нарушение процессов образования и выделения желчи, дисбиотическое нарушение работы кишечника [7, 8, 9]. Другие ученые называют преимущественными причинами заболеваний кожи инфекционные процессы в ЖКТ: вирусные гепатиты, *Helicobacter pylori*, лямблиоз и паразитарные поражения [10, 11, 12]. Исследования последних лет показывают наличие поражений гепатобилиарной системы (ГБС) у больных различными хроническими дерматозами [13, 14].

Патология печени – достаточно распространенная и занимающая существенное место в структуре заболеваемости населения всех стран. По данным ВОЗ, в мире свыше

2 млрд. людей страдают заболеванием печени, а их количество в 100 раз превышает распространенность инфекции вирусом иммунодефицита человека. Смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет выросла вдвое [15].

В частности, по данным эпидемиологических исследований, если приблизительное количество лиц, страдающих заболеваниями печени вирусной этиологии, определено, то распространенность заболеваний печени, предопределенных метаболическими нарушениями, гепатотоксичностью остается неуточненной [15].

Длительная гипергликемия, инсулинорезистентность, нарушения процессов желчевыведения содействуют развитию функционального состояния печени в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [16]. НАСГ характеризуется как полиэтиологический, воспалительный, дисметаболический процесс поражения печени неалкогольной природы, которая сопровождается жировой инфильтрацией печени и часто диагностируется у больных псориазом, красным плоским лишаем, экземой, себорейным дерматитом [7, 17]. Рост заболеваемости НАСГ в последнее время обусловлен увеличе-

АНТРАЛЬ

Здоровье печени в твоих руках!



- ✓ Восстанавливает клетки и функции печени
- ✓ Обладает противовоспалительным и обезболивающим действием
- ✓ Нормализует обмен веществ
- ✓ Защищает печень от воздействия токсинов
- ✓ Курс лечения 3-4 недели!

Показания к применению. Острые и хронические гепатиты различной этиологии (вирусные, алкогольные, медикаментозные, токсические). Жировая дистрофия и циррозы печени. Воспалительные заболевания желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы. При резекции желчного пузыря. Профилактика заболеваний печени вследствие вредного воздействия токсинов различной этиологии: алиментарные токсины, лекарственные средства, химиотерапия, лучевая терапия.

Способ применения и дозы. Принимать внутрь через 20-30 минут после еды по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 3-4 недель.

Побочные действия. Редко возможны диспепсические явления.

Противопоказания. Нарушение выделительной функции почек. Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Беременность и период лактации. Детский возраст до 4 лет.

Отпускается без рецепта врача.

Производитель: ОАО "Фармак", г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Представительство в РК: г. Алматы, ул. Толе-би 291 а Л, оф. 74, тел. +7 (727) 250 10 28

РК-ЛС-5-№015726 от 17.03.2010 г.

Разрешение на рекламу № 3037 от 23.05.2011 г.

Перед применением внимательно изучите инструкцию.

Спрашивайте в аптеках Вашего города.

нием количества больных, страдающих абдоминальным ожирением, сахарным диабетом I и II типов, метаболическим синдромом и другими заболеваниями обмена веществ [18, 19].

Таким образом, эффективная профилактика и лечение хронических заболеваний печени, а именно НАСГ, у больных хроническими дерматозами является одной из актуальных проблем современной дерматологии.

Клинические протоколы содержат рекомендации относительно биохимического обследования (определение в сыворотке крови уровней аланин – аминотрансферазы, аспартат-аминотрансферазы, билирубина, глюкозы, холестерина, триглицерида) и консультирования больных хроническими дерматозами у смежных специалистов в случае необходимости. Четких схем коррекции состояния ГБС у больных хроническими дерматозами на настоящее время не существует. В лечебной тактике таким больным рекомендовано применять гепатопротекторы на общих принципах [20].

Гепатопротекторы – это вещества, которые предопределяют избирательное влияние на печень других веществ, восстанавливают метаболизм печеночных клеток, повышают устойчивость клеток к негативным влияниям экзогенных или эндогенных факторов, стимулируют репаративные и регенерационные процессы в органе [21].

Учитывая обуславливающие факторы НАСГ, патогенетически обоснованным будет применение гепатопротекторов не только с репаративной целью, но и с возможностью влияния на метаболические нарушения и изменения соотношения систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), которые сопровождают воспалительный процесс в печени.

Таким направленным действием обладает вещество антраль – гепатопротектор. Это синтетический комплексный гепатопротектор, который совмещает металл (алю-

миний) и органические лиганды (N – 2,3 – диметил – фенилантрапиловую кислоту). Учитывая необходимость длительной коррекции состояния ГБС при хронических дерматозах, такая комбинация обеспечивает необходимый терапевтический эффект при отсутствии выраженного желчегонного действия, который дает возможность использовать препарат, содержащий активное вещество антраль у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом.

Уже доказано эффективное действие препарата, активным веществом которого является антраль, при хроническом токсическом, алкогольном и неалкогольном гепатитах, при хроническом панкреатите [21]. Предлагается применять препарат с целью коррекции состояния ГБС у больных, страдающих псориазом, экземой, красным плоским лишаем, демодекозом, очаговой алопецией, атопическим и себорейным дерматитом, крапивницей и в качестве гепатопротектора при системном лечении больных микозами, поздней кожной порфирией.

Вещество антраль относится к универсальным гепатопротекторам, которые имеют антиоксидантное, антитоксическое, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, анальгезирующее и ангиопротективное действие. Оно подавляет процессы ПОЛ, нейтрализует свободные радикалы в сыворотке крови и ткани, активирует эндогенную систему АОЗ. Кроме этого, вещество антраль повышает уровень гликогена в печени, синтез белка и фосфолипидов. Проницаемость мембран уменьшается, что в свою очередь уменьшает степень поражения ядерного компонента гепатоцита и клеток Купфера, улучшает репаративные процессы в печени и положительно влияет на ее функциональное состояние и метаболические процессы.

Активируя систему цитохрома P – 450, препарат, содержащий вещество антраль, нормализует процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования,

которые имеют значительные изменения также и у больных хроническими дерматозами.

С целью достижения лучшего терапевтического эффекта, клиницистами должна учитываться противовоспалительная, противоэкссудативная и анальгезирующая способность вещества антраль, благодаря стабилизирующему влиянию на мембраны лизосомальных ферментов, уменьшению миграции клеток в очаг воспаления, блокированию синтеза и активности медиаторов воспаления. Ангиопротективное действие препарата, содержащего вещество антраль, связано с возобновлением капиллярной гемоперфузии, улучшением микроциркуляции, которая также положительно влияет на разрешение воспалительного процесса в коже.

В патогенезе хронических дерматозов отводится значительная роль нарушениям иммунологического характера. Иммуномодулирующее действие препарата, активным веществом которого является антраль, путем стимуляции продукции эндогенного интерферона, повышения фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, увеличения количества Т-хелперов, уменьшения циркулирующих иммунных комплексов может оказывать влияние на нормализацию иммунного статуса больного.

Учитывая все вышесказанное, необходимо отметить, что вещество антраль обладает широким спектром фармакологической и терапевтической активности, необходимой для устранения негативного влияния патологии ГБС у больных хроническими дерматозами. По нашему мнению, использование препарата, содержащего вещество антраль, в структуре комплексной терапии больных псориазом, экземой, красным плоским лишаем, и других заболеваниях кожи, соединенных с патологией ГБС, является патогенетически обусловленным и будет иметь желаемый позитивный эффект.

Список литературы находится в редакции

Хронические воспалительные дерматозы ладонно-подошвенной локализации



Белоусова Т.А., Горячкина М.В.
Первый МГМУ им. И.И. Сеченова, г. Москва

В клинической дерматологической практике дерматозами ладонно-подошвенной локализации (ДЛПЛ) принято называть хронические воспалительные заболевания, излюбленной локализацией которых являются ладони и подошвы. Поражение данных областей кожи может быть вызвано многими причинами, в т.ч. и грибковой инфекцией. Из неинфекционных дерматозов поражение кожи ладоней и подошв вызывают экзема, псориаз, различные формы врожденных и приобретенных кератодермий. Врожденные кератодермии относятся к редким генодерматозам, проявляются в раннем детском возрасте и сочетаются с другими пороками развития кожи, внутренних органов, нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Дебют большинства ДЛПЛ, как правило, приходится на период между 30 и 40 годами, т.е. на самый активный работоспособный возраст. Среди пациентов доминируют женщины, которые в 3 раза чаще мужчин страдают этой патологией. Для ДЛПЛ характерны длительное хроническое течение с периодами обострений, выраженные или умеренные воспалительные изменения, сопровождающиеся зудом, жжением и болезненностью кожи. Особая торпидность течения ДЛПЛ во многом определяется постоянным раздражением и травматизацией кожи ладоней и подошв внешними средовыми воздействиями (частое мытье, использование косметических и моющих средств, ношение обуви) [1, 4].

Поражение наиболее «рабочих», постоянно функционально нагруженных зон кожного покрова, существенно ограничивает физические возможности пациентов. Обезображивающие косметические дефекты видимых участков кожи приносят больным глубокие психические страдания. В связи с переживаниями по поводу заболевания у больных, большинство из которых женщины, формируются выраженные эмоциональные расстройства, что вызывает дисгармонию межличностных и семейных взаимоотношений и лежит в основе заниженной самооценки. Больные испытывают большие затруднения в выполнении бытовых и профессиональных обязанностей, выборе профессии, трудоустройстве. Все это приводит к значительному снижению каче-

ства жизни. Социальная значимость ДЛПЛ определяется тем, что у 30% больных прогрессивное нарастание тяжести процесса, отсутствие эффекта от лечения вызывают временную или длительную потерю трудоспособности, которая негативно сказывается на профессиональной карьере, приводит к снижению социального статуса и ухудшению материального положения [2].

В структуре ДЛПЛ у взрослых преобладают различные формы экземы (дисгидротическая, тилотиическая), которые составляют более половины всех случаев. Экзема ладоней и подошв – хроническое рецидивирующее заболевание, имеющее множество причин и способствующих факторов. Аллергены являются причиной дерматоза у четверти пациентов. Немедленная воспали-

тельная реакция I типа по классификации П. Джилла и Р. Кумбса может возникнуть на латекс в резиновых перчатках или при контакте рук с пищевыми продуктами. Однако чаще формируется замедленная реакция IV типа. Среди причинных аллергенов часто выявляют никель, химические ингредиенты в косметических средствах и лекарственных препаратах, красители и материалы, из которых изготовлена обувь. Среди сопутствующих раздражающих факторов выделяют детергенты, щелочи, растворители, дезинфекторы, длительный контакт с водой, трение, холод, низкую влажность. Заболевание может быть реакцией на очаг грибковой или бактериальной инфекции.

Дисгидротическая экзема проявляется остро в виде развития на

фоне незначительной гиперемии пузырей размером с маленькую горошину, иногда более крупных и многокамерных, в области ладоней, подошв и боковых поверхностей пальцев (рис. 1). После вскрытия пузырей образуются мокнущие эрозии, постепенно ссыхающиеся в серозные корки, а при присоединении бактериальной инфекции – в гнойные. После перенесенного рецидива на коже ладоней и подошв сохраняется сухость, шелушение и трещины. Трещины могут быть глубокими и очень болезненными. Процесс носит упорный характер, сопровождается сильным зудом и жжением кожи. При переходе в хроническую стадию нарастает инфильтрация, лихенизация, гиперемия становится застойной, трещины – постоянными. На этом фоне при обострениях процесса вновь появляются пузыри, усиливается гиперемия, отек кожи и зуд.

Редкую разновидность хронической экземы представляет роговая экзема (*eczema tyloticum*) (рис. 2). При этой форме явления острого воспаления кожи в виде отека, пузырьковых высыпаний и зуда отсутствуют. На коже ладоней имеются ограниченные очаги гиперкератоза в центральной или краевых зонах ладоней и более или менее глубокие трещины. Жалобы больных сводятся к шероховатости и жесткости кожи ладоней и болезненности в области трещин. Особой разновидностью хронической экземы является экзема кончиков пальцев. Кожа кончиков пальцев имеет розово-красный цвет, сухая, шелушащаяся, потрескавшаяся. Везикулы не характерны. Зуд минимален и чаще вообще отсутствует. Типичны болезненность и чувство жжения кожи в зоне поражения. Процесс ограничивается дистальной фалангой одного или

нескольких пальцев. Предрасполагающим фактором может быть атопия, определенную роль могут играть раздражители (моющие средства, контакт с водой, трение), аллергены (клей, медикаменты, пищевые продукты, растения). Нередко отмечается у лиц определенных профессий: стоматологи, цветоводы, офисные работники, парикмахеры. Процесс имеет тенденцию к затяжному длительному течению. У ряда пациентов процесс, начинаясь на кончиках пальцев, медленно распространяется на все пальцы и ладонь и переходит в эксфолиативный кератолит. Для этого хронического дерматоза характерно распространенное симметрическое шелушение кожи ладоней. В начале зоны шелушения имеют небольшие размеры до 2–3 мм в диаметре и округлые очертания. Постепенно они увеличиваются в размерах за счет периферического роста, сливаются, образуя большие округлые участки. Центральная зона становится гиперемированной и болезненной [3].

Вторую позицию (приблизительно 20%) в этой группе занимают больные климактерической ладонно-подошвенной кератодермией (синдром Хакстхаусена). Дерматоз представляет собой приобретенную форму диффузной кератодермии. Заболевание поражает преимущественно женщин на 5-м десятилетии жизни. У мужчин заболевание наблюдается реже и в более позднем возрасте – между 50–60 годами. Развитию заболевания способствуют эстрогенная недостаточность, снижение функциональной активности щитовидной железы. Нередко у больных выявляются коморбидные дерматозу соматические заболевания: ожирение, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания, деформирующий артроз. Кожа ладоней и/



Рисунок 1. Дисгидротическая экзема



Рисунок 2. Роговая экзема



Рисунок 3. Псориаз ладоней

или подошв, начиная с центральной зоны, постепенно покрывается роговыми наслоениями, количество которых медленно нарастает как по объему, так и по площади. Роговые массы растрескиваются, появляется болезненность в области очагов, особенно при ходьбе, и слабый зуд. Гиперкератотические наслоения могут быть диффузными или очаговыми с усилением роговых наслоений по краю ладоней и подошв. Гиперкератоз особенно выражен в местах давления и трения. У некоторых больных могут быть очаги кератоза, в т.ч. с псориазiformным шелушением и на других участках кожи, в первую очередь на разгибательных поверхностях конечностей (локти, колени) [5].

У 10% больных поражение кожи ладоней и подошв обусловлено псориазом (рис. 3). Чаще этот дерматоз встречается в возрасте от 30 до 50 лет, но может проявиться и в более позднем периоде. Предрасполагающим фактором является постоянная травматизация кожи ладоней при занятии физическим трудом. Процесс представлен инфильтрованными бляшками с четкими границами фестончатых очертаний бордово-красного цвета, которые выступают над поверхностью окружающей кожи. Со временем бляшки за счет периферического роста сливаются в сплошной очаг, занимающий всю поверхность ладоней или подошв. Бляшки покрыты по всей поверхности толстыми прочно сидящими серебристо-белыми чешуйками, реже – желтовато-серыми корками, после отшелушивания которых обнажается ярко-красная поверхность бляшки. Нередко при постоянной травматизации поверхность высыпаний растрескивается с образованием болезненных глубоких кровоточащих трещин [6].

Несмотря на то что дерматозы, включенные в рассматриваемую группу, имеют свои индивидуальные этиопатогенетические механизмы развития, клинические симптомы их весьма схожи. Во многом это объясняется особенностью строения кожи ладоней и подошв. Известно, что кожа в зависимости от толщины эпидермиса разделяется на два типа:

толстую и тонкую. Кожа ладоней и подошв относится к толстой коже (толщина эпидермиса 5–8 мм), в то время как на участках тонкой кожи его толщина не превышает 1–2 мм. В толстой коже представлены все 5 слоев эпидермиса, при этом шиповатый слой в 3 раза толще, чем в тонкой коже. Толстая кожа отличается чрезвычайно развитым роговым слоем, состоящим из 15–20 слоев ороговевших клеток (в тонкой коже 3–4 ряда). В то же время толщина дермы небольшая, с хорошо выраженными сосочками, что увеличивает площадь базального слоя и возможность вступать в дифференцировку большое количество кератиноцитов. В связи с этим ДЛПЛ характеризуются не только воспалительной инфильтрацией дермы, но и существенными патологическими изменениями в эпидермисе. Нарушения процессов кератинизации характеризуются выраженными патологическими изменениями пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (акантоз, гиперкератоз, паракератоз). Клинически это проявляется интенсивным шелушением, очаговым или диффузным гиперкератозом, сухостью, поверхностными или глубокими трещинами [7].

Наружная терапия ДЛПЛ является ведущим компонентом терапевтического комплекса. Морфологические особенности кожи ладоней и подошв во многом определяют терапевтический эффект на тот или иной наружно применяемый препарат. Известно, что впитываемость наружных лекарственных средств зависит от строения (толщины) кожи. Сравнительные исследования выявили существенные различия всасывания одного и того же лекарственного препарата, наносимого на разные области кожи. Этот показатель в области предплечья оказался равным 1,0; на спине – 1,7; на волосистой части головы – 3,5; на коже лица – 13; на веках – 42; а на ладонях – только 0,83, на стопах – всего 0,14. Таким образом, даже патологически не измененная толстая кожа способна лишь в незначительном количестве всасывать наружно применяемые лекарства. При воспа-

лительных изменениях, нарушении десквамации, утолщении рогового слоя впитываемость лекарственных средств уменьшается в еще большей степени. Поэтому область ладоней и подошв относится к «трудным» для наружного лечения локализациям.

По частоте применения различных наружных средств, используемых в лечении ДЛПЛ, их можно ранжировать следующим образом: топические стероиды, кератолитики, смягчающие и увлажняющие средства (эмоленты), препараты дегтя и другие редуцирующие средства, топические ретиноиды, кальцитриол (синтетический аналог витамина Д3), гидроксиксантроны (дигидранол, цигнолин). Последние три группы в основном используются в лечении псориаза. Как показывает клиническая практика, топические стероиды в сочетании с кератолитиками и эмульгентами оказывают эффективное лечебное действие у 75% больных ДЛПЛ. Однако при выборе конкретного наружного стероида необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на их терапевтический эффект, прежде всего всасываемость стероида, которая в менее проницаемой толстой коже будет значительно ниже, чем в тонкой. Поэтому для получения эффекта в первом случае необходима большая длительность лечения и использование более сильного стероида, чем во втором. Проникновение стероида через фосфолипидные слои эпидермиса в дерму возрастает при этерификации молекулы стероида и липофильности основы препарата.

Важной фармакодинамической характеристикой топического стероида является концентрационный градиент – количество переносимого в кожу препарата за единицу времени. Оклюзия во много раз повышает абсорбцию препарата. Мазевые формы топических стероидов обладают наибольшей проникающей способностью. И, наконец, быстрота наступления эффекта и его длительность зависят от скорости связывания гормона с цитозольными рецепторами кератиноцитов и длительности существования связи стероида со специфическим ГКС-рецептором. Таким образом, выбор

конкретного топического стероида при ДППЛ должен определяться несколькими критериями. Стероид должен обладать значительной терапевтической потенцией (относиться к классу сильных стероидов), применяться в виде мази с использованием окклюзионных повязок. Это обеспечивает быстрое проникновение препарата через толстый и патологически измененный роговой слой и создание необходимой терапевтической концентрации в очаге хронического воспаления. Необходимо соблюдение суточного режима кратности применения конкретного стероида, что способствует активному накоплению и сохранению терапевтической концентрации препарата в патологически измененной коже в течение курса терапии. Правильная тактика применения стероида обеспечивает активное подавление воспаления и зуда, быстрое достижение клинического эффекта при минимальном риске развития побочных действий [8].

В лечении сквамозно-гиперкератотических состояний активно используются кератолитики, и прежде всего мази, содержащие салициловую кислоту в концентрации 2–10%. Салициловая кислота путем растворения межклеточного связывающего вещества эпидермоцитов способствует слущиванию омертвевших роговых клеток, активному отторжению чешуек и снятию корок. Обладая гигроскопичностью,

она притягивает воду из субэпидермальных слоев, оказывая увлажняющее и мацерирующее действие на эпидермис, что также значительно повышает его проницаемость для других лекарственных воздействий. Будучи сильной β -гидроксикислотой, способствует восстановлению естественной кислотной реакции кожи, препятствуя развитию бактериальной и микотической флоры, тем самым уменьшая риск развития нежелательных инфекционных осложнений. Использование комбинации топических стероидов с 2–10% салициловой кислотой в виде мази значительно увеличивает возможность активного проникновения стероида в кожу [9].

Базисными средствами наружной терапии при хронических сквамозно-гиперкератотических заболеваниях ладоней и подошв, сопровождающихся выраженной сухостью, шелушением, растрескиванием кожи, являются эмоленты (от франц. *molle* – мягкий). В современной дерматологической практике эмоленты признаны высокоэффективными средствами, незаменимыми при ведении пациентов с сухой, склонной к гиперкератозу и десквамации, кожей. Эти препараты обладают свойством увлажнять, смягчать, насыщать кожу жировыми компонентами, восстанавливать ее эстетический вид. Они уменьшают трансэпидермальную потерю воды и восполняют пласты межкорнеоцитарных липидов. Дей-

ствие эмолентов частично объясняется эффектом заполнения разрывов между отшелушивающимися кератиноцитами, но самое главное их терапевтическое действие заключается в увеличении содержания воды в роговом слое. Восстановление гидратации оказывает благоприятное действие не только на механические свойства рогового слоя, улучшая растяжимость и гибкость кожи, но и активно способствует нормализации процессов десквамации кожи. Увеличение концентрации свободных молекул воды в коже повышает активность протеолитических ферментов и ускоряет процесс разрушения корнеодесмосом, что приводит к более полному и равномерному отделению роговых чешуек с поверхности кожи. Применение эмолентов в составе комплексного дерматологического лечения способствует повышению активности проводимой терапии, сокращению продолжительности лечения, удлинению периодов ремиссии, улучшению прогноза заболевания в целом, а значит и повышению качества жизни пациента [10–12].

Таким образом, современный арсенал наружных терапевтических средств позволяет составить программу эффективного наружного лечения пациента с ДППЛ с учетом особенностей клинической картины заболевания, индивидуальных и возрастных особенностей кожи пациентов.

Список литературы

1. Разнатовский К.И. Роль социально-психологических и эмоционально-стрессовых факторов в развитии гемодинамических, микроциркуляторных и гормональных нарушений при дерматозах ладонно-подошвенной локализации: Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб, 1997. 22 с.
2. Белоусова Т.А. Опыт применения Элокома С в терапии воспалительных дерматозов ладонно-подошвенной локализации // РМЖ. 2006. № 5. С. 357–360.
3. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 32–41.
4. Акимов. В.Г. Ладонно-подошвенные кератодермии наследственного и приобретенного характера // Consilium Medicum (прил. «Дерматология»). 2011. № 3. С. 6–10.
5. Альбанова В.И. Дерматозы климактерического периода. // Рос. журн. кож. и вен. бол. 2002. № 2. С. 38–42.
6. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д.. Дерматология по Фицпатрику; пер. с англ.; 2-е изд. 2007. С. 98–117.
7. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Функциональная морфология и общая патология кожи. – Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1997. 269 с.
8. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. – М.: Бином, 1999. С. 55–63.
9. Круглова Л.С. Современные возможности наружной терапии псориаза.
10. Loden M. The clinical benefit of moisturizers // JEADV. 2005. Vol. 19. P. 672–688.
11. Marks R. Actions and effects of emollients // Sophisticated Emollients. – Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2002. P. 12–23.
12. Trapp M. Is there room for improvement in the emollients for adjuvant therapy? // JEADV. 2007. Vol. 21 (2). P. 14–18.

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 8/2013
www.rmj.ru – Независимое издание для практикующих врачей

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Совершенство-2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практико-ориентированную направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.

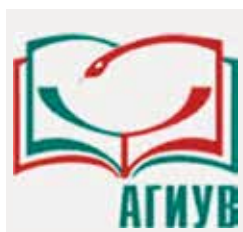


ИЗДАНИЯ 2014 ГОДА:

- АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
- ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)
- УРОЛОГИЯ (2 журнала/год)
- ДЕРМАТОЛОГИЯ. ВЕНЕРОЛОГИЯ (1 журнал/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве охраны информации РК. Сертификат от №12065-Ж.
1. Подписка на сайте www.chil.kz

Современные возможности наружного лечения проблемы инфицированных дерматозов



Аскарова Г.К., Сайлыбай И.Ж.

Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, г. Алматы
Казалинская районная больница, г. Казалинск

Актуальность проблемы терапии хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, в том числе грибковой и бактериальной, состоит в том, что в 90% случаев аллергодерматозов, в том числе атопического дерматита – наблюдается инфицирование пораженных участков *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), и более 77% инфицированность – *Candida albicans*, что значительно снижает терапевтический эффект стероидов. Экзематозное поражение, в частности в области экссудации и экскориации представляет собой благоприятную среду для размножения *Staphylococcus aureus*, и таким образом запускается «порочный круг»: *S. aureus* снижает эффективность стероидов посредством продуцируемого стафилококкового токсина, стероиды подавляют защитные и репаративные процессы, способствуя размножению *S. aureus* [1–4].

При осложнении хронических дерматозов, в том числе аллергодерматозов вторичной инфекцией, чаще бактериальной и грибковой, целесообразно применять комбинированные препараты, содержащие не только ГКС, но и противобактериальный и противогрибковый компонент. Это позволяет воздействовать не только на возбудителя инфекции, но и контролировать аллергическое воспаление в коже. Такой подход к терапии отражен во всех стандартах терапии дерматозов, осложненных вторичной инфекцией: комбинация сильных и безопасных кортикостероидного + антигрибкового и антибактериального препаратов.

Данным требованиям в полном объеме соответствует ком-

бинированный препарат «Кандидерм», компоненты которого проявляют себя за счет эффективности тройного действия: противовоспалительного, антибактериального и противогрибкового.

В частности, нефторированный стероид беклометазон дипропионат позволяет воздействовать на основное заболевание, при этом оказывая антибактериальное воздействие посредством антибиотика широкого спектра действия гентамицина сульфата и, антимикотическое, посредством противогрибкового препарата клотримазола – на вторичную инфекцию, разрывая таким образом порочный круг, лежащий в основе заболевания [4–6].

Кандидерм крем, обладает

тройным действием: противомикробным – за счет 0,1% гентамицина сульфата; противовоспалительным – 0,025% беклометазона дипропионат и противогрибковым – 1% клотримазола.

Гентамицина сульфат действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, которые наиболее часто вовлечены в инфекционные дерматиты: золотистый стафилококк и пиогенный стрептококк.

Нефторированный топический кортикостероид – беклометазона дипропионат – топический стероид для лечения осложненных повреждений кожи.

Клотримазол обладает активностью против размножающихся и растущих микроорганизмов.

Особенностью Кандидерма является низкая системная адсорбция гормонального компонента – беклометазона дипропионата по сравнению со фторированным глюкокортико-стероидом – бетаметазоном валератом.

Безопасность препарата доказана многочисленными зарубежными исследованиями, в которых почти у 100% больных сохранялся нормальный уровень кортизола в крови при лечении препаратом, где присутствовал гормональный компонент – беклометазона дипропионат по сравнению с количеством больных, пролеченных препаратом, в составе которого имелся фторированный бетаметазон [7-9].

Таким образом, Кандидерм обладает высокой эффективностью, высокой безопасностью и хорошей переносимостью. Преимуществом его является то, что его можно использовать для терапии высыпаний локализованных на любых участках тела, в том числе на лице, шее и на тонких участках кожи.

В своей практической деятельности врачи дерматологи встречаются с тем, что большинство дерматозов, в том числе аллергодерматозов, могут часто осложняться одной инфекцией, к примеру – грибковой. Чаще всего это экземы, ограниченный нейродермит, атопический дерматит и др. Кроме того, существует также большая группа грибковых поражений с острыми, воспалительными, экзематозными проявлениями: это дерматофитии, эпидермофития стоп, микотическая экзема, дерматозы различных частей тела.

Большим подспорьем в практической деятельности врачей дерматологов является появление на рынке фармпрепаратов крема «Кандид Б», комбинированный препарат, содержащий клотримазол, нефторированный беклометазон. Несомненным плюсом этого препарата является то, что его можно применять

не только у взрослых, но и у детей, и, что немаловажно, на любом участке кожи. Кроме того, он показан для лечения грибковых поражений, сопровождающихся экзематизацией.

Особенность препарата заключается в его компонентах: нефторированный гормональный компонент – беклометазон (0,025%), оказывающий противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие, и противогрибковый компонент клотримазол (1%), из группы имидазола, к которому чувствительны не только дерматофиты, но и трудно поддающиеся лечению дрожжевые грибы, плесневые грибы, а также возбудители разноцветного лишая и эризмозы. Таким образом, высокая эффективность препарата обеспечивается за счет мощного противогрибкового действия, а также за счет быстрого купирования воспаления, зуда, боли.

Безопасность препарата обеспечивается за счет присутствия в составе препарата нефторированного гормонального компонента, аналогичными комбинированными препаратами, содержащие фторированные гормональные компоненты, часто вызывают различные побочные эффекты.

Целью нашего исследования явилось изучение терапевтической эффективности крема «Кандидерм» («Glenmark Pharmaceuticals Ltd»).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 38 больных в возрасте от 23 до 59 лет (20 мужчин и 18 женщин) с клинически установленным и микологически подтвержденным диагнозом: атопический дерматит, осложненный микозом стоп + бактериальная инфекция – 8 больных; микотическая экзема – 13 больных; микоз стоп и онихомикоз – 17

больных, осложненных бактериальной инфекцией. Лечение проводили следующим образом: на пораженные очаги кожи крем наносили тонким слоем 2 раза в день – утром и вечером. Продолжительность лечения составляла от 10 дней до 4 недель в зависимости от распространенности патологического кожного процесса. Одновременно с этим всем пациентам назначали антигистаминные, гипосенсибилизирующие препараты в течение 7-10 дней.

Результаты

Через неделю клиническое выздоровление было зарегистрировано у 28% больных, значительное улучшение – у 52%, улучшение – у 20%. Через 2 недели – у 52%, 46% и 2% соответственно. Через 3 недели выздоровление наблюдалось у 96% больных, а у 4 % – значительное улучшение. Через 4 недели у всех наблюдаемых пациентов отмечалось полное клиническое и микологическое выздоровление. Таким образом, данный крем является эффективным и оптимальным для лечения больных с микотической сенсibilизацией, осложненных вторичной бактериальной инфекцией.

Учитывая вышесказанное, следует отметить высокую эффективность и целесообразность применения в терапии дерматозов, осложненных, смешанной инфекцией – грибковой и бактериальной инфекцией, а также в отношении самих грибковых заболеваний (микозы стоп, осложненные экзематизацией и бактериальной инфекцией) комбинированных препаратов, оказывающих воздействие не только на основное заболевание, но и на остальные компоненты заболевания – грибковый, бактериальный и др. Этим требованиям вполне соответствуют препарат Кандидерм.

Список литературы находится в редакции

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **Кандидерм**

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской
и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№ 833 от 20 сентября 2013 г.

Торговое название:
Кандидерм

**Международное непатен-
тованное название:**
Нет.

Лекарственная форма:
Крем, 15 г.

Состав:
100 г крема содержат
активные вещества: клотримазол
- 1 г, беклометазона дипропионат -
0,025 г,
гентамицина сульфат
(эквивалентно гентамицину) – 0,1 г
вспомогательные вещества:
пропиленгликоль, цетомacro-
гол эмульгированный, вазелин
белый, парафин жидкий, спирт
бензиловый, метилгидроксibenзо-
ат, пропилигидроксibenзоат, гидрок-
ситолуол бутилированный, натрия
дигидрофосфат, натрия фосфат,
вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа

Глюкокортикостероиды для мест-
ного лечения заболеваний кожи.
Кортикостероиды сильные в комби-
нации с другими препаратами.

Код АТХ
D07XC

Фармакологические свой- ства

Фармакокинетика

Клотримазол – Системная абсорб-
ция клотримазола при местном
применении очень низкая, состав-
ляет менее 0.5%. Распределяется в
роговом слое кожи. Концентрация



клотримазола в эпидермальном
слое кожи превышает минимальные
ингибирующие концентрации по-
чти для всех патогенных грибов.
Самый высокий уровень концен-
трации в роговом слое составляет
от 50 до 100 мкг/мл и самый низкий
уровень в базальном слое – 1.53-
3 мкг/мл. Метаболизируется до
2-х основных метаболитов и 3-х
неактивных метаболитов. В осно-
вном выводится вместе с фекалия-
ми и желчью, почечная экскреция
составляет от 0.05% до 0.5%. Период
полувыведения составляет от 3.5 до
5 часов.

Беклометазон – Степень чрескож-
ного поглощения местных корти-
костероидов определяется многими
факторами, включая кожную поверх-
ность, целостность эпидермального
барьера, а также использова-
ние окклюзионных повязок.
Кортикостероиды могут проникать
через нормальную неповрежден-
ную кожу. Воспаление и/или дру-
гие болезненные процессы в коже
могут увеличить степень чрескож-
ного поглощения. Окклюзионные
повязки значительно увеличивают
всасывание местных кортикостеро-
идов. После всасывания через кожу
фармакокинетические пути такие
же, как и при системном введении
кортикостероидов.

Беклометазон метаболизирует-
ся в печени и выводится почками.
Точные данные количественной
оценки поглощения Беклометазона
не известны.

Гентамицин – Местное приме-
нение 0.1% гентамицина не приводит
к обнаруживаемым концентрациям
препарата в сыворотке крови или
в моче. При высокой concentra-
ции 5% гентамицина, поглощение

через кожу может достигать 5%,
данные о системной токсичности
не сообщались. Гентамицин быстро
всасывается через большую ожо-
говую поверхность, поврежденную
кожу. Проникший препарат почти
полностью выводится в неизменен-
ном виде почками (70% до 100%) и
минимально с желчью.

Фармакодинамика

Кандидерм – противовоспалитель-
ное, противоаллергическое, анти-
бактериальное, противогрибковое
средство. Антимикотический эффект
клотримазола (производное имида-
зола) связан с нарушением синтеза
эргостерина, входящего в состав
клеточной мембраны грибов, что из-
меняет проницаемость мембраны и
вызывает последующий лизис клетки.
В фунгицидных концентрациях взаи-
модействует с митохондриальными и
пероксидазными ферментами, в ре-
зультате чего происходит увеличение
концентрации перекиси водорода до
токсического уровня, что также спо-
собствует разрушению грибковых
клеток. Проявляет фунгицидную и
фунгистатическую активность в от-
ношении дерматомицетов (*Trichophyton
rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*,
Epidermophyton floccosum,
Microsporum canis), дрожжеподобных
и плесневых грибов (*Candida
spp.*, включая *Candida albicans*;
Torulopsis glabrata, рода *Rhodotorula*,
Pityrosporum orbiculare). Активен в
отношении возбудителя разноцвет-
ного лишая – *Pityrosporum orbiculare*
(*Malassezia furfur*). Эффективен в
отношении грамположительных
бактерий – возбудителя эритразмы
Corynebacterium minutissimum, а так-
же *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus
spp.*, грамотрицательных бактерий
– *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*.

Беклометазон является галогенированным кортикостероидом. Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие. Беклометазон тормозит накопление лейкоцитов, высвобождение лизосомальных ферментов и медиаторов воспаления, угнетает фагоцитоз, уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость, препятствует образованию воспалительного отека.

Гентамицин – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, оказывает бактерицидное действие в отношении почти всех грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* и грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*.

Показания к применению:

дерматозы, осложненные вторичной инфекцией

эпидермофитии стоп, дерматомикозы (в т.ч. с локализацией в паховой области), вызванные чувствительными к препарату возбудителями.

Способ применения и дозы

Наружно. Крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером). Продолжительность курса лечения зависит от размера локализации поражения, чувствительности больного.

У детей не применяется длительно и на больших участках и под окклюзионные повязки, по назначению врача.

Побочные действия:

- чувство жжения, эритема, экссудация, нарушение пигментации (гипопигментация), зуд.

Побочные реакции, обусловленные местным применением беклометазона:

- сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, угри, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, развитие вторичной резистентной флоры, атрофия кожи, стрии, потница.

Побочные реакции, обусловленные клотримазолом: эритема, появле-

ние пузырей, шелушение, локальный отек, крапивница, общее раздражение кожи.

Побочные реакции, обусловленные гентамицином: гиперемия, зуд (обычно не требуют прекращения лечения). *Побочные реакции у детей:* угнетение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, синдром Кушинга, задержка речи, повышение внутричерепного давления

Противопоказания:

- гиперчувствительность к компонентам препарата, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, открытые раны, детский возраст до 2 лет. *С осторожностью: беременность I триместр, детский возраст.*

Лекарственные взаимодействия

Не установлены.

Особые указания

Кандидерм не предназначен для применения в офтальмологии. Не наносить на кожу в области глаз. Продолжительное местное использование антибиотиков иногда может приводить к росту резистентной микрофлоры. В этом случае, а также при развитии раздражения, сенсibilизации или суперинфекции на фоне лечения следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Наблюдались перекрестные аллергические реакции с аминогликозидными антибиотиками. Любые побочные эффекты, встречающиеся при применении системных глюкокортикостероидов, включая угнетение функции коры надпочечников, могут отмечаться и при местном применении глюкокортикостероидов, в особенности у младенцев и детей. Системная абсорбция глюкокортикостероидов или гентамицина при местном применении будет выше, если лечение будет проводиться на больших поверхностях тела или при использовании окклюзионных повязок. Необходимо избегать нанесения гентамицина на открытые раны или повреждения кожи.

При длительном использовании препарата его отмену рекомендуется проводить постепенно. *Использование в педиатрии:* У детей возможно более частое возникновение признаков угнетения гипоталамо-гипофизарно-адре-

нальной системы и появление внешних кортикостероидных эффектов под влиянием местных кортикостероидов, чем у взрослых пациентов, что связано с большей абсорбцией из-за большего соотношения площади поверхности кожи к массе тела. Не применяется под окклюзионные повязки. *Беременность и период лактации:* Безопасность применения местных глюкокортикостероидов у беременных не доказана. Назначение этой группы препаратов во время беременности оправдано только в том случае, если потенциальная польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Во время беременности препараты этой группы не следует применять в больших дозах или длительно.

Неизвестно, может ли местное применение кортикостероидов через системную абсорбцию привести к появлению их в молоке матери. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене препарата следует принимать с учетом необходимости применения препарата у матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не установлены.

Передозировка:

Симптомы: гиперкортицизм (увеличение массы тела, образование отеков, гипертензия, глюкозурия, гипокалиемия).

Лечение: симптоматическое лечение. При необходимости проводят коррекцию электролитного баланса. В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена кортикостероидов. При избыточном росте резистентных микроорганизмов, рекомендуется прекратить лечение Кандидермом и назначать необходимую терапию.

Представительство компании GLENMARK Pharmaceuticals LTD в РК

г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 7, БЦ «Нурлы-Тау», блок 4А, 4-этаж, оф. 7;
+7 727 311 04 41; +7 777 078 33 94;
GLENMARK Pharmaceuticals LTD в РК;
4th floor of Nurly Tau Bus. Center (Block 4A) at: 7 Al-Farabi St., Apt 7, Almaty, Kazakhstan;
www.glenmarkpharma.com,
www.glenmark-pharma.ru

Акне у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией



МГМСУ
Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова

Голоусенко И.Ю., Перламутров Ю.Н.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Акне является самым распространенным заболеванием сальных желез. Манифестация наблюдается обычно в подростковом возрасте, этим расстройством страдает примерно 80% населения. Поражаются представители всех рас и обоих полов. Физиологическое акне длится в течение 4–5 лет, но течение других вариантов заболевания может продолжаться до 10–12 лет, а иногда 40–50 лет [1, 2].

Несмотря на отсутствие статистических данных, дерматологи, гинекологи и эндокринологи отмечают рост обращаемости женщин старше 20 лет с проблемной кожей (угрями, себореей, гипертрихозом и гирсутизмом). То есть проблема акне взрослых (acne adultorum) становится такой же актуальной, как подростковые акне, причем причиной такого явления в большинстве случаев служит гиперандрогения [3, 4].

Цель работы – изучение клинико-лабораторных признаков надпочечниковой гиперандрогении (НГА) у женщин с акне.

Материал и методы

Обследованы 303 женщины в возрасте от 20 до 40 лет, страдающие акне. Клинические методы обследования включали сбор анамнеза, тестирование для определения качества жизни, дерматологический, гинекологический осмотры с оценкой оволосения по шкале Ферри-мана-Галлвея, антропометрическое обследование, общеклиническое обследование.

Лабораторные методы обследования включали: исследование уровня гормонов в крови имму-

ноферментным методом; определение стероидного профиля мочи методом быстрой газовой хроматографии; оценку метаболического статуса больных с помощью теста толерантности к глюкозе; определение содержания холестерина и триглицеридов в крови ферментативным колориметрическим тестом; биохимическое исследование крови.

Также всем пациенткам проводилось инструментальное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, себуметрия с помощью себуметра sM (810) (Германия).

Результаты

При исследовании содержания гормонов в крови и оценке стероидного профиля мочи была выявлена НГА у 31 женщины с различной степенью тяжести акне. Возраст пациенток колебался от 20 до 30 лет. Большинство из них – 28 (90,32%) находились в возрасте от 20 до 25 лет (медиана возраста составила 19,2 года).

Перед началом лечения у пациенток собрали подробный анамнез заболевания. При этом было выявлено раннее начало акне и признаков гирсутизма – средний возраст

первых клинических проявлений составил $10,5 \pm 1,2$ года. Однако средний возраст наступления менархе в этой группе составил $12,8 \pm 1,8$ года.

Обострение возникало под воздействием различных факторов: менструация – у 5 (16,12%), смена климата – у 4 (12,91%), пищевые продукты и алкогольные напитки – у 2 (6,45%), стресс – у 19 (61,29%), лекарственные и косметические средства – у 1 (3,23%).

Учитывая раннее начало акне и относительно молодой возраст пациенток, в этой группе не было женщин с длительностью заболевания менее 5 лет. Продолжительность заболевания варьировала от 6 до 11 лет и в среднем составила $8,97 \pm 1,1$ года. Причем у большей части пациенток длительность акне составляла от 7 до 10 лет.

При сборе анамнеза выявлено, что пациентки неоднократно получали стандартное лечение в амбулаторных условиях: наружные ретиноиды, азелаиновая кислота, системные и наружные антибиотики, гель бензоилпероксида и др. При этом адапален гель или крем получали 27 (87,10%) человек, системные антибиотики – 31 (100%), наружные

антибиотики – 5 (16,13%), азелаиновую кислоту – 13 (41,94%), бензоил пероксида гель – 31 (100%), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 7 (22,58%), другие препараты – 24 (77,42%).

Гормональное обследование проведено только у 11 женщин, при этом не было выявлено достоверных признаков НГА.

Среди обследованных женщин 22,58% использовали КОК, содержащий ципротеронацетат, при этом пациентки отметили отсутствие выраженного эффекта.

При подробном сборе семейного анамнеза наличие акне у родителей отмечалось у 100% больных этой группы, а у матерей 17 (54,84%) женщин имелся гирсутизм, что свидетельствовало о явной генетической предрасположенности к возникновению акне у пациенток с НГА.

Наличие акне у отца отметили 11 (35,48%) женщин, у матери – 15 (48,39%), акне у обоих родителей – 5 (16,13%). При этом необходимо подчеркнуть, что среди матерей наблюдавшихся пациенток осложненное течение беременности и родов отмечалось у 16 (51,61%) женщин, возраст матерей старше 30 лет при рождении девочек констатирован у 10 (32,26%) женщин, а гирсутизм у матери или ближайших родственников – у 23 (74,19%).

При обследовании у гинеколога гормонпродуцирующих опухолей, гинекологических заболеваний выявлено не было. Половое развитие пациенток не отличалось от нормальных показателей. Из 31 женщины у 3 были роды в анамнезе, у 11 имелось бесплодие.

Менструальный цикл был регулярным у 31 (100%) больной с НГА, из них для 8 (25,81%) были характерны такие проявления менстру-

альной функции, как удлиненные циклы – от 32 до 35 дней. Средняя продолжительность менструального цикла в этой группе составила $31,2 \pm 4,1$ дня, менструального кровотечения – $4,2 \pm 1,5$ дня.

Клиническая характеристика

При оценке воспалительных и невоспалительных элементов сыпи были отмечены особенности локализации высыпаний. Необходимо подчеркнуть, что комедональная форма акне регистрировалась у 14 (45,16%) и при этом высыпания были чрезвычайно распространенными. У большинства женщин с НГА преобладали закрытые комедоны, которые локализовались на коже лица и туловища. У 9 (29,03%) женщин элементы сыпи располагались только на коже лица, а сочетанное расположение (кожа лица и туловища) регистрировалось у 22 (70,97%) человек.

Исходные значения дерматологического индекса акне (ДИА), которые были оценены до лечения у всех женщин с акне и НГА, колебались от 3 до 9 (средний $4,78 \pm 1,24$). При этом у 19 (61,29%) больных ДИА был менее 5 (легкая степень тяжести), у 12 (38,71%) – индекс колебался от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Тяжелой степени акне в этой группе зарегистрировано не было.

Средние значения ДИА при акне легкой степени тяжести у женщин с НГА составили $4,74 \pm 1,26$ балла, при средней степени – $6,85 \pm 2,18$ балла.

Многофакторный анализ зависимости возраста, наследственности с величиной ДИА показал отсутствие такой связи.

При гинекологическом обследовании у пациенток с акне определяли гирсутное число. Чаще всего

пигментированные волосы у женщин этой группы имелись в нижней трети лица и над верхней губой, на стеральной линии груди, вокруг околососковых ареол, по белой линии живота, в паху с переходом на ноги, на спине и разгибательной поверхности верхних конечностей. Гирсутное число в этой группе колебалось от 15 до 28 баллов по шкале Ферримана-Галлвея, медиана $19,68 \pm 1,51$ (III степень гирсутизма).

При осмотре молочных желез в большинстве случаев – у 25 (80,65%) – они имели коническую форму, небольшие размеры и слабосформированный сосок. У 6 (19,35%) пациенток молочная железа имела округлую форму, отмечалось набухание околососкового кружка, увеличение его диаметра и слабовыраженная пигментация.

Антропометрические измерения оценивали в соответствии с возрастом больных женщин в сравнении с группой здоровых соответствующего возраста (табл. 1).

Индекс массы тела варьировал от 17,38 до 29,63 кг/м² (в среднем $25,1 \pm 8,07$ кг/м²) и достоверно отличался от такового у здоровых обследованных соответствующего возраста ($19,04 \pm 1,23$ кг/м²). Было констатировано увеличение объема талии, отношения объема талии к объему бедер и висцеральной жировой ткани. Хотя не было повышения индекса массы тела, но имелись признаки начального ожирения по андроидному типу.

Результаты лабораторного обследования

При исследовании гормонального фона было установлено достоверное повышение уровня лютеинизирующего гормона – до $7,22 \pm 1,51$ мМЕ/мл, что определило величину гонадотропного индек-

Таблица 1. Показатели антропометрического обследования у женщин с акне и НГА

Показатель	Больные (n = 31)	Здоровые (n = 36)
Индекс массы тела, кг/м ²	$25,12 \pm 8,07$	$19,04 \pm 1,23$
Объем талии, см	$71,28 \pm 1,58^*$	$62,31 \pm 2,12$
Объем талии/ объем бедер	$0,83 \pm 0,01^*$	$0,69 \pm 0,02$
Висцеральная жировая ткань, л	$3,57 \pm 0,09^*$	$1,49 \pm 0,13$
% жира в организме	$30,69 \pm 7,65$	$26,01 \pm 0,47$

* Достоверные различия по сравнению с группой здоровых (p < 0,05).

Таблица 2. Гормональный статус женщин с акне и НГА

Гормоны	Здоровые (n = 100)	Больные (n = 31)
ФСГ, мМЕ/мл	4,66 ± 0,88	5,01 ± 0,45
ЛГ, мМЕ/мл	3,91 ± 0,33	7,22 ± 1,51*
Эстрадиол, пмоль/л	185,03 ± 25,56	144,18 ± 8,41*
Тестостерон, нмоль/л	1,21 ± 0,11	4,72 ± 0,21*
Дегидроэпиандростерона сульфат, ммоль/л	2,97 ± 0,21	4,94 ± 0,63*
Кортизол, нмоль/л	396,51 ± 35,28	389,64 ± 32,35
Стероидсвязывающий глобулин, нмоль/л	66,05 ± 6,64	65,06 ± 6,21
Пролактин, МЕ/мл	237,12 ± 18,53	360,53 ± 25,68
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	1,21 ± 0,15	4,83 ± 0,001**
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	276 ± 4,38	289,38 ± 7,39
Иммунорегуляторный индекс	7,93 ± 1,21	7,38 ± 1,39
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,33 ± 0,21	1,25 ± 0,12
Трийодтиронин, нмоль/л	1,42 ± 0,31	1,59 ± 0,14
Тироксин, нмоль/л	111,45 ± 4,53	112,49 ± 6,46

Примечание. Различия достоверны по отношению к группе здоровых: *p < 0,05; ** p < 0,001.

Таблица 3. Показатели стероидного профиля мочи у женщин с акне и НГА

Показатель	Интервал нормальных значений	Больные с НГА
Сумма 17-КС, мкмоль/сут.	9,9—30,6	54,01 ± 9,43
Дискриминанта ван де Калсейде	< 3,0	3,7 ± 0,73
Андростерон/этиохоланолон (активность 5α-редуктазы)	0,5—2,5	1,12 ± 0,8

са – 1,44±0,30. Характерным для этой группы являлось достоверное снижение содержания эстрадиола до 144,18±8,41 пмоль/л и повышение содержания общего тестостерона до 4,72±0,21 нмоль/л, дегидроэпиандростерона сульфата до 4,94±0,63 ммоль/л и высокодостоверное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона – до 4,83±0,01 нмоль/л (p < 0,001) (табл. 2).

Для уточнения наличия НГА определяли стероидный профиль мочи. У больных с НГА исследование стероидного профиля мочи выявило повышение уровня андростерона до 19,43±2,11 мкмоль/сут., этиохоланолон до 17,4±2,15 мкмоль/сут., дегидроэпиандростерона до 4,1±0,58 мкмоль/сут., 11-кетостерона до 2,87±0,02 мкмоль/сут., 11-кетотрихостерона до 2,93±0,04 мкмоль/сут., суммы 17-кетостероидов 54,01±9,43 мкмоль/сут., что отражало повышенную секрецию гормонов надпочечников (табл. 3).

Зафиксированные отклонения в гормональном статусе и стероидном профиле мочи позволили подтвердить НГА у 31 женщины.

Всем пациенткам с акне и НГА проводилось биохимическое исследование крови. при этом не было выявлено отклонений в функции печени и белковом обмене. При исследовании липидного профиля было установлено, что НГА сопровождается понижением показателей общего холестерина до 3,11±0,02 ммоль/л (p < 0,05), липопротеидов низкой плотности до 1,02±0,01 ммоль/л (p < 0,05), липопротеидов очень низкой плотности до 0,24±0,003 ммоль/л (p < 0,05) и триглицеридов до 1,05±0,02 ммоль/л (p < 0,05) и относительным повышением уровня липопротеидов высокой плотности. Достоверных различий в уровне инсулина и глюкозы отмечено не было, но снижение индекса НОМА-IR было достоверным (p < 0,05) (табл. 4).

Результаты инструментального обследования

При УЗИ органов малого таза у женщин с акне и НГА не было выявлено никаких органических отклонений, размеры матки и яичников соответствовали показателям у здоровых женщин. При УЗИ надпочечников отмечалось их равномерное увеличение. Опухолевых образований обнаружено не было.

Продукция кожного сала была достоверно увеличена во всех точках измерения равномерно и превышала показатели у здоровых женщин от 30 до 50% (см. рисунок).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить специфические клинико-лабораторные показатели у женщин с акне и НГА. В их число входят:

- раннее начало проявлений акне и признаков гирсутизма до наступления менархе;
- связь обострений со стрессом;

Таблица 4. Биохимические показатели крови у женщин с акне и НГА

Гормоны	Здоровые (n = 100)	Больные (n = 31)
Общий белок, г/л	75,52 ± 8,51	72,14 ± 8,24
Альбумины, %	67,23 ± 5,14	75,47 ± 9,33
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	31,55 ± 6,01	25,47 ± 3,57
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33,14 ± 6,34	26,38 ± 4,68
Билирубин, мкмоль/л	10,50 ± 3,96	9,47 ± 2,01
Щелочная фосфатаза, Ед/л	320,00 ± 14,18	332,39 ± 19,03
Сывороточное железо, мкмоль/л	27,67 ± 8,86	24,53 ± 2,58
Холестерин, ммоль/л	4,32 ± 0,89	3,11 ± 0,02*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,59 ± 0,33	1,57 ± 0,21
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	1,87 ± 0,16	1,02 ± 0,01*
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,63 ± 0,11	0,24 ± 0,003*
Триглицериды, ммоль/л	1,42 ± 0,03	1,05 ± 0,02*
Глюкоза, ммоль/л	4,51 ± 0,41	3,99 ± 0,34
Инсулин, мкЕД/мл	8,11 ± 1,12	6,36 ± 0,42
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	1,63 ± 0,02	1,13 ± 0,006*

* Различия достоверны по отношению к группе здоровых ($p < 0,05$).

- отсутствие эффективности от применения КОК;
- абсолютная наследственная предрасположенность;
- отсутствие нарушений менструальной функции и увеличение периода между менструациями;
- преобладание в клинической картине комедонов над воспалительными элементами;
- рост волос в андрогензависимых областях и III степень гирсутизма;
- ожирение по андроидному типу;
- повышенные значения концентрации лютеинизирующего гормона, дегидроэпиандростерона сульфата, 17-гидроксипрогестерона и свободного тестостерона и снижение уровня эстрадиола;
- отклонения в стероидном профиле мочи с повышением содержания андростерона, этиохоланолон, дегидроэпиандростерона, 17-кето-11-оксистероидов со значительным повышением суммы 17-кетостероидов, а также повышением дискриминанты ван де Калсеиде;
- метаболические отклонения, характеризующиеся снижением

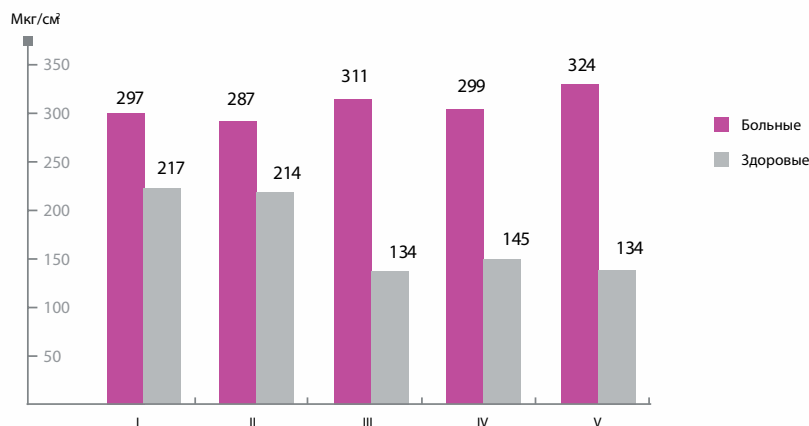


Рисунок. Результаты себуметрии у женщин с акне и НГА. I — кожа лба справа, II — кожа лба слева, III — кожа правой щеки, IV — кожа левой щеки, V — кожа подбородка

ем уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и повышением содержания липопротеидов высокой плотности;

- отсутствие увеличения матки и яичников и увеличение надпочечников;
- выраженная и равномерная себорея.

Заключение

Отсутствие терапевтического эффекта как от местной, так и от общей терапии оральными контрацептивами у части женщин с акне

в возрасте 20-30 лет сигнализирует о неправильном этиотропном и патогенетическом лечении. Обследование значительной группы больных (303) выявило НГА у 31 (10%) женщины, что является показанием к назначению небольших доз кортикостероидов, а не эстрогенгестагенсодержащих препаратов. Такой подход позволит своевременно назначить адекватную терапию и избежать косметических дефектов и психосоциальных осложнений у данной категории больных.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Вестник дерматологии и венерологии», 2012; 4: 35-40

Рациональные подходы к выбору местного антимикотического средства



Михайлец Н.В.¹, Святенко Т.В.²

¹ Днепропетровская клиническая городская больница № 17

² Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Одной из актуальных проблем в современной дерматологии остаются диагностика и лечение микотической инфекции. Известно, что на планете существует около 200 видов патогенных для человека грибов [20]. В структуре общей кожной патологии грибковые болезни кожи занимают второе место, уступая только пиодермиям [1]. По данным ВОЗ, у трети населения планеты есть микозы, чаще стоп, в том числе онихомикозы, и количество этих поражений постоянно увеличивается. В патогенезе микозов важную роль играют такие факторы: возраст, пол, нарушение углеводного обмена, частое использование антибиотиков, цитостатиков, гормонов, снижение иммунологической реактивности организма, местные факторы. Ухудшение экологической ситуации, материальных и социальных условий для большинства населения привело к учащению случаев так называемых фоновых заболеваний. Особенности существования грибов в природе и клинического течения вызываемых ими заболеваний обуславливают многообразие путей их распространения среди населения. Человек, страдающий микозом, представляет собой очаг инфекции, передача которой зависит от интенсивности его контактов с внешней средой, окружающими людьми.

Причинами распространения микозов в Украине принято считать влияние многочисленных техногенных, экологических и социальных факторов, влияющих на здоровье граждан Украины, снижающих физиологическую защитную функцию кожи и нарушающих резистентность организма к микотической инфекции. Грибковыми заболеваниями гладкой кожи страдают 15-25% населения земного шара [6, 7]. Существенный вклад в изучение современной эпидемиологии микозов внесло международное исследование «Ахиллес-проект» (1997-1998). В ходе этого проекта в Украине было обследовано 92 492 человека. 31% обследованных страдали микозом стоп [16], 52% – дерматомикозами, из них 47% – онихомикозами, что значительно больше, чем в других регионах мира. По данным украинских ученых, в настоящее время наиболее распространенными микозами являются дерматофитии, обусловленные

прежде всего трихофитом красным (*Trichophyton rubrum*), который выделяется в 89-95% случаев, трихофитом интердигитальным (*Trichophyton interdigitale*) и эпидермофитом паховым (*Epidermophyton floccosum*). *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale* поражают эпидермис, ногти и волосы; *E. floccosum* – эпидермис и ногти, оставляя волосы интактными. В 2-5% случаев заболевание может быть обусловлено дрожжевыми и в 3-4% – плесневыми грибами [5]. Но чаще всего возбудителями микозов являются микст-инфекции [12].

В литературе традиционно различают руброфитию, эпидермофитию стоп и эпидермофитию паховую. К кератомикозам относится разноцветный (отрубевидный) лишай (возбудитель *Pityrosporum*), который относится и к обширной группе дрожжеподобных липофильных грибов рода *Malassezia*. Часто встречается микоз, обусловленный дрож-

жеподобными грибами *Candida*, – поверхностный кандидоз кожи.

Наиболее высокая частота микозов отмечается у лиц старше 60 лет – до 50% [8, 19]. Этому способствует возрастная перестройка морфофункциональных систем, в первую очередь дисфункция нервной и эндокринной систем, приводящая к нарушениям различных видов кровообращения, атеросклеротические изменения, гипоксические и метаболические нарушения. Поражения кожи, вызванные патогенными грибами, разнообразны как по характеру возбудителя, так и по клинической картине. Для лиц пожилого возраста характерны микозы стоп, кандидоз, паховая эритразма, эпидермофития, рубромироз, которые часто встречаются в популяции. Микоз стоп наиболее распространен и отмечается, по данным некоторых авторов, у 80% мужчин старше 64 лет [18], у которых микоз стоп нередко ошибочно расценивают как проявление

ние старческого ксероза. Микоз стоп в пожилом возрасте сопровождается более тяжелым течением, что обусловлено как ухудшением качества ухода за кожей стоп, так и связанной с возрастом функциональной неполноценностью иммунной системы, нарушением микроциркуляционных процессов. В связи с этим у данной категории больных наиболее рационально применение местных противогрибковых препаратов из-за высокой вероятности развития побочных эффектов.

За последние пять лет возросла выявляемость микозов у детей раннего детского возраста – увеличилось количество случаев заболевания микроспорией у новорожденных и детей раннего возраста [4, 7, 15]. По клиническим проявлениям микроспория у новорожденных имеет некоторые особенности: крупные очаги до 4-5 см в диаметре, с незначительным шелушением и гиперемией в центре. Волосистая часть головы поражается редко, чаще наблюдаются очаги на гладкой коже. Также увеличилось количество сообщений о диагностировании у детей микозов стоп и онихомикозов.

На современном этапе мы имеем широкие возможности для лечения больных, страдающих микотической инфекцией. Существуют так называемые критерии идеального антимикотика: противогрибковый компонент широкого спектра действия, антибактериальное действие и противовоспалительная активность, отсутствие эффекта формирования стойких штаммов микроорганизмов, однако без иммуносупрессивных свойств, удобство в применении, наличие различных местных форм препарата, безопасность лечения, доступная

цена.

Именно к лекарственным препаратам, предназначенным для лечения пациентов детского и пожилого возраста, особенно необходимо предъявлять требования оптимального соотношения эффективности и безопасности. Этим требованиям отвечает препарат «Экзодерил» (нафтифина гидрохлорид) – препарат группы аллиламинов с фунгицидной, антибактериальной и противовоспалительной активностью (компания «Сандоз», Швейцария). «Экзодерил» выпускают в виде 1% раствора и 1% крема. Крем имеет выраженную липофильность, он хорошо проникает в кожу и накапливается в местах сосредоточения грибов. «Экзодерил-раствор» имеет водно-спиртовую основу, позволяющую лекарственному веществу быстро проникать в места скопления грибов и ликвидировать их, что делает возможным применение его в период острых воспалительных проявлений микоза.

Как известно, аллиламиновые препараты ингибируют синтез эргостерола в грибковых клетках при таких же концентрациях, как и имидазолы. Однако на синтез холестерина в печени или на активность некоторых ферментов в различных органах (яички, надпочечники, печень) аллиламины в обычных терапевтических концентрациях не действуют. Благодаря этому нафтифин хорошо переносят больные при длительном наружном применении, он не вызывает трансформации клеток и не влияет на репродуктивную функцию. Доказано отсутствие у нафтифина даже минимального фотосенсибилизирующего эффекта. Лабораторные исследования показали, что «Экзодерил» обладает выраженной противогрибковой

активностью в отношении многих патогенных и условно-патогенных грибов. Согласно данным исследований, по своей активности *in vitro* «Экзодерил» значительно превосходит гризеофульвин и кетоконазол (табл. 1).

Известно, что вторичная бактериальная инфекция играет важную роль у значительного количества больных микозами. Поэтому весьма важным с клинической точки зрения является тот факт, что «Экзодерил» обладает также выраженной антибактериальной активностью, причем не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов. По данным ВОЗ, лишь 5% всех микозов являются первичными заболеваниями, в остальных случаях это процессы, развивающиеся на фоне сопутствующей патологии. В дерматологической практике очень часто к различным дерматозам присоединяется вторичная инфекция, которая может быть вызвана как бактериальной, так и микотической флорой, а в некоторых случаях и той, и другой одновременно. Кроме этого, при некоторых соматических заболеваниях, когда имеются нарушения трофики кожи, снижен иммунитет, нередко возникают бактериальные или микотические поражения кожи с более тяжелым течением, чем у соматически неотягощенных пациентов [3]. При изучении микрофлоры кожи у 30 больных (10 мужчин, 20 женщин) с микозом кожи в возрасте от 20-70 лет различных форм микозов стоп, обусловленным *T. rubrum*, были клинические формы заболевания: сквамозная – у 10, сквамозно-гиперкератотическая – у 10, интертригинозная – у 8 и дисгидротическая – у 2. Вместе с микроскопией соскобов кожи с пораженных участков проводили

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации нафтифина («Экзодерил») и других противогрибковых препаратов *in vitro*, мкг/мл

Препарат	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>E. floccoussum</i>	<i>M. canis</i>
Нафтифин	0,05	0,05	0,05	0,20	0,20
Толнафтат	0,05	0,01	0,01	0,05	0,05
Клотримазол	0,04	0,14	0,40	0,20	0,10
Эконазол	0,05	0,14	0,20	0,02	0,10
Гризеофульвин	6,25	6,25	3,13	3,13	3,13
Кетоконазол	1,56	6,25	6,25	0,20	6,25

Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации «Экзодерила» *in vitro* против возбудителей различных микозов, мкг/мл

Микозы	«Экзодерил»	Толнафтат	Клотримазол
Трихофития	0,1—0,2	0,1—0,4	0,1—0,8
Эпидермофития	0,1—0,2	0,1	0,1—0,2
Микроспория	0,1—0,2	0,1	0,1
Аспергиллез	0,8—12,5	0,1 — > 100	0,1—3,1
Споротрихоз	0,8—1,5	3,1—12,5	1,5—6,2
Кандидоз	1,5 — > 100	> 100	0,2—0,8

количественное определение микрофлоры на плотных, а также жидких питательных средах. Сравнительная характеристика количественных и качественных показаний микрофлоры на пораженных участках кожи у больных с микозом стоп показала нарушение нормобиоценоза у 55% пациентов. Наиболее частые микробы: *St. aureus* и *St. epidermidis* ($7,8 \cdot 10^7$) – у 26%; *St. hyicus* и *St. intermedius* (до $1,1 \cdot 10^6$) – у 18%; *St. heemolyticus* и *St. hominis* (до $1,0 \cdot 10^5$) – у 6,2-8,4% больных. При исследовании микробной флоры у пациентов с различными дерматозами в первую очередь обнаруживается разнообразная грибковая флора, чаще – дрожжеподобная, а *Staphylococcus aureus* колонизирует пораженную кожу в 85-95% случаев атопического дерматита и в 70-85% – кожу без высыпаний [16]. Некоторые токсины, выделяемые рядом видов стафило- и стрептококков, проявляют свойства суперантигенов и могут непосредственно влиять на активность и течение дерматозов даже без клинических признаков бактериальной суперинфекции [11, 17]. Именно поэтому эффективны в качестве местной терапии комбинированные препараты, в состав которых входят антибактериальные и антимикотические средства, что позволяет воздействовать одновременно на все звенья патологического процесса. Высокая противовоспалительная активность «Экзодерила» позволяет получать результаты, сравнимые с эффектом кортикостероидных гормонов. Например, параллельная оценка «Экзодерила» и «Эпипивезона» (комбинированный препарат эконазола и триамцинолонацетонида) не показала преимуществ последнего – симптомы микотического процесса

(эритема, инфильтрация, шелушение кожи, везикуляция, пустулизация и зуд) исчезали практически одновременно. Изучение фармакокинетики «Экзодерила» продемонстрировало, что он очень хорошо проникает в роговой слой и его концентрация в верхних слоях кожи в течение нескольких дней (от 5 до 10 суток) после однократного применения существенно (в 3-5 раз) превышает минимальные ингибирующие концентрации в отношении различных грибов. Вследствие весьма медленного освобождения «Экзодерила» из ороговевшего слоя происходит аккумуляция лекарства в верхних слоях кожи, что позволяет уменьшить частоту применения препарата до 1 раза в сутки. Исследования подтвердили: при ежедневном однократном применении «Экзодерил» проявляет такую же высокую эффективность, как и при двукратной обработке очагов этим или другими антигрибковыми веществами. Нельзя не отметить антибактериального действия «Экзодерила», сравнимого с активностью такого антибиотика, как гентамицина сульфат. При наружном применении минимальная бактерицидная концентрация «Экзодерила» обычно варьирует от 0,04 до 0,5% и не превышает 1%. Это действие вместе с выраженной противогрибковой активностью повышает эффективность лечения при смешанных грибково-бактериальных тяжело протекающих дерматофитиях, когда важную роль играет присоединившаяся вторичная флора. Поэтому «Экзодерил» можно считать перспективным препаратом для лечения микст-микозов, в частности у больных с микозом стоп, вызванным *T. rubrum* или *T. mentagrophytes* в сочетании с *C. albicans*. Следует также отметить, что «Экзо-

дерил» обладает фунгицидной активностью против *C. parapsilosis* и фунгистатической против части штаммов *C. albicans*. Препарат активен *in vitro* не только против дерматофитов, но также против других патогенных грибов. В частности, в достаточно низкой концентрации он подавлял рост многих штаммов аспергиллов, грибов рода *Candida* и споротрихов (табл. 2).

Сравнительное клиническое испытание «Экзодерила», проведенное в 12 дерматологических клиниках Японии, Швеции подтвердило его способность накапливаться в высокой концентрации в роговом веществе. Была предпринята попытка использовать его при лечении онихомикозов. В наблюдениях с участием 50 больных онихомикозами стоп и кистей (длительность заболевания в среднем 3 года; возбудители: дерматофиты – 40 пациентов, грибы рода *Candida* – 10) подтверждена высокая эффективность этого препарата. Уже через 2 мес значительное улучшение наблюдали в 54% случаев, а через 4 мес лечения положительной клинической динамики не было только у 8% больных. Полугодовой курс терапии позволил добиться успеха в 96% случаев (выздоровление – 42%, существенное улучшение – 52%).

Существуют также убедительные данные отечественных исследователей (Б.Г. Коган 2008) в отношении высокой эффективности «Экзодерила» при микозе стоп (интертригинозная форма, в том числе осложненная вторичной инфекцией), паховой эпидермофитии, разноцветном лишае.

Цель работы – подтвердить эффективность, рациональность и безопасность применения местного противогрибкового средства «Экзодерил» как препарата наиболее целе-

вого действия при микозах кожи волосистой части головы у пациентов детского и пожилого возраста, а также при микозах, осложняющих течение экземы, псориаза, ихтиоза. Следует отметить, что наличие у таких пациентов фоновой патологии (заболевания пищеварительной системы, эндокринные нарушения, в том числе сахарный диабет, заболевания сосудов) существенно ограничивает возможности применения системных антимикотиков.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 пациента (35 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 1 года до 89 лет. У 15 больных диагностирован разноцветный лишай, у 5 – руброфития гладкой кожи, у 18 – эпидермофития стоп, у 12 – паховая эпидермофития, у 4 – эритразма, у 6 – кандидоз крупных складок, у 2 – трихофития гладкой кожи. Кроме этого, микотическая инфекция осложняла течение псориаза в 10 случаях, микробной экземы – у 8 больных, ихтиоза – у 6 пациентов.

Грибковая инфекция была подтверждена у всех больных микроскопически и культурально.

У пациентов с разноцветным лишаем процесс локализовался на коже шеи, груди, живота, спины и верхних конечностей давность заболевания составляла от нескольких месяцев до 8 лет. Среди пациентов с руброфитией гладкой кожи в 8 случаях процесс локализовался на стопах и кистях, в области паховых складок, у 7 человек имел распространенную форму. При эритразме очаги поражения были с четкими границами, ярко-красного цвета, с шелушением в пахово-бедренной и подмышечной областях.

Всем больным местно применяли «Экзодерил» 1 раз в сутки на очаги поражения.

Результаты и обсуждение

У больных с разноцветным лишаем клинические проявления исчезали в среднем на 8-14-е сутки. У пациентов с руброфитией и эпидермофитией стоп разрешение клинических проявлений и исчезновение грибов наблюдалось в сроки от 7 до 21 дня. В первые дни прекращалось мокну-

тие, исчезал зуд, затем эпителизировались трещины. Наиболее быстро терапевтический эффект наступал при интертригинозной и дисгидротической формах микоза стоп.

У пациентов с паховой эпидермофитией выздоровление наступало через 7 дней, а у 2 – через 14 дней. Во всех случаях эритразмы ее проявления исчезали в среднем на 17-й день. Необходимо отметить, что пациенты отмечали уменьшение зуда в среднем через 24 ч. У 6 больных с ихтиозом микоз стоп чаще имел сквамозно-гиперкератотическую форму. Были жалобы больных на зуд и болезненность, сухость и избыточное утолщение участков кожи подошв с глубокими болезненными трещинами мелко- и крупнопластинчатое шелушение, поверхностные трещины в межпальцевых складках стоп. Кроме этого, при ихтиозе без субъективных ощущений были мелкие поверхностные трещины и шелушение на коже IV межпальцевой складки, а также едва заметное шелушение на сгибательной поверхности пальцев и примыкающих к ним участках подошв, что клинически характерно как для ихтиоза, так и для микоза стоп. При микологическом исследовании чешуек у наблюдаемых больных выделены дерматофиты. Использование в комплексном лечении этих пациентов крема «Экзодерил» показало высокую эффективность и безопасность.

Также были обследованы 10 больных псориазом с клиническими проявлениями микотической инфекции, находившихся на амбулаторном лечении. В группе ограниченной формы псориаза структура грибковой колонизации была следующей: *Malassezia furfur*, грибы рода *Candida* со *St. aureus*, грибковые ассоциации *Malassezia furfur* и грибов рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты – у больных с легкой формой болезни преобладало кандидозное обсеменение со стафилококком и грибы рода *Malassezia furfur*. При тяжелых формах болезни отчетливо преобладали ассоциации грибов *Candida* с *St. aureus*. При использовании в комплексной терапии крема «Экзодерил» на гладкую кожу и раствора «Экзодерил» на волосистую часть головы, регрессирование про-

цесса наступало на 7-14-й день, что подтверждали результаты микологических исследований.

Под наблюдением находились также 8 больных в возрасте от 24 до 74 лет с хронической микробной экземой (из них у 4 – на фоне выраженного нарушения венозного кровообращения). У всех пациентов при обследовании был выявлен микоз стоп, а у 6 из них – онихомироз. Очаги экземы располагались на коже нижних конечностей, где были выраженные отеки, мокнутие, папуловезикулезные и пустулезные высыпания. «Экзодерил» назначали на очаги поражения 1 раз/сут: через 2-3 дня терапии исчезал зуд, уменьшались мокнутие и отеки. Полное разрешение высыпаний наблюдалось через 14-21 день. Клиническое и микологическое излечение достигнуто у всех пациентов.

Выводы

Таким образом, анализ литературы и собственные наблюдения позволяют сделать вывод, что крем и спиртовой раствор «Экзодерил» обладают широким спектром действия и хорошей фунгицидной, бактерицидной, противовоспалительной активностью, ему свойственна высокая терапевтическая эффективность и безопасность. Разнообразие лекарственных форм (спиртовой раствор, крем) позволяет оптимизировать наружное лечение при всех морфологических вариантах высыпаний у больных с разными дерматозами.

Местная терапия онихомикозов спиртовым раствором «Экзодерила» является весьма перспективной альтернативой системной антимикотической терапии, в частности во время беременности и при патологии печени, незаменимой при экссудативных процессах различных дерматозов, а также при микотических поражениях волосистой части головы. Препарат удобен в применении, имеет положительную фармакоэкономику, в связи с чем доступен широким слоям населения.

Список литературы
находится в редакции

К вопросу изучения витилиго на современном этапе



Аймолдина А.А.

АО «Медицинский университет Астана», г. Астана

По данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается до 40 миллионов человек (около 2,8% населения земного шара), страдающих витилиго [1]. Согласно данным международного проекта «Vitiligo World Map» некоммерческой организации «Vitiligo Research Foundation», на сегодняшний день в Республике Казахстан зарегистрировано 111350 больных с этим заболеванием (рис. 1) [2].



Рисунок 1. Количество больных витилиго в Казахстане. (<http://vrfoundation.org/map> - режим доступа: от 09.12.13)

Актуальность проблемы связана с ростом заболеваемости витилиго, а также с негативным воздействием кожных изменений на качество жизни больного. Сопровождающие это заболевание участки депигментации не приносят больному физического дискомфорта, однако белые пятна причиняют больному моральные страдания, понижают самооценку и отрицательно сказываются на его социальных связях [3-5].

Витилиго часто является причиной депрессии, стресса, чувства опустошенности и заниженной самооценки, особенно у молодых людей. Так, по данным исследования иранских ученых Layegh P, Arshadi H.R. et. al. у 70,1% пациентов с витилиго была выявлена клиническая депрессия по шкале депрессии Бека [6]. Пациенты с витилиго могут испытывать разнообразные нарушения психологического спектра: нарушения сна, тре-

вога, изменения настроения (так называемая дистимия), неуверенность в себе. Появление пятен на открытых участках тела, таких как лицо, руки и ноги, вызывает стыд, подавленность и стеснение перед окружающими. Человек начинает избегать появления в обществе. У ребенка подобное заболевание может вызывать сложности в общении со сверстниками и учебе [7]. Кроме того, отрицательная психология больных с витилиго часто изме-

няет их характер, в результате чего они становятся агрессивными, или влияет на индивидуальность, делая их несчастными. Люди с витилиго ограничены в возможности получить образование и работу, а женщины также выйти замуж [8, 9].

Этиология и патогенез витилиго сложны и окончательно не установлены. Среди выдвинутых теорий патогенеза наиболее вероятными считают неврогенную (Manolache L., Dumitrescu R., Benea V., 2004), аутоиммунную (Корсунская И.М., 2004; Дворянкова Е.В., Ткаченко С.Б., 2006; Gopal K.V. et al, 2007; Le Pool I.C., Luiten R.M., 2008), генетическую (Aghaei S., Ardekani G., 2008; Alzolibani A., 2009; Spritz R.A., 2011) и теорию оксидативного стресса (Коркина Л.И., Деева И.Н., 2003; Арифов С.С. и соавт., 2007; Schallreuter KU, et al., 2008).

Значение нервной системы в патогенезе витилиго становится очевидным, если учесть, что нервные клетки и меланоциты происходят из одного нервного гребешка эктодермы и то, что оба вида клеток используют для секреции своего наиболее важного продукта один и тот же исходный материал – тирозин [10]. Данная теория подтверждается тем, что течение несегментарного витилиго обычно ухудшается при стрессах [11].

Роль наследственности в возникновении витилиго доказывается существованием семейных случаев заболевания. Около 20% больных с витилиго имеют одного или более кровных родственников с подобным заболеванием [3]. Кроме того, отмечается повышенная частота встречаемости не только среди больных с витилиго, но и их родственников первой линии, таких аутоиммунных заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет 1 типа, пернициозная анемия, болезнь Аддисона

и системная красная волчанка. Это позволило сделать вывод о существовании генов совместной предрасположенности к этой группе болезней [12].

Низкая частота соответствия у гомозиготных близнецов (23%) подчеркивает важность триггеров окружающей среды в патогенезе болезни (психозмоциональный стресс, избыточная инсоляция, изменения в периферической нервной системе) [13]. Действие триггерных факторов приводит к возникновению оксидативного стресса, который считается одним из главных патофизиологических факторов витилиго [14, 15]. Важную роль в детоксикации продуктов окислительного стресса играет система метаболизма ксенобиотиков. Биотрансформация ксенобиотиков, именуемая иначе как система детоксикации, состоит из трех фаз: активации, детоксикации, выведения, каждая из которых регулируется определенными генами. Гены семейства глутатион-S-трансфераз (GST) кодируют ферменты, участвующие во второй фазе детоксикации и обезвреживающие продукты перекисного окисления липидов и пероксидов ДНК. Гены семейства GST также предотвращают поломки ДНК и обеспечивают резистентность к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков [16].

На сегодняшний момент имеются данные о вероятной связи полиморфизмов генов семейства глутатион-S-трансфераз с риском витилиго [17, 18]. В 2010 году Костюк В.А. и соавт. пришли к выводу, что генетически обусловленная сниженная активность GST, вызывая оксидативный стресс, ведет к уменьшению выделения кератиноцитами цитокинов, являющихся ключевыми факторами поддержания структуры и функции меланоцитов. Таким образом, дисфункция глутатион-

S-трансфераз приводит к дефектам пролиферации меланоцитов и меланогенеза [19].

Иммунологические нарушения также имеют значение в развитии витилиго. При распространенности процесса и длительном течении заболевания изменяется субпопуляционный состав Т-лимфоцитов. Наряду с этим отмечается повышение количества активационных рецепторов лимфоцитов, что отражает степень активации иммунокомпетентных клеток [20]. Уменьшение уровней интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста β в плазме крови больных свидетельствует о снижении активности регуляторных Т-лимфоцитов [21].

Важная роль в развитии данного дерматоза отводится активизации процессов свободнорадикального окисления. В этих условиях в коже накапливаются токсичные предшественники меланина, усугубляющие нарушения в окислительно-восстановительном статусе и приводящие к возникновению оксидативного стресса в эпидермисе. С увеличением интенсивности окислительного стресса происходит снижение митотической, апоптотической активности клеточных элементов кожи и увеличение возможности повреждения меланоцитов вследствие возникновения воспалительного процесса [22].

В связи с хроническим течением болезни, склонностью к распространению изменения, а также с неясностью этиологии и патогенеза витилиго терапия этого заболевания представляет большие трудности. Наибольший интерес как местный агент в последние годы вызвал такролимус [23]. При изучении эффективности местного такролимуса в качестве монотерапии было выявлено, что фокальное и вульгарное витилиго отвечают на лечение лучше, чем сегментарное [24, 25]. Наибольшая активность

такролимуса наблюдалась в отношении поражений на лице и шее по сравнению с туловищем и конечностями [26, 27]. Кроме того, ответ на монотерапию такролимусом у детей выявлен лучше, чем у взрослых [28]. Эффект от такролимуса также был оценен в исследовании, проведенном Nisticò et al., с выводами об усилении клинического ответа при комбинации монохроматического эксимерного лазера и местного такролимуса [29]. Также была выявлена эффективность такролимуса в комбинации с пероральным преднизолоном при лечении недавно возникшего витилиго [30].

Среди других перспективных направлений нехирургического лечения витилиго необходимо отметить терапию синтетическими аналогами пиперина [31], афамеланотидом (синтетическим аналогом альфа-меланоцитстимулирующего гормона) [32]. Karoor R., Phiske M.M., Jerajani HR получили положительные результаты при местном нанесении дважды в день геля, содержащего простагландин E2, в течение 6 месяцев у пациентов со стационарной стадией витилиго, занимающего менее 5% поверхности тела [33]. Также было установлено, что использование капсаицина (натурального раздражителя из семейства ваниллоидов) и куркумина (натурального красителя, придающего желтый цвет популярной индийской специи – куркуме) ингибирует апоптоз кератиноцитов путем повышения общей антиоксидантной активности и снижения перекисного окисления липидов [34]. Эти данные могут быть полезны при лечении витилиго, поскольку последние исследования показывают, что дисфункция и апоптоз кератиноцитов вносят вклад в гибель меланоцитов [35].

Ввиду накапливающихся доказательств эффективности антиоксидантов при ведении витилиго, современные авторы предлагают L-карнозин для защиты мембран клеток от оксидативного стресса. Это обосновывается тем, что митохондриальная дисфункция ведет к гибели клеток при витилиго. L-карнозин значительно уменьшает возрастную митохондриальную дисфункцию у животных и человека. Таким образом, анти-возрастные и антиоксидантные свойства L-карнозина делают его перспективным средством для лечения витилиго [36].

В качестве системной терапии в 2010 году Parsad D., Kanwar A. был изучен миноксидин [37]. Также интерес ученых вызвал селективный ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин. Было обнаружено, что этот широко используемый антидепрессант повышает активность тирозиназы клеток, увеличивает уровень микрофталмий-ассоциированного транскрипторного фактора и тирозиназа-зависимого протеина 1 и в конечном итоге ведет к повышению выработки меланина в меланоцитах. Это дает возможность предположить о потенциальной эффективности флуоксетина при лечении витилиго [38].

Однако по данным обзора современных клинических исследований в области лечения витилиго И. Коробко было установлено, что наибольший интерес у исследователей получили хирургические методы. Проведя поиск по запросу «витилиго» в базе данных Pub Med, И. Коробко обнаружил, что в период с января 2010 до мая 2012 года статьи о применении хирургических методов лечения витилиго или об их усовершенствовании преобладают над исследованием других видов лечения, составляя при-

мерно половину (38 из 78) статей, опубликованных в области клинического лечения витилиго. Преобладающим методом, оцениваемым исследователями, является пересадка кожи, затем следует трансплантация взвеси клеток [39].

Отличная репигментация наблюдалась у 17 из 20 детей, леченных пересадкой кожи, свидетельствуя о полезности этой процедуры при лечении витилиго в педиатрии [40]. К недостаткам пересадки относят гипертрофический рубец и келлоидизация [41]. К тому же гипер- и гипопигментация наблюдалась примерно в 24% и 21% случаев пересадки кожи соответственно [42]. В целом молодые пациенты дают лучший ответ, а поражения на лице и туловище репигментируют лучше, чем на конечностях [43]. Имеются данные, что область репигментации больше при лечении сегментарного витилиго, чем при лечении несегментарной формы [44]. Кроме того, отмечается, что использование такролимуса благоприятно для предупреждения депигментации трансплантата в долгосрочном периоде при несегментарном витилиго [45].

Таким образом, витилиго является актуальной проблемой, требующей всестороннего изучения. Сложность этиологии и патогенеза этого заболевания определяет необходимость дальнейшего исследования патофизиологических механизмов, лежащих в основе витилиго. В связи с негативным воздействием кожных изменений на социальный и психоэмоциональный статусы больных, снижением качества жизни, возникает потребность в разработке новых и усовершенствовании существующих методов лечения.

Список литературы
находится в редакции

Клеточные технологии в косметологии и дерматологии



Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К.
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Развитие и внедрение ряда новейших методик и нанотехнологий определяет будущее развитие медицины на несколько лет вперед. О стволовых клетках науке известно давно. Первым о существовании стволовых клеток заявил русский ученый А.А. Максимов. Термин «стволовая клетка» он предложил еще в 1908 г., чтобы объяснить механизм быстрого самообновления клеток крови, и выступил с новой теорией кроветворения в Берлине на съезде гематологов.

В 1999 г. журнал «Science» признал открытие эмбриональных стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека». Уже исходя из одного этого факта, можно сделать вывод о том, насколько **клеточные технологии** важны для развития медицинской науки и практики.

Лечение стволовыми клетками в России разрешено. В соответствии с требованиями Росздравнадзора, клиники должны быть сертифицированы по так называемому стандарту ИСО 9001. В нашей стране, тем не менее, существует достаточно большое количество крио- и гемобанков, которые, имея лицензии только на размножение и хранение стволовых клеток, предлагают еще и лечение. На сайте Росздравнадзора в разделе «**Клеточные технологии**» можно без труда обнаружить пакет документов каждой конкретной клиники и определить, обладает ли эта клиника всеми лицензиями, сертификатами и разрешениями, необходимыми не только для работы со стволовыми клетками, но и для применения их в медицинской практике.

Клеточные технологии – один из самых перспективных и в то же время спорных «горячих» вопросов современной биологии и медицины.

Стволовые клетки есть у каждого из нас. Легче всего стволовые клетки обнаружить и выделить у молодых людей и у детей. Но и у людей старшего возраста они есть, правда, в гораздо меньшем количестве (для сравнения: у человека в возрасте 60–70 лет на 5–8 млн клеток одна стволовая, у эмбриона одна на десять тысяч).

По виду стволовые клетки подразделяются на гемопоэтические (способные трансформироваться только в клетки крови) и мезенхимальные (возникшие из зародышевого листка мезенхимы и являющиеся прародителями практически всех типов клеток).

По способу пролиферации стволовые клетки подразделяются на следующие группы:

1. Тотипотентные – обладают максимальной способностью к делению и превращению в любую клетку организма, и теоретически не исключается, что при встрече с раковой клеткой они могут принять и ее форму и спровоцировать развитие

онкологического заболевания (однако на сегодняшний день имеется ряд исследований американских ученых, доказывающих, что если эти стволовые клетки и вызывают опухоли, то только доброкачественные). Данные клетки обнаруживаются только в тканях эмбриона на первой неделе жизни и в абортивном материале того же срока.

2. Плюрипотентные клетки – способность к делению ниже, и эти клетки обладают определенной дифференцировкой.

3. Мультипотентные зрелые мезенхимальные клетки – потенциал к делению у них ниже, чем у двух предыдущих групп, однако эти клетки четко дифференцируются в клетки и ткани пораженного органа. Это – «умные» клетки: они могут трансформироваться только в полнофункциональные морфологически полноценные клетки любой ткани организма. Такие зрелые клетки можно найти в плаценте рожденного плода.

В самом начале работы по изучению возможностей **клеточных технологий** использовались стволовые клетки эмбриона или фетальных тканей (полученных из материалов

при прерывании беременности), т.е. тотипотентные. По этическим моментам и по характеристике, данной этим клеткам выше, в настоящее время они не используются в лечении.

Клиники, специализирующиеся на **клеточных технологиях**, применяют только третью группу клеток – мезенхимальные зрелые стволовые клетки: они менее активны, дифференцируются только в полноценные клетки пораженных тканей и органов. Именно мезенхимальные стволовые клетки показали самую высокую универсальность и эффективность как перспективное **клеточное** сырье для выращивания органов. К примеру, японские ученые 42 детям с пороками развития сосудов грудной полости пересадили артерии, выращенные из их собственных стволовых клеток, а в Германии (Мюнхен) научная группа под руководством доктора Содияна достигла значительных успехов в выращивании из стволовых клеток клапанов сердца. В 2008 г. в Испании была выполнена сенсационная операция – 30-летней женщине пересадили участок трахеи, выращенный из собственных стволовых клеток, а в 2010 г. аналогичную операцию провели британскому мальчику.

Процедура клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками включает 3 этапа:

- забор биологического материала (жировая ткань или костный мозг) под местной анестезией;
- культивирование клеток и получение чистой клеточной культуры (около 200 млн клеток);
- введение полученной клеточной массы внутривенно (в виде обычной капельницы) или в комплексе с мезотерапевтическим (внутрикожным) введением в область поврежденных участков тела.

Мезенхимальные стволовые клетки получают либо из биологического материала самого пациента (жировой ткани или его костного мозга), либо из ткани плаценты здоровых новорожденных детей (в

этом случае клетки являются донорскими). Введение донорских клеток происходит у следующей группы лиц: несовершеннолетние больные (до 18 лет), пожилые люди старше 60 лет, пациенты с хроническими инфекционными заболеваниями либо с системными дегенеративными процессами неинфекционной природы, а также лица, долгое время подвергающиеся интоксикации. Противопоказаниями для применения клеточной терапии являются:

- беременность;
- онкологические заболевания, независимо от срока давности;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- заболевания, обуславливающие необходимость постоянного приема антибиотиков и гормонов.

Стволовые клетки культивируются в специальных пластмассовых емкостях в условиях инкубации путем пересадки из одной питательной белковой среды в другую, на каждой стадии происходит удаление продуктов распада, очищение и промывание клеточной культуры. В чистой культуре получается до 200 млн клеток, такой большой объем вводится в связи с тем, что печень и легкие забирают огромное количество клеток для возобновления собственной ткани.

Эстетическая медицина, **дерматология, косметология** активно используют клеточные технологии в борьбе с возрастными изменениями кожи, алопецией, посттравматическими рубцами. Официально разрешено применение стволовых клеток для лечения стрий, возрастных изменений, выпадения волос, ожогов, хронических ран (разрешение ФС № 2011/002 от 03 февраля 2011 г.).

Введение стволовых клеток помогает при облысении (алопеции). Но только в том случае, если потеря волос вызвана не гормональными причинами, а недостаточным кровоснабжением волосяных лукович. Тогда мезенхимальные стволовые клетки стимулируют рост нервных окончаний, новых сосудов, и рост волос восстанавливается.

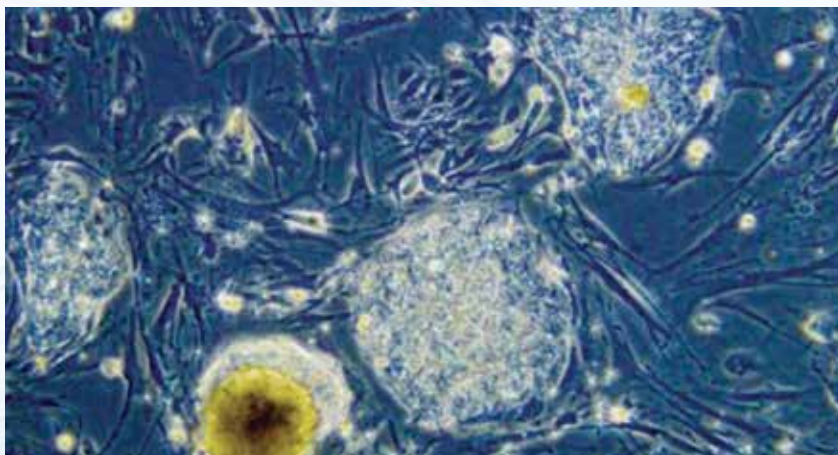
Стволовые клетки устраняют кожную пигментацию, рубцы, по-

следствия воздействия химических веществ, лазера. Исчезают морщины, пятна после акне, улучшается тонус кожи.

Известно, что старение кожи, в частности снижение ее тургора и эластичности, во многом обусловлено снижением количества юных и зрелых фибробластов. В молодой коже содержится большое число функционально активных фибробластов, которые обеспечивают постоянное обновление и пополнение коллагеновых волокон и гликозаминогликанового геля, – основных структурных компонентов межклеточного вещества кожи. В процессе старения кожи существенно замедляются обновление межклеточного вещества дермы, синтез коллагена и гликозаминогликанов. В результате истончается дермальный слой кожи, она теряет влагу, что постепенно приводит к снижению ее упругости и эластичности. Основываясь на этих наблюдениях, были предложены подходы с использованием аутологических фибробластов кожи, аутологических мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из жировой ткани, или аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из плаценты/пуповины с целью устранения признаков старения кожи. Основной принцип омоложения кожи аутологичными фибробластами заключается в следующем: доставить в стареющую кожу более активно функционирующие молодые клетки, которые способны синтезировать коллаген и гликозаминогликаны. К сожалению, аутологичные фибробласты обладают невысоким пролиферативным потенциалом, особенно культуры этих клеток, выделенные из кожи пожилых доноров. С этой точки зрения, для достижения максимально возможного ревитализирующего эффекта необходимо использовать более «молодые» клетки, коими являются мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из плаценты/пуповины или жировой ткани. Так, было показано, что после проведения сеанса мезотерапии по устранению признаков старения кожи с использованием клеточного мате-

риала на основе мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из плаценты/пуповины человека, эластичность кожи повышалась на 15–26%, а эффект сохранялся в течение 3–8 мес. в зависимости от возраста пациента и исходного состояния кожи. Многочисленные проведенные клинические исследования по ревитализации кожного покрова с использованием стволовых клеток показали, что интрадермальное введение клеточного материала является безопасным, стимулирует микроциркуляцию, эластичность кожи и улучшает ее структуру.

Когда на коже образуются морщины, теряется ее упругость, это лишь внешние изменения – те, которые мы видим. Но старение затрагивает и внутренние органы, которым также требуется обновление. Ревитализация рассчитана не только на стирание морщин и подтягивание кожи, но и на восстановление организма в целом. Стволовые клетки не творят чудес, которых ожидают от любой процедуры омоложения. После их введения не произойдет моментальной подтяжки лица и устранения глубоких мимических морщин. Этот материал работает по-иному, подстегивая организм к восстановлению за счет собственных ресурсов. Он помогает обновлению на клеточном уровне, которое в молодом возрасте происходит без постороннего вмешательства. Позднее требуется помощь, которую и оказывают стволовые клетки. Добавление к процедуре внутри-



венного введения мезенхимальных стволовых клеток дважды с интервалом в 2 мес. местного обкалывания проблемных зон приводит к ревитализации, т.е. омоложению всего организма и, как следствие, к более длительному и выраженному омолаживающему эффекту, который оценивается не ранее чем через полгода после окончания курса лечения.

Интерес в **косметологии** представляет и совместная направленная деятельность пластических хирургов и клиник, занимающихся клеточными технологиями во время процедуры липосакции, т.к. аутожир, – один из источников мезенхимальных стволовых клеток, и возможно было бы осуществление забора материала во время этой процедуры.

Введение стволовых клеток – это не обычная методика, не салонная процедура, а часть медицинской **косметологии**, поэтому она

должна проводиться строго в условиях специализированной клиники с хорошей репутацией. Наилучший возраст, приемлемый для процедуры омоложения – от 35–40 лет.

Процедура лечения мезенхимальными стволовыми клетками с фармакоэкономической точки зрения – дорогостоящая процедура, но она включает в себя забор материала, культивирование, хранение, очистку, введение клеток. Подход к клеточной терапии должен быть не только как к «лечению стволовыми клетками», но и как к лечению собственных клеток организма, что позволяет не только обособленно влиять на определенные зоны тела, но и повысить функциональную активность всего организма и оптимизировать процессы естественной регуляции жизнедеятельности, что, как следствие, отразится на продлении молодости и способности пациента к долгому активному комфортному образу жизни.

Список литературы

1. Skin ageing and its treatment. L. Baumann; J. Pathol., 2007; Vol. 211, P. 241–251.
2. Stem Cell Facelift. Introducing the «Stem Cell Facelift» Complete Facial Rejuvenation offers a Cost-Effective Alternative to Surgery.
3. The Stem Cell Facelift. Plastic Surgery Practice, May 2009, Richard Ellenbogen discusses the revolution taking place in rejuvenation techniques.
4. Wognum A.W., Eaves A.C., Thomas T.E. Identification and isolation of hematopoietic stem cells // Arch Med Res. 2003; Vol. 34(6): P. 461–75.
5. Mohle R., Rafii S., Moore M.A. The role of endothelium in the regulation of hematopoietic stem cell migration // Stem Cells. 1998; Vol.16 Suppl 1: P.159–65.
6. Moore M.A. Stem cell proliferation: ex vivo and in vivo observations // Stem Cells. 1997; Vol.15 (Suppl 1): P. 239–48
7. Ashrijian P.H., DeUgarte D.A., Katz A.J., Hedrick M.H. Lipoplasty: From Body Contouring to Tissue Engineering // Aesthetic Surgery Journal, 2002, Vol. 22, N 2. P. 121–130.
8. Rubin J.P., Agha-Mohammadi S. Mesenchymal Stem Cells: Aesthetic Applications // Aesthetic Surgery Journal, 2003, Vol. 23, N 6. P. 504–506.

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 22/2013
www.rmj.ru – Независимое издание для практикующих врачей

Эффективность и безопасность местной терапии при атопическом дерматите

В рамках Всемирного конгресса по аллергии и астме, проведенного под эгидой Всемирной аллергической организации (WAO) и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) 22–26 июня в г. Милане, Италия, с докладами выступили всемирно известные специалисты в области дерматологии.

Среди прочих следует отметить доклад **Йоханнеса Ринга, профессора, заведующего кафедрой дерматологии и аллергологии Мюнхенского технического университета, Германия.**

Атопический дерматит (АД; синонимы – экзема, атопическая экзема, нейродермит, эндогенная экзема) хронический рецидивирующий зудящий дерматоз воспалительной природы, который часто ассоциируется с другими атопическими заболеваниями – бронхиальной астмой и аллергическим риноконъюнктивитом. АД является одним из самых распространенных заболеваний кожи – в большинстве стран мира им страдают до 20% детей и 1–3% взрослых. В последние десятилетия наблюдается стабильный рост заболеваемости АД как в развитых, так в развивающихся странах.

Помимо мощного влияния на следственность (80% конкордантность у монозиготных близнецов, 20% – у гетерозиготных), патофизиология АД имеет такие характерные особенности:

- иммунное отклонение в сто-

рону Th2 в инициальной фазе с последующим повышением продукции IgE;

- дефицит барьерной функции (сухость) кожи вследствие нарушения метаболизма липидов и/или образования эпидермальных структурных белков (мутации филагтрина, дефицит ингибитора протеазы и др.);
- патологическая колонизация патогенными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur* (в норме – *Staphylococcus epidermidis*), с последующим повышением предрасположенности к кожным инфекциям;
- явное сильное психосоматическое влияние с дисбалансом вегетативной нервной системы и повышением продукции медиаторов различными клетками, участвующими в воспалении, в частности эозинофилами.

Доказанно эффективными методами лечения АД являются восстановление кожного барьера (увлажняющие средства и т.п.), топические противовоспалительные препараты (кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина), антимикробные средства, фототерапия (UVA-1, UVB, PUVA), системная терапия (иммуносупрессанты, антигистаминные препараты) и участие в обучающих программах (Ring et al., 2012).

В соответствии с Европейским руководством по лечению АД при легких и средневывраженных симптомах показаны топические

кортикостероиды (ТКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК).

ТКС все еще используются как препараты первой линии (за исключением чувствительных зон кожи), а также с целью купирования обострений. Большой проблемой применения этих средств являются страх побочных эффектов и сопутствующая ему тревога, которые негативно сказываются на приверженности к лечению и, следовательно, его эффективности. В частности, 80% родителей детей с АД обеспокоены возможным развитием гормонозависимых побочных эффектов.

Преимуществами ТИК являются непосредственное воздействие на ощущение зуда, способность восстанавливать нарушенный кожный барьер и высокая безопасность (могут без ограничений применяться начиная с младенческого возраста).

ТИК рекомендуются в качестве первой линии терапии при локализации очагов в чувствительных зонах кожи (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

Долгое время считалось, что пимекролимус в виде 1% крема, препарат группы ТИК, по эффективности уступает слабым и средней силы ТКС, несмотря на то что прямые сравнительные исследования этих препаратов отсутствовали. Кроме того, оставались некоторые вопросы относительно долгосрочной безопасности пимекролимуса, особенно у детей младше 2 лет, а также относительно влияния препарата на развитие иммунной системы. Наконец,

многие врачи до сих пор отводят пимекролимусу второстепенную роль в лечении АД, полагая, что его следует использовать как препарат второй линии, после назначения ТКС. Все эти заблуждения были успешно разрешены в недавно завершившемся исследовании РЕТТЕ, которое кардинальным образом изменило представления и подходы к лечению АД.

На сегодня РЕТТЕ – крупнейшее и наиболее продолжительное сравнительное исследование при АД. В этом рандомизированном исследовании 2439 детей из 191 клинического центра 28 стран на протяжении 5 лет получали пимекролимус 1% крем либо ТКС – гидрокортизона ацетат (слабый) или флутиказона пропионат (средней силы). Важно, что терапия проводилась в условиях реальной клинической практики. Главной задачей было оценить безопасность ТИК vs ТКС по таким параметрам, как частота побочных эффектов, влияние на иммунную систему и рост, а дополнительной целью было определить долгосрочную эффективность терапии.

В исследование включали младенцев в возрасте от 3 до 12 мес, страдающих легким или среднетяжелым АД (оценка IGA 2 или 3) с поражением >5% поверхности тела. Родители всех детей предоставили письменное информированное согласие на участие.

Эффект от лечения проявлялся быстро – в пределах 3 нед в обеих группах. На протяжении 5 лет терапии пимекролимус и ТКС продемонстрировали сопоставимую эффективность: полный или почти полный контроль АД достигнут у >85% пациентов, полный или почти полный контроль АД с локализацией на чувствительных участках кожи – у >95% участников. Пимекролимус проявлял выраженный стероид-сберегающий эффект: 36% детей, получавших этот препарат, не нуждались в назначении ТКС, при этом средняя продолжительность применения кортикостероидов составила 178 дней в группе

ТКС и всего 7 дней в группе пимекролимуса.

Долгосрочная терапия пимекролимусом обладала благоприятным профилем безопасности. После 5 лет лечения не зафиксировано негативного влияния препарата на развитие, созревание и функционирование иммунной системы, как и на скорость роста. Одним из важных вопросов безопасности долгосрочной терапии АД является риск развития лимфомы. Благодаря очень низкой абсорбции ТИК (у 99% пациентов уровни препарата в крови не определяются либо являются экстремально низкими) при лечении этими препаратами вероятность системных побочных эффектов стремится к нулю. На сегодня ТИК пролечено более 7,5 млн пациентов, половина из которых – дети. При этом наблюдалось всего 50 случаев развития лимфомы, и данный показатель значительно ниже, чем в общей популяции. В то же время применение ТКС ассоциируется с повышенным риском развития лимфомы (относительный риск – ОР – 1,46), при этом чем больше сила ТКС, тем выше риск (для сильных ТКС ОР составляет 1,80).

Таким образом, результаты исследования РЕТТЕ, а также данные, полученные в других исследованиях у детей и взрослых пациентов с АД, свидетельствуют о том, что пимекролимус в виде 1% крема может считаться препаратом выбора в качестве первой линии терапии легкого и среднетяжелого АД, особенно в чувствительных зонах кожи (лицо, веки, шея, декольте, область половых органов).

В г. Донецке 11 сентября состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской и подростковой дерматологии», участниками которой стали дерматовенерологи, аллергологи, педиатры и семейные врачи. Ведущие

специалисты из Украины и России поделились своим опытом в области диагностики, лечения и профилактики различных кожных заболеваний. Много внимания уделялось проблемам аллергической и воспалительной патологии кожных покровов у детей.

С докладом «Атопический дерматит – начало атопического марша, взгляд аллерголога» выступила **главный аллерголог Донецкой области Ольга Алексеевна Федорченко.**

Тяжесть и характер течения атопического дерматита (АД) напрямую зависят от того, в каком возрасте манифестируют клинические проявления заболевания. Если АД проявляется от 1 до 2 лет жизни ребенка, в 100% случаев следует прогнозировать тяжелое персистирующее течение в последующем. В 3-6 лет тяжелое течение наблюдается в 65% случаев, 7-12 и 12-18 лет 50 и 40% соответственно. У людей старше 18 лет персистирующая форма определяется только в 30% случаев, в остальных же – заболевание имеет интермиттирующий характер. Таким образом, у детей с АД, проявления которого определяются в раннем детском возрасте, отмечается тяжелое течение заболевания. Неконтролируемое течение АД может быть первой ступенью манифестации атопического марша с присоединением бронхиальной астмы (БА) и инвалидизацией больного. Атопический марш – это наследственно обусловленное конституционное состояние человека, связанное с шоковым поражением органов-мишеней. И если в первые два года течения заболевания наиболее часто встречаются кожные проявления аллергической патологии, то в последующем присоединяются аллергические риниты, пик которых приходится на возраст 8 лет, аллергические заболевания дыхательных путей и легких (БА 8-10 лет) в период, когда идет накопле-

ние иммуноглобулинов в крови. На сегодня доказана прямая корреляция между тяжестью течения атопического дерматита и бронхиальной астмы.

Ведущими причинами развития аллергического заболевания признаны генетическая предрасположенность и влияние экзогенных факторов окружающей среды, различные сочетания которых приводят к большому разнообразию клинических форм и проявлений.

В механизме развития АД и сенсибилизации кожи большое значение придается мутациям белкового комплекса филаггрина, при которых у пациентов наблюдаются нарушения кожного барьера, что проявляется более высокой трансэпидермальной потерей жидкости, повышенным уровнем pH кожи, измененной экспрессией керамидов в роговом слое. Также отмечается нарушение клеточного и гуморального иммунитета. Большая роль в патогенезе контактного дерматита принадлежит клеткам Лангерганса, которые не только участвуют в формировании кожного барьера, но и являются мощным источником медиаторов воспаления, а также способны активировать Т-хелперы 2 типа. В результате развития аллергической реакции в дерме формируется лимфоидно-макрофагальный инфильтрат и развивается иммунное повреждение кожи. Клинически это проявляется сильным зудом в месте контакта с аллергеном. При этом клеточная инфильтрация кожи более интенсивно выражена в местах проникновения и локализации аллергена, а также периваскулярно, где преобладают хелперно-индукторные Т-лимфоциты. Фаза иммунной альтерации, как правило, включает повреждение эндотелия сосудов, что приводит к тромбозу капилляров, стазу крови, пропотеванию плазмы в межклеточное пространство и развитию микроциркуляторных расстройств. Под влиянием цитокинов, вырабатываемых макрофагами и Т-клетками, происходит

гибель клеточных элементов кожи – развивается некроз. Кожа теряет структурно-функциональную полноценность. Нарушение кожного барьера приводит к еще большему проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, чужеродные белки попадают в организм человека и вызывают выраженную аллергизацию организма.

Входными воротами для попадания аллергенов и сенсибилизации организма часто служат кожные покровы, поэтому к косметическим средствам, применяемым в первый год жизни ребенка, следует относиться с особой ответственностью и тщательно подбирать исходя из состава. На примере белка арахиса, непереносимость которого наблюдается у многих детей европейских стран и США, было показано, что сенсибилизация происходит уже в первые шесть месяцев жизни и напрямую связана с тем, что целый ряд косметических средств по уходу в своем составе содержат масло арахиса. Кроме того, в составе домашней пыли часто обнаруживается активная форма белка арахиса, которая является внешним фактором, приводящим к сенсибилизации грудного ребенка. Наличие корочек и повреждений на кожных покровах ребенка в пять раз снижает их барьерную функцию.

Несмотря на достижения современной генетики, на сегодня нельзя говорить о возможности профилактики и лечения аллергических заболеваний на генном уровне. В основе современной стратегии профилактики лежит уменьшение действия внешних факторов. В связи с этим основная цель аллергологии – выявление влияния факторов окружающей среды и снижение тяжести проявлений аллергического заболевания.

Терапия АД у детей должна начинаться как можно раньше и желательно на фоне пищевой десенсибилизации. Последнее направление пока очень ограничено, но работает в нашей стране, так как существует ряд требований

к назначаемым в этом случае пищевым белкам. У детей раннего возраста со склонностью к АД необходимо придерживаться следующих правил: кормление грудью – не менее 6 мес, как можно более позднее введение чужеродного молочного белка. Яичный и рыбный белок должен вводиться не ранее чем через 2 и 3 года соответственно.

Наружное лечение АД зависит от стадии и остроты процесса и должно воздействовать на все звенья патогенеза. Обязательно применение базисных препаратов, основной целью применения которых является смягчение и увлажнение кожи. Необходимо обращать внимание родителей и пациентов на правильность применения данной группы препаратов и соблюдение режима и кратности нанесения. Базисного ухода в виде монотерапии достаточно, когда пациент с сухой ксерозной кожей. При появлении первых признаков воспаления необходимо присоединить патогенетическое противовоспалительное лечение, и сегодня для этого представлено два класса препаратов: ТКС и ТИК.

Топические кортикостероиды (ТКС) занимают важное место в лечении АД, действуя на иммунные комплексы и снижая на клеточном и тканевом уровне выработку провоспалительных цитокинов. При этом препараты могут проникать через кожный барьер и производить минимальный системный эффект. К сожалению, у многих пациентов существует предвзятое отношение к этой группе препаратов. Кроме того, на фоне их бесконтрольного применения иногда могут возникать осложнения. В некоторых случаях из-за влияния на фибробласты развивается атрофия кожи; угнетение клеток Лангерганса приводит к частым присоединениям вторичной (бактериальной, грибковой и вирусной) инфекции.

Благодаря избирательному механизму действия препараты из группы ингибиторов кальцинев-

рина заслуживают особого внимания, так как действуют патогенетически и только на Т-клетки и тучные клетки, при этом не затрагивая полезные клетки кожи. Таким образом, пимекролимус обладает патогенетическим и селективным (избирательным) противовоспалительным действием, имеет высокий профиль безопасности, может использоваться длительно, начиная с трех месяцев жизни ребенка, применяется на любые участки кожи (даже чувствительные – лицо, веки, шея, складки, область половых органов), увеличивает длительность ремиссии, снижает потребность в ТКС и способен восстанавливать кожный барьер после длительного их использования. Раннее и патогенетическое лечение АД у детей позволяет снизить вероятность возникновения других проявлений атопического марша – атопический ринит и БА.

Главный врач дерматокосметологической клиники, кандидат медицинских наук Евгений Юрьевич Ерошкин в докладе «Подход к наружной терапии эстетически значимых участков кожи при различных дерматозах» осветил современные направления в лечении воспалительных кожных заболеваний.

Разнообразные по клиническим проявлениям и тяжести течения кожные заболевания (АД, экзема, псориаз, узловатая почесуха, системная красная волчанка и т.д.) можно объединить в одну группу по единственному признаку – воспалительному процессу.

Внедрение в практику ТКС кардинально изменило тактику терапии этих заболеваний, в значительной степени улучшив эффективность лечения. На основе ТКС создано большое количество лекарственных форм (мази, кремы, лосьоны и т.д.). Топические стероиды в целом хорошо купируют воспалительный процесс в коже, однако обладают рядом недостатков, с которыми практикующий врач часто сталкивается в своей клинической практике (ко-

роткая ремиссия после курса терапии, синдром отмены, системное действие, постоянный контроль лечения, избирательность применения, ограничения по возрасту, наличие целого ряда побочных эффектов).

С открытием в 90-х годах ингибиторов кальциневрина врачам удалось в значительной степени преодолеть многие проблемы, обусловленные использованием ТКС. История их создания была связана с производными макролактама аскомицина, обладающего антибактериальными свойствами. На сегодня известно, что ингибиторы кальциневрина являются селективными ингибиторами воспалительных цитокинов, обладают избирательным действием на Т-клетки и относятся к группе нестероидных иммуномодулирующих средств.

К преимуществам препаратов данной группы можно отнести отсутствие синдрома отмены, возможность длительного применения и использования на любых участках кожи как у взрослых, так и у детей с трехмесячного возраста. Кроме того, уникальным свойством действующего вещества является его доказанная эффективность в отношении ингибирования чувствительности рецепторов, что дает возможность в значительной степени продлить период ремиссии при АД на фоне хорошей переносимости препарата. ТКС воздействуют на большое количество структур кожи, тогда как ингибиторы кальциневрина обладают специфичным действием в отношении определенных клеточных элементов. При терапии АД всегда следует помнить о том, что страдает барьерная функция кожи. В то же время уникальный препарат Элидел, действующим веществом которого является пимекролимус, обладает всеми преимуществами ингибиторов кальциневрина и не воздействует на клетки Лангерганса. Кроме всего прочего, пимекролимус, благодаря своей липофильности хорошо проникает в эпидермис и при этом

не оказывает системного действия (Gschwind et al., 2008).

За время своего существования препарат зарекомендовал себя как очень эффективное средство для лечения АД, что подтверждается результатами крупных многоцентровых исследований. В одном из них были показаны эффективность и безопасность курса (6 нед) применения пимекролимуса у лиц с атрофическими изменениями кожи на фоне приема ТКС (Aschov R. et al., 2011). В случае применения пимекролимуса определялось улучшение состояния кожных покровов более чем у 50% пациентов, тогда как в контрольной группе такое улучшение отмечали менее 20%. Кроме того, пимекролимус восстанавливал эпидермальный барьер, практически не влияя на маркеры иммунных клеток и воспаления.

В Европейских рекомендациях четко показано место ингибиторов кальциневрина в комплексном лечении АД. Довольно часто высказывается ошибочное мнение, что ТКС и ингибиторы кальциневрина нельзя объединять, используя при этом препараты только одной группы. На самом деле у каждой группы препаратов существует определенная ниша, и в терапии АД следует использовать все возможные средства. В Европейских рекомендациях четко показано, что при легких формах следует назначать базисное лечение и ингибиторы кальциневрина. При более тяжелых формах АД необходимо начинать со стероидных препаратов и далее использовать поддерживающую терапию ингибиторами кальциневрина.

Таким образом, если требуется длительное и безопасное противовоспалительное лечение, особенно на чувствительных участках кожи (лицо, веки, шея, область половых органов и складки), препарат пимекролимус 1% крем (Элидел) является наиболее подходящим, особенно в случае хронической патологии.

Подготовил
Владимир САВЧЕНКО

Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы



Григорьев Д.В.
Федеральное медико-биологическое агентство России, г. Москва

Многоформная эритема (МЭ) – это острое самоизлечивающееся заболевание кожи, характеризующееся внезапным появлением симметричных фиксированных красных узелков, часть которых превращается в типичные и/или изредка «атипичные» узелковые мишеневидные элементы. Эта сыпь часто вызывается инфекцией, особенно вирусом простого герпеса. Различают две формы МЭ – большая и малая многоформная экссудативные эритемы. Обе имеют характерным признаком одинаковый тип первичных поражений (мишени), но различаются присутствием или отсутствием поражения слизистой оболочки и общими симптомами. У подавляющего большинства больных клинически МЭ можно отличить от синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла, основываясь на типе первичных поражений кожи и их распределении.

История. МЭ впервые описал австрийский дерматолог Фердинанд фон Гебра в 1860 г. Заболевание, которое он описал, было легким с внезапным возникновением сотен красных узелков. Путем ежедневного наблюдения фон Гебра зарегистрировал те самые первоначальные узелки, преобразуемые в поражения с концентрическими зонами изменения цвета, которым он дал имя «мишеневидные элементы». Однако фон Гебра не описал ни продромального периода, ни поражений слизистых оболочек. Он установил, что это состояние было рецидивирующим, и упомянул «ежегодный тип», который рецидивировал каждую осень.

Позже МЭ подразделил на большую и малую формы Бернард Томас в 1950 г. Томас считал, что

болезнь фон Гебры является малой формой МЭ, а тяжелый некроз слизистых оболочек с кожными высыпаниями, подобными МЭ, – большой формой заболевания. С 1950 г. много путаницы создалось вокруг определения МЭ, отчасти потому, что некоторые авторы, особенно в США, констатировали, что большая форма МЭ включает синдром Стивенса–Джонсона. Однако современные исследования прояснили ситуацию, обеспечив вескими доказательствами, что термин «малая форма МЭ» следует сохранить за болезнью фон Гебры, а термин «большая форма МЭ» следует использовать для МЭ, связанной с поражениями слизистых оболочек и общими симптомами, но не для описания синдрома Стивенса–Джонсона, т.к. последний

и большая форма МЭ являются отдельными клиническими заболеваниями.

Эпидемиология

МЭ преимущественно наблюдаются у молодых людей и весьма редко в детском возрасте. Приблизительно 20% всех случаев МЭ встречается в детстве. Имеется небольшое преобладание лиц мужского пола, но без расовых различий. Точный уровень заболеваемости МЭ неизвестен.

Патогенез

Современное понимание предполагает, что МЭ наиболее вероятно и у большинства больных является кожно-слизистым проявлением особой, направленной на кожу иммунной реакции, которая наблюдается в условиях

инфекции у предрасположенных лиц. Вирус простого герпеса, несомненно, является самым частым связанным инфекционным фактором, а *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum* и *Parapox virus* можно наблюдать реже. Сообщалось, что МЭ, связанная с гистоплазмозом, встречается чаще у больных с сопутствующей узловой эритемой. В настоящее время данные за вирус Эпштейна-Барра как пусковой фактор неполны. Реже МЭ связана с лекарствами или системными заболеваниями (табл. 1). Однако необходимо учитывать возможность синдрома Стивенса-Джонсона, генерализованной фиксированной эритемы, высыпания при полиморфной лекарственной экзантеме или крапивнице, если предполагаемым диагнозом является лекарственно-индуцированная МЭ. Стоит отметить, что несколько физических факторов, например травма, холод, ультрафиолет и электронное излучение высокого напряжения, описаны как пусковые факторы МЭ, связанной с инфекциями, лекарствами или системными заболеваниями.

В настоящее время не существует четко определенной генетической предрасположенности для развития МЭ. Несколько небольших исследований связи антигенов HLA обнаружили различные ассоциации: HLA-DQw3, DRw53 и Aw33. Эти HLA-ассоциации отличаются от ассоциаций, описываемых для синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН.

Целый ряд местных продуктов, по сообщениям, связан с МЭ. Этот перечень включает противомикробные средства (хлорамфеникол, эконазол, линкомицин, неомицин, сульфаниламиды), консерванты (формальдегид, этилендиамин), сенсibilizаторы (динитрохлорбензол, дифенилциклопропанон), отдушки (перуанский бальзам), кетопрофен и местные кортикостероиды (будесонид, триамцинолона ацетонид).

Таблица 1. Пусковые факторы МЭ

Инфекции (приблизительно 90% случаев):	
Вирусные	ВПГ 1-го и 2-го типа Parapoxvirus Вирус ветряной оспы Аденовирус Вирус Эпштейна-Барра Цитомегаловирус Вирусы Коксаки Парвовирус B19 ВИЧ
Бактериальные	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Salmonella</i> Микобактерия туберкулеза
Грибковые	<i>Histoplasma capsulatum</i> Дерматофиты
Лекарства (<10% случаев)	Главным образом: НПВП Сульфаниламиды Противоэпилептические средства Антибиотики
Внешние воздействия	Сумах ядовитый
Общие заболевания (редко)	Воспалительная болезнь кишечника Красная волчанка* (синдром Роуэлла) Болезнь Бехчета*

*могут быть картиной кожных поражений, а не пусковых механизмов

Вирус простого герпеса

У большинства детей и взрослых с МЭ это заболевание вызывается ВПГ 1-го и 2-го типов. Предшествующий простой герпес губ отмечается приблизительно у 50% лиц с МЭ. Простой герпес губ может предшествовать началу поражений кожи, наблюдаться одновременно или быть явным последствием, как мишеневидные элементы МЭ уже появились. Чаще всего герпес губ предшествует мишеневидным поражениям МЭ за 3–14 дней. Предполагается, что большинство случаев у детей и молодых людей обусловлено ВПГ 1-го типа, но сообщалось о подтвержденных случаях ВПГ 2-го типа у подростков и молодых людей.

Большая часть наших современных знаний относительно МЭ связана с исследованием герпесассоциированной (ГА) МЭ. В пределах пораженного эпидермиса обнаружены не только кодируемые ВПГ белки, но и ДНК ВПГ

можно выявить в начальных красных узелках или внешней зоне мишеневидных элементов у 80% лиц с МЭ. Присутствие фрагментов ДНК ВПГ (чаще всего составленных из последовательностей, которые кодируют его ДНК-полимеразу) в пределах кожных поражений, а также экспрессия кодируемых вирусом антигенов на кератиноцитах может истолковываться как доказательство в пользу репликации ВПГ в пределах участков пораженной кожи. Однако репликация должна быть на низком уровне, т.к. обычно ВПГ невозможно культивировать из поражений МЭ.

Считается, что воспаление в поражениях кожи является частью ВПГ-специфичного ответа хозяина. Лица с ГАМЭ имеют нормальный иммунитет к ВПГ, но, возможно, у них есть препятствие для удаления этого вируса из инфицированных клеток; в участках пораженной кожи ДНК

ВПП может сохраняться в течение 3 мес., даже после того, как поражение уже зажило. Развитие кожных поражений запускается последовательностями ДНК ВПП в коже и рекрутированием вирус-специфических клеток Т-хелперов 1-го типа, которые вырабатывают γ -интерферон в ответ на вирусные антигены в коже. Считается, что за этим следует «аутоиммунный» ответ, возникающий в результате рекрутирования Т-клеток, которые отвечают на аутоантигены, высвобождаемые лизированными/апоптозными, содержащими вирусный антиген, клетками. Совсем недавно было продемонстрировано, что описанные выше фрагменты ДНК ВПП транспортируются предшественниками клеток Лангерганса CD-34 периферической крови в места, предшествующие каждому высыпанию, где будут развиваться поражения кожи МЭ.

Клиническая картина. Из-за определенной степени клинического сходства почти до последнего времени считалось, что большая и малая форма МЭ, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла являются частью спектра

одного заболевания. Однако, как обсуждалось ранее, в настоящее время имеется веское доказательство в пользу того, что МЭ является заболеванием, отличным от синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла на нескольких уровнях – клиническом, прогностическом и этиологическом. Клинические критерии позволяют отличать обе формы МЭ от синдромов Стивенса-Джонсона и Лайелла у подавляющего большинства больных. Этими клиническими критериями являются, как следует ниже:

- 1) тип первичного поражения кожи;
- 2) распределение поражений кожи (топография);
- 3) присутствие или отсутствие явных поражений слизистых оболочек;
- 4) присутствие или отсутствие общих симптомов (табл. 2).

Первичные кожные поражения. Характерным первичным кожным поражением МЭ является типичный мишеневидный элемент. Последний имеет размер менее 3 см в диаметре, обладает правильными округлыми очертаниями и хорошо очерченным краем и состоит

по крайней мере из трех отчетливых зон, например из двух concentрических колец изменяющегося цвета, окружающих центральную круговую зону, которая имеет признаки повреждения эпидермиса в форме формирования пузыря или корки. Такой типичный мишеневидный элемент иногда называют «поражением-радужкой» из-за его радугоподобного внешнего вида.

Начальные мишеневидные элементы часто имеют центральную темную и красную наружную зоны, но могут развиваться в три зоны изменения цвета. Каждое concentрическое кольцо в пределах мишеневидного элемента, вероятнее всего, представляет собой результат того же самого продолжающегося патологического процесса. Это может объяснить, почему некоторые пациенты имеют только ограниченное количество полностью развитых типичных мишеней среди целого ряда мишеневидных элементов, которые еще не типичны или не полностью развиты, в то время как у других все эти поражения находятся на той же самой стадии развития, создавая, таким образом, монотипное

Таблица 2. Сравнение МЭ и синдрома Стивенса-Джонсона

Заболевание	Тип кожных поражений	Распределение	Поражение слизистых оболочек	Общие симптомы	Прогрессирование в ТЭН	Пусковые факторы
Малая форма МЭ	Типичные мишени; \pm узелковые атипичные мишени	Конечности (особенно локти, колени, запястья, кисти))	Нет или легкое	Нет	Нет	ВПП; другие инфекции
Большая форма МЭ	Типичные мишени; \pm узелковые атипичные мишени; иногда буллезные поражения	Конечности, лицо	Тяжелое	Имеются	Нет	ВПП; микоплазма пневмонии; другие инфекции; редко лекарства
Синдром Стивенса-Джонсона	Темные пятна с/без отслойки эпидермиса; пятнистые атипичные мишени; буллезные поражения (отслойка эпидермиса <10%)	Туловище, лицо	Тяжелое	Имеются	Возможно	Лекарства

клиническое проявление. С учетом возможности того, что может присутствовать только немного типичных мишеневидных элементов, очень важен полный осмотр кожи.

При МЭ возвышающиеся атипичные узелковые мишеневидные элементы могут либо сопровождать типичные мишеневидные элементы, либо составлять первичное кожное поражение. Эти особые поражения определяются как округлые, отечные, пальпируемые и напоминающие МЭ, но только с двумя зонами и/или плохо ограниченным краем. Их необходимо отличать от плоских (пятнистых) атипичных мишеней, которые наблюдаются при синдроме Стивенса-Джонсона и ТЭН, но не при МЭ. Последние определяются как округлые поражения, которые также напоминают МЭ, но только с двумя зонами/или плохо ограниченным краем, а также являются непальпируемыми (с исключением возможного центрального пузырька или пузыря).

Распределение кожных поражений. Хотя существуют значительные колебания у разных индивидуумов, обычно присутствуют многочисленные поражения. Вообще поражения МЭ развиваются преимущественно на конечностях и лице; мишеневидные элементы, так же как и все высыпания МЭ, предпочитают верхние конечности. Тыльная поверхность кистей и предплечья является наиболее часто поражаемым местом, но ладони, шея, лицо и туловище также являются распространенными локализациями. Поражение голеней наблюдается реже. Также элементы МЭ могут появляться в пределах участков солнечных ожогов. Кроме того, высыпания имеют тенденцию группироваться, особенно на локтях и коленях. Может наблюдаться феномен Кебнера, причем мишеневидные элементы появляются на участках повреждения кожи, например при расчесах или как эритема и отек проксимальных ногтевых валиков в местах хронической самотравмы. Это повреждение должно предшествовать началу высыпания МЭ, т.к. феномен Кебнера не может проявляться, когда поражения МЭ уже появились.

Поражения слизистых оболочек. Тяжелое поражение слизистой оболочки является характерным признаком большой формы МЭ. Поражение слизистой обычно отсутствует при малой форме МЭ, а когда присутствует, поражений немного по числу и они умеренно-симптоматичны. Первичные поражения слизистой везикулобуллезны и быстро превращаются в болезненные эрозии, которые поражают слизистую губ и щек, а также слизистые глаз и половых органов. На губах эрозии быстро покрываются болезненными корками. Эрозии аногенитальной слизистой часто протяженные и полициклические с влажным основанием.

Общие симптомы. Общие симптомы почти всегда имеются при большой форме МЭ и отсутствуют или ограничены при малой. При большой форме МЭ этими общими симптомами, которые обычно предшествуют поражениям кожи или сопровождают их, являются лихорадка и слабость различных степеней. Артралгии с отеком сустава иногда описывали так же, как поражение легких, подобное атипичной пневмонии. Является ли последняя легочным проявлением МЭ, выбирая из одной из связанных инфекций, например *Mycoplasma pneumoniae*, неясно. Почечные, печеночные или гематологические нарушения в контексте большой формы МЭ редки.

Объединив эти четыре клинических критерия, можно сделать разграничение между большой, малой формой МЭ и синдромом Стивенса-Джонсона (табл. 2).

Естественное течение. При МЭ собирается анамнез внезапного появления кожных высыпаний, причем почти все эти поражения появляются в течение 24 ч и полного развития достигают за 72 ч. Отдельные элементы остаются фиксированными на этом же самом месте в течение 7 дней и более. Больные испытывают чувство зуда и жжения в пораженных местах.

Для большинства лиц с МЭ эпизод длится 2 нед. и заживление происходит без осложнений; одним возможным редким исключением являются глазные осложнения в условиях большой формы МЭ, которые могут наблюдаться, если немедленно не начат надлежащий уход за глазами. Иногда наблюдается поствоспалительная гипер- или гипопигментация. У больных с МЭ обычно наблюдается неосложненное клиническое течение, хотя рецидивы в случае ГАМЭ довольно распространены. Один рецидив, как было описано фон Геброй, может наблюдаться каждую осень. Большинство больных с рецидивирующей ГАМЭ имеют один или два эпизода в год, а исключением являются пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты. Использование иммуносупрессивных средств, таких как кортикостероиды, может быть связано с более частыми и более длительными эпизодами МЭ. Эти лица могут иметь 5 или 6 эпизодов в течение года или почти непрерывное заболевание, при котором один приступ не полностью разрешился до того, как наблюдается другой. Также увеличивается частота вторичных бактериальных инфекций с длительным применением кортикостероидов.

Гистопатология. МЭ является клинко-патологическим, а не только гистологическим диагнозом. Гистологические данные характерны, но неспецифичны и используются только для исключения заболеваний в дифференциальном диагнозе, например красной волчанки и васкулита. При МЭ кератиноциты являются мишенью воспалительного по-

но, причем почти все эти поражения появляются в течение 24 ч и полного развития достигают за 72 ч. Отдельные элементы остаются фиксированными на этом же самом месте в течение 7 дней и более. Больные испытывают чувство зуда и жжения в пораженных местах.

Для большинства лиц с МЭ эпизод длится 2 нед. и заживление происходит без осложнений; одним возможным редким исключением являются глазные осложнения в условиях большой формы МЭ, которые могут наблюдаться, если немедленно не начат надлежащий уход за глазами. Иногда наблюдается поствоспалительная гипер- или гипопигментация. У больных с МЭ обычно наблюдается неосложненное клиническое течение, хотя рецидивы в случае ГАМЭ довольно распространены. Один рецидив, как было описано фон Геброй, может наблюдаться каждую осень. Большинство больных с рецидивирующей ГАМЭ имеют один или два эпизода в год, а исключением являются пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты. Использование иммуносупрессивных средств, таких как кортикостероиды, может быть связано с более частыми и более длительными эпизодами МЭ. Эти лица могут иметь 5 или 6 эпизодов в течение года или почти непрерывное заболевание, при котором один приступ не полностью разрешился до того, как наблюдается другой. Также увеличивается частота вторичных бактериальных инфекций с длительным применением кортикостероидов.

вреждения, а апоптоз отдельных кератиноцитов является самой ранней патологической находкой. По мере того как развивается процесс, наблюдаются спонгиоз и фокальная вакуольная дегенерация базальных кератиноцитов. Видны также поверхностный дермальный отек и околососудистые инфильтраты мононуклеарных лейкоцитов и Т-лимфоцитов. Иммуно-флуоресцентные данные неспецифичны. Описаны гранулярные депозиты IgM и C3 вокруг поверхностных кровеносных сосудов и локально в эпидермально-дермальном соединении. Специфические антигены ВПГ выявлены в кератиноцитах иммунофлуоресценцией, геномная ДНК ВПГ установлена амплификацией ДНК-образцов биопсии кожи.

По сравнению с синдромом Стивенса-Джонсона компонент дермального воспаления более заметен при МЭ, а компонент эпидермального некролиза более изолирован. При МЭ не наблюдаются большие пласты эпидермального некроза.

Дифференциальный диагноз

Многие специалисты (недерматологи) осуществляют гипердиагностику МЭ, относя лиц с крапивницей в категорию МЭ. Необходимо строго соблюдать клинические критерии Brice и соавт. для разграничения МЭ от крапивницы (табл. 3).

Многие заболевания могут включать образование мишенеподобных элементов и мимикрировать МЭ, включая ранее упомянутую крапивницу, фиксированную лекарственную эритему, подострую кожную красную волчан-

ку, кольцевидную центробежную эритему и несколько форм васкулитов. Чтобы исключить эти заболевания, используется биопсия кожи. Однако существует значительный клинический перекрест между МЭ и генерализованной фиксированной эритемой. Помогает в постановке диагноза выявление общего количества поражений (сотни), но важно также попытаться определить количество поражений, имевшихся при первой вспышке заболевания (т.е. меньше высыпаний при фиксированной лекарственной эритеме).

Рецидивирующая МЭ в детстве может мимикрировать в полиморфную световую реакцию или ювенильное весеннее высыпание, при которых они могут вызываться солнцем и развиваться с первым значительным воздействием солнца весной. У больных с системной красной волчанкой редкие отдельные поражения могут имитировать истинные мишеневидные поражения МЭ, но другие поражения, характерные для красной волчанки, обычно тоже присутствуют. Начальные поражения при васкулите, особенно уртикарном, могут подражать мишеневидным элементам МЭ. Требуется биопсия кожи, чтобы исключить как системную красную волчанку, так и васкулит; дополнительные ключи включают повышенную СОЭ, аутоантитела и низкие сывороточные уровни комплемента.

Лечение

Варианты терапии включают в себя общее и местное лечение острого заболевания, а также профилактические мероприятия при рецидивирующем течении. Местное лечение состоит из местных

антисептиков для эрозированных кожных поражений и антисептических/антигистаминных полосканий и местных анестезирующих растворов при поражении полости рта. Назначение местных глазных средств должно осуществляться в сотрудничестве с окулистом.

Не существует двойных слепых или открытых исследований общих методов лечения для острого эпизода МЭ. Когда пусковой фактор возможно выявить (например, ВПГ или *Mycoplasma pneumoniae*), следует начать специфическое лечение; в случае ВПГ это будет супрессивная терапия. В большинстве случаев МЭ, особенно малой формы, обычно бывает достаточно симптоматического лечения, легкие случаи не лечат. Антигистаминные средства внутрь в течение 3–4 дней могут уменьшить жжение и зуд кожи.

Больные с множественными мишеневидными элементами и тяжелой формой МЭ с функциональными нарушениями быстро отвечают на 1–3-недельный курс преднизолона. Преднизолон (0,5–1,0 мг/кг) продолжают принимать до достижения контроля (устранения или облегчения симптомов заболевания – прим. ред.). Вторым вариантом системного лечения глюкокортикоидами является пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 3-х последовательных дней. Лечение с помощью преднизолона может успешно оборвать рецидив.

Ацикловир, применяемый непрерывно по 400 мг 2 раза/сут., предупреждает ГАМЭ во многих случаях. ГАМЭ не предупреждается, если ацикловир назначается после того как рецидив простого

Таблица 3. Различие между крапивницей и МЭ

Крапивница	МЭ
Центральная зона – нормальная кожа	Центральная зона – поврежденная кожа (темная, буллезная или покрытая коркой)
Элементы переходящие, длятся менее 24 ч	Элементы постоянные в течение по крайней мере 7 дней
Новые высыпания появляются ежедневно	Все элементы появляются в пределах первых 72 ч
Связана с отеком лица, кистей или стоп	Нет отека

герпеса очевиден, и не имеет никакой пользы после того, как МЭ развилась. Ацикловир использовался некоторыми пациентами непрерывно в течение многих лет без каких-либо явных побочных эффектов.

Больные рецидивирующей МЭ должны получать ацикловир (где ВПГ не является явным пусковым фактором) в течение 6 мес. Валацикловир и фамцикловир всасываются лучше, чем ацикловир, и могут использоваться у больных, которые не отвечают на ацикловир. Если эти способы лечения не имеют успеха, можно попробовать дапсон или антималярийные средства. Азатиоприн успешно использовали у пациентов с тяжелым заболеванием, у которых все другие способы лечения не дали успеха. Ответ на лечение был дозозависимым (100–150 мг/сут.). После прерывания лечения наблюдались рецидивы.

Синдром Стивенса–Джонсона и Лайелла

Введение. Синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – редкие, острые и угрожающие жизни заболевания кожи и слизистых оболочек, которые почти всегда являются лекарственно-обусловленными. Они являются следствием распространенной клеточной смерти кератиноцитов, которая ведет к отделению значительных участков кожи в эпидермодермальном соединении, вызывая внешний вид ошпаренной кожи. Эта распространенная клеточная гибель также ведет к отслойке слизистой оболочки, и она вносит вклад в типичные симптомы синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН, которые включают: высокую лихорадку, боль в коже от умеренной до сильной, страх и слабость. Заболевание имеет непредсказуемое течение. Первоначально доброкачественно выглядевший дерматоз может быстро прогрессировать, а когда видимая отслойка кожи уже произошла, то трудно определить, когда она завершится. Несколь-

ко исследований коснулись клинических признаков синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН, и в настоящее время существует основа диагностических критериев. Риск смерти также может быть точно спрогнозирован, для этого применяют показатель тяжести болезни, специально разработанный для прогнозирования клинического исхода ТЭН.

Так как прогноз соотносится с быстротой, с которой лекарственно-виновник выявляется и отменяется, то крайне важно быстро установить правильный клинический диагноз с тем, чтобы причинное лекарственное средство могло быть отменено и надлежащее консервативное лечение было начато как можно быстрее. Хотя в течение длительного времени в прошлом считалось, что ТЭН и, особенно синдром Стивенса–Джонсона, являются частью спектра заболеваний, которые включали большую форму МЭ (любая из которых имеет клинически сходные поражения слизистых), эти состояния в настоящее время необходимо различать. Синдром Стивенса–Джонсона и ТЭН надо также отличать от дерматозов, таких как синдром стафилококковой ожоженной кожи, генерализованная фиксированная лекарственная эритема и острый генерализованный экзентематозный пустулез, т.к. их ведение и прогноз совершенно разные.

Быстрая диагностика и, соответственно, быстрое определение и отмена причинного лекарства признаны главным фактором улучшения исхода при синдроме Стивенса–Джонсона и ТЭН. Высококачественное поддерживающее лечение, если оно возможно в блоке интенсивной терапии с современным оборудованием и обученным средним медицинским персоналом, может улучшить исход. Специфические способы лечения синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН еще не достигли стандартов одобрения медицины, основанной на доказательствах, отчасти потому, что истолкова-

ние молекулярных механизмов в настоящее время неполное. Их низкий уровень распространения и угрожающий жизни потенциал делают рандомизированные клинические испытания трудными к выполнению. Несмотря на это, интересные подходы, основанные на известных элементах патогенеза синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН в небольших сериях случаев заболевания, уже описаны.

История. В 1922 г. два американских врача, Стивенс и Джонсон, описали острый кожно-слизистый синдром у двух подростков. Это заболевание имело типичными признаками тяжелый гнойный конъюнктивит, тяжелый стоматит с обширным некрозом слизистой оболочки и подобную МЭ кожную сыпь. Оно стало известно в качестве синдрома Стивенса–Джонсона и было признано тяжелым заболеванием кожи и слизистых с редкими смертельными исходами. Синдром Стивенса–Джонсона в 1950 г. был назван Бернардом Томасом большой формой МЭ. Однако современные клинические исследования сделали очевидным, что термин «большая форма МЭ» не должен использоваться, чтобы описывать синдром Стивенса–Джонсона, т.к. это различные заболевания.

В 1956 г. Алан Лайелл описал четверых больных с некоей сыпью, «имеющей сходство с ошпариванием кожи объективно и субъективно», которую он назвал «токсический эпидермальный некролиз». «Токсический» – приписываемый токсемии – циркуляции какого-то токсина, который, как полагали, отвечает за общие симптомы и эпидермальный некролиз. Лайелл придумал термин «некролиз», скомбинировав ключевой клинический признак «эпидермолиз» с типичным гистопатологическим признаком «некроз». Он также описал тяжелое проявление болезни на слизистых оболочках как часть этого синдрома и отметил, что имелось очень слабое воспаление в дерме,

признак, который позже назвали «дермальное безмолвие». Этот признак расходился с явным воспалительным инфильтратом других пузырных заболеваний, таких как МЭ, герпетический дерматит и буллезный пемфигоид.

Происхождение этого «токсина» не сразу стало ясным. Лекарства (сульфаниламиды и бутазоны) и виды стафилококка были основными кандидатами. В итоге такие термины, как «индуцированный стафилококком ТЭН» и «индуцированный лекарством синдром ошпаренной кожи» существовали в течение десятилетий. Когда ни лекарство, ни стафилококковая инфекция не могли быть легко определены, ТЭН назывался «смешанным» или «идиопатическим» с учетом возможных различных причин, а также отсутствия правдоподобной связи между последними и ТЭН. В итоге в то время считали, что ТЭН является типом кожной реакции на множественные стимулы.

Описание субгранулярного эпидермального расщепления у новорожденных мышей после воздействия золотистым стафилококком 2 фагогруппы, последующее открытие нового стафилококкового экзотоксина, названного эпидермолитический токсин, и отсутствие явного некроза кератиноцитов привели к разграничению ТЭН от того, который станет известен как «синдром стафилококковой ошпаренной кожи». Здесь следует отметить, что у одного из первоначальных пациентов Лайелла в действительности имелся синдром стафилококковой ошпаренной кожи, и, несмотря на то, что к тому времени он уже заметил гистологические различия между ТЭН и ССОК, эти различия были отнесены к различной степени повреждения.

По мере того как все больше больных описывали в годы после исследования Лайелла, стало ясно, что главным образом определенные лекарства, такие

как сульфаниламиды, пиразолоны, барбитураты и антиэпилептические средства, были связаны с ТЭН. В то же самое время лекарства стали рассматривать в качестве причины МЭ, связанной с тяжелым стоматитом. Поэтому в то время считалось, что эпидермальный тип МЭ (как дал определение Орфанос и соавт.), синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН являются частью непрерывного спектра кожных реакций. Однако стало ясно, что ВПГ является главной причиной МЭ и что этот вирус не имеет отношения к ТЭН. В последнее время группа Жан-Клода Роже прояснила этот вопрос, предоставив клиническое подтверждение того, что МЭ и синдром Стивенса-Джонсона являются клинически особыми заболеваниями с разными причинами и прогнозом. Все больше появляется доказательств, что синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН являются двумя концами диапазона тяжелых эпидермолитических побочных кожных лекарственных реакций, отличающихся только степенью отслойки кожи.

Эпидемиология. Синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН являются редкими заболеваниями с годовым коэффициентом заболеваемости 1,2–6 и 0,4–1,2 на 1 млн населения соответственно. ТЭН поражает женщин чаще, чем мужчин, с соотношением 1,5:1, коэффициент заболеваемости увеличивается с возрастом. Группами больных с высокой степенью риска являются больные с генотипами медленных ацетиляторов, иммунокомпрометированные пациенты (например, ВИЧ-инфекция, лимфома) и больные с опухолями мозга, которые в настоящее время подвергаются радиотерапии и одновременно получают противоэпилептические средства. У лиц со СПИДом риск развития ТЭН в 1000 раз выше, чем в общей популяции.

О применении лекарств сообщается более чем у 95% больных с ТЭН. Устойчивая связь между

приемом лекарства и развитием кожного высыпания наблюдается в 80% случаев. Другие редкие причины включают инфекции и иммунизацию. Литература отражает менее четкое взаимоотношение между лекарствами и синдромом Стивенса-Джонсона; утверждают, что только 50% случаев синдрома Стивенса-Джонсона являются лекарственно-обусловленными. Однако это, безусловно, является недооценкой и, наиболее вероятно, обусловлено отчасти путаницей, которая ранее существовала относительно диагностического разграничения между синдромом Стивенса-Джонсона и МЭ.

На сегодняшний день установлено, что более чем 100 лекарственных средств связаны с синдромом Стивенса-Джонсона/ТЭН. Наиболее часто участвующие лекарства перечисляются в таблице 4 и главным образом включают в себя антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и антиконвульсанты. Среди первых сульфаниламиды наиболее отчетливо связаны с синдромом Стивенса-Джонсона и ТЭН; другие антимикробные средства включают аминопенициллины, хинолоны, цефалоспорины, тетрациклины и противогрибковые средства. В общем, сообщается, что риск развития синдрома Стивенса-Джонсона самый высокий в течение начальной недели (начальных недель) лечения. К тому же, более вероятно, что лекарства с длительным периодом полураспада вызовут лекарственные реакции и смертельный исход, чем средства с коротким периодами полураспада, даже если они химически родственны.

Патогенез. На сегодняшний день точная последовательность молекулярных и клеточных событий, которые ведут к развитию синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН, понятна только отчасти. Предполагаемый патогенез должен принять во внимание редкость этой реакции и участие

Таблица 4. Лекарства, наиболее часто связанные с синдромом Стивенса-Джонсона и ТЭН

Аллопуринол	Ламотриджин
Аминопенициллины	Фенилбутазон
Тиоацетазон	Пироксикам
Антиретровирусные средства	Сульфадiazин
Барбитураты	Сульфадоксин
Карбамазепин	Сульфасалазин
Хлормезанон	Триметоприм-сульфаметаксазол
Фенитоин	

специфических типов лекарств.

Убедительные факты наводят на мысль, что синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН связаны с нарушенной способностью обезвреживать реактивные промежуточные лекарственные метаболиты. Полагают, что они инициируются иммунным ответом на антигенный комплекс, сформированный реакцией таких метаболитов с определенными тканями хозяина. Также, возможно, играет роль генетическая восприимчивость, что подтверждается повышенной частотой встречаемости HLA-B*5801 у лиц, которые заболели ТЭН из-за аллопуринола. Генетическая предрасположенность к синдрому Стивенса-Джонсона и ТЭН, по данным последних исследований в китайской популяции, определяется аллелем HLA-B*5801. Кроме того, сильная связь между HLA-B*5802 и индуцированным карбамазепином синдромом Стивенса-Джонсона была описана в той же самой популяции. Наконец, аллель HLA-DQB1*0601 описали у внушительно несоразмерного числа белых больных с синдромом Стивенса-Джонсона и глазами осложнениями, наводя на мысль, что эта аллель может давать повышенный риск для данного особого клинического фенотипа.

Цитотоксические Т-клетки, экспрессирующие рецептор кожного хоуминга, кожный лимфоцит-ассоциированный антиген (CTL), наблюдаются в самом начале развития кожных поражений. Вероятно, что они являются лекарственно-специфическими Т-клетками. Важные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли α, интер-

ферон γ, ИЛ-18 и Fas лиганд, также присутствуют в пораженном эпидермисе и/или пузырной жидкости больных с ТЭН, так же как часто наблюдали несоответствие между степенью эпидермального повреждения и малочисленностью воспалительного инфильтрата. Наконец, типичный интервал между началом лекарственной терапии и синдромом Стивенса-Джонсона/ТЭН находится между 1 и 3 нед., предполагая период сенсибилизации и обеспечивая дополнительную поддержку для роли иммунной системы в их патогенезе. Этот период значительно укорачивается у больных, которые, к сожалению, подвергаются повторному воздействию лекарства, которое ранее привело к синдрому Стивенса-Джонсона или ТЭН.

В последнее время было ясно продемонстрировано, что тканевое повреждение, описанное патологами как эпидермальный некроз, обусловлено клеточной гибелью кератиноцитов посредством апоптоза. Клеточная гибель апоптозом является строго регулируемым физиологическим процессом, который делает возможным удаление ненужных клеток, не вызывая воспалительного ответа и его последствий. Нарушения в контроле апоптоза обнаруживаются при целом ряде болезней человека, например, раке, аутоиммунных нарушениях, дегенеративных заболеваниях и СПИДе.

Апоптоз кератиноцитов – явный признак ранних стадий синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН, он является первым характерным морфологическим признаком специфического тканевого повреждения при этом заболевании. Классиче-

ская гистологическая картина распространенного эпидермального некролиза является в действительности картиной последствия апоптоза кератиноцитов. В самом деле, это апоптотическое состояние клеток является кратковременным по природе. В физиологических условиях апоптотические клетки быстро удаляются на ранней стадии фагоцитами, причем последние имеют способность специфически выявлять и поглощать апоптотические клетки.

В ситуации, когда уровень распространенности апоптоза превышает функциональную возможность фагоцитов удалять такие клетки, эти апоптотические клетки прогрессивно некротизируются и высвобождают внутриклеточное содержимое, запуская, таким образом, воспалительный ответ. При синдроме Стивенса-Джонсона и ТЭН в течение нескольких часов апоптоз кератиноцитов становится очень обильным в пораженной коже, таким образом быстро превышая фагоцитарную функциональную способность профессиональных и непрофессиональных например, кератиноцитов, локализованных в коже. В течение промежутка от нескольких часов до нескольких дней эти апоптотические кератиноциты некротизируются; наряду с потерей сцепления к соседним кератиноцитам и базальной мембране весь эпидермис теряет жизнеспособность, создавая, таким образом, знакомую картину полнослойного эпидермального некролиза.

Определенные цитокины семейства ФНО, связавшись с их специфическими рецепторами клеточной поверхности («рецепторы смерти»), имеют способность вызывать апоптоз. Такие «рецепторы смерти» действуют как сенсоры клеточной поверхности, которые выявляют наличие особых внеклеточных сигналов смерти и быстро запускают клеточную деструкцию через апоптоз. Одним из этих клеточных сенсоров и триггеров апоптоза является так называемая пара рецептор-лиганд Fas(CD95) –

Fas ligand (FasL, CD95L). Кожа является первым местом тканевого повреждения в начале синдрома Стивенса–Джонсона и ТЭН, и известно, что как Fas, так и FasL, экспрессируются в эпидермальных кератиноцитах. Недавно было продемонстрировано, что апоптоз кератиноцитов в пораженной коже больных ТЭН связан с сильно увеличенной экспрессией кератиноцитарного FasL наряду с сохраненными уровнями экспрессии кератиноцитарного Fas. Приготовление криостатных срезов пораженной кожи с Fas-чувствительными клетками в качестве мишеней продемонстрировало, что кератиноцитарный FasL цитолитически активен при ТЭН; цитолиз можно предупредить моноклональными антителами, которые препятствуют взаимодействию Fas и FasL.

Новая модель состоит в том, что в нормальной коже низкие уровни FasL экспрессируются кератиноцитами и локализуются внутриклеточно. В пораженной ТЭН коже высокие уровни FasL экспрессируются кератиноцитами и локализуются на клеточной поверхности. В итоге, взаимодействия клеточной поверхности между кератиноцитарными Fas и FasL на соседних клетках затем возможны. После контакта с Fas, FasL клеточной поверхности вызывает полимеризацию Fas и быстрое сигнализирование кератиноцитарной клеточной смерти через апоптоз. Так как Fas и FasL коэкспрессируются на большом количестве кератиноцитов в пораженной коже, то апоптоз кератиноцитов может быть обильным, приводя к деструкции больших участков эпидермиса.

Кроме того, некроз кератиноцитов может опосредоваться лекарственно-специфичными CD8 цитотоксическими Т-клетками через перфорин-гранзимовый путь. Ключевая роль лекарственно-специфичных Т-лимфоцитов в механизмах большинства лекарственных реакций подтверждена исследованиями *in vitro*

многих клонов Т-лимфоцитов. CD3+, CD8+, CD28-, KIR/KAR, CLA-положительные цитотоксические Т-клетки с цитотоксичностью, подобной натуральным киллерам, преобладали в ранней пузырьной жидкости ТЭН.

Индукцибельную синтазу азотной кислоты можно обнаружить в коже при синдроме Стивенса–Джонсона/ТЭН, что может указывать на то, что закись азота вносит вклад в апоптоз и некроз. Матриксная металлопротеиназа MMP2 играет значительную роль в отслойке эпидермиса, воспалении и реэпителизации.

Клиническая картина. Начальными симптомами как ТЭН, так и синдрома Стивенса–Джонсона могут быть лихорадка, жжение глаз и боль после глотания, любой из них может предшествовать кожным проявлениям за 1–3 дня. Кожные поражения имеют тенденцию сначала появляться на туловище, распространяясь на шею, лицо и проксимальные части верхних конечностей. Дистальные части рук, а также голени относительно щадятся, но ладони и подошвы могут быть начальными местами поражения. Эритема и эрозии на слизистых оболочках щек, глаз и половых органов имеются более чем у 90% больных. Эпителий дыхательного тракта поражается у 25% больных с ТЭН, также могут встречаться и желудочно-кишечные поражения (например, эзофагит, понос). Кожные высыпания обычно болезненны, особенно эрозии слизистых. Дополнительные общие проявления включают лихорадку, лимфаденопатию, гепатит и цитопению.

Морфология кожных поражений была исследована обстоятельно. Сначала поражения выглядят как эритематозные, темно-красные и пурпурозные пятна разного размера и формы и имеют склонность сливаться. На этой стадии и в присутствии поражения слизистой оболочки и болезненности должен подозреваться риск быстрого прогрес-

сирования в синдром Стивенса–Джонсона и ТЭН. В отсутствие самопроизвольной эпидермальной отслойки симптом Никольского необходимо проверять, вызвав тангенциальное механическое давление с помощью пальца на нескольких эритематозных зонах. Этот признак считается положительным, если вызывается эпидермально-дермальное расщепление. У некоторых больных пятнистые высыпания в начале могут иметь темный центр, придавая им мишенеподобный внешний вид. Однако такие поражения не имеют трех концентрических колец, характерных для типичных мишеневидных поражений (как первоначально было описано Геброй), и не являются папулезными, как при атипичных мишеневидных поражениях МЭ.

По мере того как поражение эпидермиса прогрессирует по направлению в сторону полнослойного некроза, эти пятнистые темно-красные высыпания принимают характерный серый оттенок. Данный процесс может быть очень быстрым (часы) или занимать несколько дней. Некротический эпидермис затем отделяется от подлежащей дермы, вызывая появление пузырей. Эти пузыри имеют особые признаки: они легко разрываются (дряблые) и могут распространяться в сторону легким давлением большого пальца, т.к. некротический эпидермис сдвигается латерально (симптом Асбо-Гансена). Кожа имеет сходство с влажной папиросной бумагой, к тому же отрывается травмой, обнажая большие участки чувствительной и кровоточащей дермы, которую называют ошпаренной. По этой причине к данным больным необходимо прикасаться с предельной осторожностью. Напряженные пузыри обычно наблюдаются только на ладонно-подошвенных поверхностях, где эпидермис толще и по этой причине устойчивее к небольшой травме.

Принимая таких больных, необходимо тщательно и пра-

Таблица 5. Клинические признаки, которые отличают синдром Стивенса-Джонсона, ТЭН и перекрест синдрома Стивенса-Джонсона/ТЭН

Клинический признак	Синдром Стивенса-Джонсона	Синдром Стивенса-Джонсона/ТЭН	Токсический эпидермальный некролиз
Первоначальные высыпания	Темные и/или темно-красные поражения; плоские атипичные мишени	Темные и/или темно-красные поражения; плоские атипичные мишени	Плохо очерченные эритематозные бляшки; эпидермальная отслойка – спонтанная или трением; темно-красные поражения; плоские атипичные мишени
Распределение	Изолированные поражения, слияние (+) на лице и туловище	Изолированные поражения, слияние (++) на лице и туловище	Изолированные поражения (редко), слияние (+++) на лице, туловище и где-нибудь еще
Поражение слизистых	Да	Да	Да
Общие симптомы	Обычно	Всегда	Всегда
Отслойка, %	<10	10–30	<10

вильно оценивать протяженность некролиза, т.к. он является главным прогностическим фактором. Правила, обычно используемые для оценки площади поверхности термических ожогов, подходят и для этой цели. Опыт показал, что протяженность отслойки кожи легко переоценивается. Измерение должно включать отделенный и отделяемый эпидермис (положительный симптом Никольского), но не только на эритематозных участках (отрицательный симптом Никольского). Определение протяженности отслойки кожи дает возможность отнесения больных в одну из трех групп (табл. 5):

- синдром Стивенса-Джонсона: менее 10% площади поверхности тела;
- перекрест синдрома Стивенса-Джонсона – ТЭН: 10–30% площади поверхности тела;
- ТЭН: больше 30% площади поверхности тела.

Эрозии слизистых оболочек присутствуют более чем у 90% больных. Пациенты жалуются на светобоязнь и болезненное мочеиспускание.

При ТЭН имеется несколько факторов, которые находились в связи с неблагоприятным исходом, включая увеличение возраста и протяженность эпидермальной отслойки. Кроме того, количество

Таблица 6. Прогностические факторы шкалы SCORTEN

Прогностический фактор	Баллы
Возраст > 40 лет	1
Частота сердечных сокращений > 120 уд./мин.	1
Рак или лейкоз	1
Отслойка кожи в 1-й день свыше 10%	1
Уровень мочевины >10 ммоль/л	1
Уровень бикарбоната >20 ммоль/л	1
Уровень глюкозы >14 ммоль/л	1
SCORTEN	Показатель смертности (%)
0–1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
≥ 5	90

лекарств, подъем уровней сывороточной мочевины, креатинина и глюкозы, нейтропения, лимфоцитопения и тромбоцитопения были статистически связаны с неблагоприятным исходом. Поздняя отмена причинного лекарства также связана с менее благоприятным исходом. Приблизительно оценили, что быстрая отмена лекарства-аллергена уменьшает риск смерти на 30% в сутки. В последнее время был предложен подсчет

баллов тяжести болезни для ТЭН (SCORTEN), в котором семь параметров с одинаковой значимостью были объединены так, чтобы сделать возможным предсказать исход (табл. 6).

В среднем, смерть наблюдается у каждого третьего больного с ТЭН и главным образом обусловлена инфекциями (золотистый стафилококк и синегнойная палочка). Массивная трансэпидермальная потеря жидкости связана

с электролитным дисбалансом, угнетением секреции инсулина, инсулинорезистентностью, начало гиперкатаболического состояния также может быть способствующим фактором. Все эти осложнения ТЭН (которые также можно наблюдать при синдроме Стивенса-Джонсона) лучше лечатся в блоке интенсивной терапии. К сожалению, осложнения могут завершиться у взрослых респираторным дистресс-синдромом и полиорганной недостаточностью, несмотря на адекватное поддерживающее лечение.

Заживление участков отслоенного эпидермиса посредством реэпителизации обычно начинается через несколько дней и завершается в большинстве случаев в течение 3 нед. Этот процесс происходит в результате пролиферации и миграции кератиноцитов из резервных мест, таких как здоровый эпидермис, окружающий обнаженные участки и волосяные фолликулы в пределах участков отслойки. Благодаря этой сохраненной способности для реэпителизации при синдроме Стивенса-Джонсона и ТЭН пересадка кожи не требуется. Однако, к сожалению, заживление может быть с изъяном, и выжившие могут иметь последствия, такие как симблефарон, конъюнктивальные синехии, эктропион, вросшие ресницы, рубцевание кожи, неравномерная пигментация, эруптивные меланоцитарные невусы, длительно существующие эрозии слизистых оболочек, фимоз, вагинальные синехии, дистрофия ногтей и диффузная алопеция. Часто эти последствия можно сделать минимальными наилучшим уходом за кожей, но при ТЭН до 35% выживших могут иметь глазные симптомы, колеблющиеся от синдрома сухих глаз до слепоты.

Распознавание лекарства-аллергена является важной и трудной задачей, но оно должно быть среди первых приоритетов. Как было отмечено ранее, запоздалая отмена причинного лекарства связана с увеличенной смертно-

стью. В настоящее время не существует надежного *in vitro* теста для быстрого распознавания предполагаемых лекарств. Накожные аллергические пробы демонстрируют слабую чувствительность при синдроме Стивенса-Джонсона/ТЭН и не уместны для целей распознавания; повторное воздействие на больного предполагаемым причинным лекарством является, очевидно, недопустимым способом при таких тяжелых реакциях. По этой причине клиницист вынужден полагаться на ранее сообщенные связи и устанавливать вероятность (маловероятно, вероятно, вполне убедительно, правдоподобно и т.д.) для каждого лекарства, основанную на присущей ему способности вызывать синдром Стивенса-Джонсона/ТЭН и внешних факторах, например, начала какого-то даваемого средства относительно начала синдрома Стивенса-Джонсона/ТЭН. Синдром Стивенса-Джонсона и ТЭН обычно наблюдаются через 7–21 день после начала применения причинного лекарства в условиях первого воздействия лекарством, но может наблюдаться в течение 2 дней в случае повторного воздействия лекарством, которое ранее послужило причиной синдрома Стивенса-Джонсона или ТЭН. В общем, перечень лекарств больного с синдромом Стивенса-Джонсона и ТЭН должен сокращаться к абсолютному минимуму, необходимо производить подходящие замены и предпочитать лекарства с коротким периодом полураспада.

Гистопатология. Гистопатологическое исследование пораженной кожи является весьма полезным способом для подтверждения диагноза синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН, т.к. морфологические данные отличаются от данных, наблюдаемых при стафилококковом синдроме ошпаренной кожи (подроговой пузырь с расслоением, локализованным в зернистом слое эпидермиса) и остром генерализованном экзантематозном пустулезе (обильный

нейтрофильный инфильтрат, поверхностные эпидермальные пустулы и спонгиоз, но не полнослойный эпидермальный некролиз). Часто экстренный анализ замороженных криостатных срезов достаточен для этой цели.

В начальных поражениях при синдроме Стивенса-Джонсона и ТЭН апоптотические кератиноциты наблюдаются рассеянными в базальном и ближайших супрабазальных слоях эпидермиса. Весьма вероятно, что это гистологическое соответствие темному и серому цвету, который клиницисты, знакомые с синдромом Стивенса-Джонсона/ТЭН, рассматривают в качестве предупреждающего симптома надвигающегося полномасштабного эпидермального некролиза и отслойки. На более поздних стадиях биопсийные образцы пораженной кожи демонстрируют субэпидермальный пузырь с вышележащим сливающимся некрозом всего эпидермиса и редкий периваскулярный инфильтрат, составленный главным образом лимфоцитами. На иммунопатологическом уровне изменчивые количества лимфоцитов (обычно CD8+) и макрофагов наблюдаются в эпидермисе, в то время как лимфоциты в сосочковом слое дермы являются в основном CD4+-клетками.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН главным образом состоит из МЭ, синдрома стафилококковой ошпаренной кожи, острого генерализованного экзантематозного пустулеза и фиксированной лекарственной эритемы. Паранеопластическая пузырчатка, лекарственно-индуцированный линейный IgA буллезный дерматоз, болезнь Кавасаки, красная волчанка и тяжелая острая реакция «трансплантат против хозяина» могут также рассматриваться у некоторых больных в зависимости от клинических условий.

Гистопатологическая картина таких состояний, как термические ожоги, фототоксичность и пузыри

Таблица 7. Подход к больному с синдромом Стивенса-Джонсона и ТЭН

1. Немедленное прерывание применения любых и всех подозреваемых лекарств
2. Принять больного в блок интенсивной терапии или ожоговый центр
<ul style="list-style-type: none"> ■ корректирование водно-электролитного баланса; ■ замещение тепловых потерь; ■ защита от вторичного инфицирования с помощью мазей с антибиотиками местного действия; ■ консультация офтальмолога и хороший уход за глазами; ■ консультация уролога, если имеется воспаление уретры; ■ пероральные антациды и уход за полостью рта; ■ гигиена легких, если имеется респираторный дистресс-синдром; ■ регулярные посевы с полости рта, глаз, кожи, мокроты; ■ физиотерапия для предупреждения контрактур; ■ применение биологических повязок и заменителей кожи, если имеются распространенные обнаженные участки дермы.
3. Использование внутривенного иммуноглобулина
<ul style="list-style-type: none"> ■ использование других системных средств на краткосрочной основе

коматозного состояния включает в себя полнослойный эпидермальный некроз, но клинико-патологической корреляции нет. В особенности распределение высыпаний и анамнез больного несовместимы с ТЭН.

Лечение. Наилучшее медицинское ведение синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН требует ранней диагностики, немедленной отмены причинного лекарства, поддерживающего и специфического лечения (табл. 7).

Поддерживающее лечение подобно таковому, применяемому при тяжелых термических ожогах, и нацелено на уменьшение связанных осложнений, которые являются главной причиной смертности. Осложнения включают гиповолемию, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность и сепсис. Осторожная ежедневная обработка ран, гидратация и парентеральное питание необходимы и, предпочтительно, выполняются в блоке интенсивной терапии, если имеется отслойка эпидермиса, поражающая 10–20% (или более) площади поверхности тела. Рекомендуется использование вместо обычной кушетки и простыней терморегулируемых с управляемым давлением кушеток и простыней выживания из тонколистого

алюминия. Все манипуляции с больными должны выполняться в стерильных условиях, а венозные катетеры необходимо устанавливать, если возможно, в места неповрежденной кожи.

Обработку ран лучше выполнять один раз в день с помощью или в присутствии дерматолога. Манипуляций на теле пациента должно выполняться как можно меньше, т.к. каждое движение является возможной причиной отслойки кожи. Уход за кожей должен сосредоточиться на лице, на области глаз, носа, рта, ушей, в аногенитальной области, подмышечных складках и межпальцевых промежутках. Неотслоенные участки кожи сохраняют сухими и над ними не манипулируют. Отслоенные участки, особенно на спине и в местах давления в соприкосновении с кушеткой, необходимо покрывать марлей с вазелином, до тех пор, пока не произошла реэпителизация. На лице серозные и/или кровянистые корки можно удалять с помощью стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Антибактериальные мази (например, мупирицин) следует накладывать вокруг естественных отверстий (ушей, носа, рта), а силиконовые повязки можно применять, чтобы покрывать эро-

зированные обнаженные участки кожи. Силиконовые повязки не требуют замены и могут оставаться на месте до тех пор, пока не происходит реэпителизация, но ее поверхность необходимо ежедневно очищать стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Еще один способ состоит в том, чтобы поместить большую нелипкую слоистую повязку (многослойные раневые покрытия из полиэтилена, вискозы, искусственного шелка, хлопка) на больного и на кушетку.

Рекомендуется квалифицированный осмотр офтальмолога. Веки необходимо ежедневно мягко очищать с помощью стерильного изотонического раствора натрия хлорида, а глазные мази с антибиотиками накладывать на веки. Кроме того, глазные капли с антибиотиком должны применяться 3 раза/сут. на роговицу, чтобы уменьшить бактериальную колонизацию, которая может вести к рубцеванию. Ноздри нужно очищать ежедневно стерильным ватным валиком, увлажненным стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, и далее ту же самую процедуру применить повторно, чтобы нанести немного мази с антибиотиком. Рот необходимо прополаскивать несколько раз в день, используя шприц со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, а затем отсасывать, если больной без сознания. В аногенитальной области и межпальцевых промежутках уход за кожей выполняется ежедневно кратковременным прикладыванием 0,5% раствора нитрата серебра в случае мацерации или просто стерильного раствора натрия хлорида, если мацерация отсутствует.

На сегодняшний день никакие специфические способы лечения синдрома Стивенса-Джонсона не достигли стандартов одобрения медицины, основанной на доказательствах. В общем, лечение для тяжелопораженных больных с синдромом Стивенса-Джонсона отобразило лечение для ТЭН, тогда как больные с более легки-

ми формами синдрома Стивенса-Джонсона могут получать только поддерживающее лечение. Низкий уровень распространения синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН делает рандомизированные клинические испытания трудными к выполнению. Как следствие, литература по большей части состоит из историй болезни и небольших неконтролируемых случаев. В таких исследованиях несколько способов лечения, включая циклоспорин (3–4 мг•кг/сут.), циклофосфамид (100–300 мг/сут.), плазмаферез и N-ацетилцистеин (2,0 г/6 ч), уже продемонстрировали многообещающие результаты.

По-прежнему существует значительная полемика относительно использования системных кортикостероидов для спектра синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН. Современные тенденции по отношению к применению циклоспорина и внутривенного иммуноглобулина для этих больных уже сняли некоторую остроту данной дискуссии. Ряд исследований поддерживает стандартную глюкокортикостероидную терапию, однако большинство исследований представляют данные за стандартное использование ожогового центра в отсутствие глюкокортикостероидной терапии. Эти исследования сообщают о более высоком уровне смертности, особенно от сепсиса, у больных, леченных кортикостероидами, по сравнению с больными, которых вели в ожоговых центрах в отсутствие лечения глюкокортикостероидами. В исследовании одного ожогового центра применение системных кортикостероидов не было связано с более высокой заболеваемостью и смертностью.

Сторонники стандартного применения системных кортикостероидов предполагают, что для больных синдромом Стивенса-Джонсона и ТЭН применение данных препаратов в начальной стадии и в течение болезни (до значительной отслойки кожи) с последующим быстрым снижением может быть успешным и даже жизненноспасающим. После того как наблюдается распространенная отслойка, риск инфекции, несомненно, перевешивает возможную пользу кортикостероидов. Важно, чтобы лекарственные и инфекционные провокаторы были установлены и удалены, если возможно. Если предписывается лечение глюкокортикоидами, то дозы до 2–2,5 мг/кг ежедневно внутривенного метилпреднизолона в разделенной дозировке первоначально обычно применяются с относительно быстрым снижением к средним дозам, когда прекращается образование новых пузырей. Еще одним способом лечения кортикостероидами может быть пульс-терапия дексаметазоном в дозе 1,5 мг/кг в течение трех последовательных дней.

В конце 1990-х гг. было два в значительной степени сбивающих с толку, если не парадоксальных, исследования по этому вопросу. По данным одного исследования, глюкокортикоидное лечение по другим показателям, предшествовавшее началу синдрома Стивенса-Джонсона или ТЭН, не уменьшило риск этих заболеваний. Другое исследование отметило увеличенный риск синдрома Стивенса-Джонсона или ТЭН у больных, предварительно принимав-

ших системные глюкокортикоиды.

В теории методы лечения, которые обладают способностью избирательно блокировать апоптоз кератиноцитов, имеют значительный потенциал для лечения синдрома Стивенса-Джонсона и ТЭН. Внутривенный иммуноглобулин содержит антитела против Fas-рецептора, который может блокировать молекулярное взаимодействие Fas-Fas ligand и, следовательно, апоптоз кератиноцитов.

В настоящее время по данным многочисленных историй болезни и семи дополнительных неконтролируемых клинических исследований (которые включали по крайней мере 9 больных) был проанализирован лечебный эффект внутривенного иммуноглобулина при ТЭН. Взятые вместе, несмотря на то что каждое исследование имеет свои потенциальные систематические ошибки, пять из семи таких исследований указали на пользу (т. е. уменьшение смертности), когда внутривенный иммуноглобулин использовали в общей дозе >2 г/кг в течение 3–4 дней.

Сейчас рекомендуемым режимом лечения является 1 г/кг/сут. внутривенного иммуноглобулина в течение трех последовательных дней, давая, таким образом, общую дозу 3 г/кг. Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, по-видимому, являются целесообразным и безопасным выбором среди специфических способов лечения, имеющих в настоящее время и предварительно прошедших испытание. Однако требуются дальнейшие испытания, чтобы установить его эффективность.

Список литературы

1. Rook's Textbook of dermatology, eighth edition, edited by Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox and Christopher Griffiths in four volumes. Willey-Blackwell, 2010.
2. Comprehensive dermatologic drug therapy, second edition. Stephen E. Wolverton. Saunders, 2007.
3. Clinical dermatology, fifth edition. Thomas P. Habif. Mosby, 2010.
4. Dermatology, third edition, 2-volume set, edited by Jean L Bolognia MD, Joseph L Jorizzo MD, Julie V Schaffer, . Elsevier, 2012
5. Pediatric dermatology, fourth edition, 2-volume set, edited by Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. Mosby, 2011.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

МИКОмакс®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 7 декабря 2012 г. № 972

Торговое название
Микомакс®

**Международное
непатентованное
название**
Флуконазол

Лекарственная форма
Капсулы, 100мг, 150мг

Состав
Одна капсула содержит
активное вещество - флуконазол
100 мг или 150 мг

**Фармакотерапевтическая
группа**
Противогрибковый препарат для си-
стемного использования, производное
триазола
Код АТХ: J02AC01

Показания к применению
Флуконазол показан для лечения и
профилактики грибковой инфекции.

Криптококкоз (криптококковый ме-
нингит и инфекции другой локализации,
напр. легочные, кожные инфекции).

Системный кандидоз, диссеминиро-
ванный кандидоз, включая кандидемию,
и другие формы инвазивной кандидоз-
ной инфекции, в т.ч. инфекции брюшной
полости, эндокарда, дыхательных и мо-
чевыводящих путей, печени, селезенки,
глаз и других органов.

Кандидоз слизистых оболочек, вклю-
чая ротоглоточный кандидоз, кандидоз
пищевода, неинвазивные бронхоле-
гочные инфекции, кандидурию, кожно-
слизистый кандидоз и хронический
атрофический кандидоз полости рта

(воспаления, возникающие из-за зубных
протезов).

Кандидоз половых органов. Острый
или рецидивирующий вульвовагиналь-
ный кандидоз, профилактика для сокра-
щения рецидивирования вагинального
кандидоза (три и более случаев в год),
кандидозный баланит.

Профилактика грибковой инфекции
у пациентов, принимающих противо-
опухолевое лечение, с повышенным ри-
ском инфицирования в результате цито-
токсической химиотерапии или лучевой
терапии.

Дерматомикозы: дерматофития стоп,
микоз гладкой кожи, паховый дермато-
микоз, отрубевидный лишай, дермато-
фитный онихомикоз и кожные канди-
дозные инфекции.

Системный эндемический микоз у
пациентов с иммуносупрессией, напр.
кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз,
споротрихоз, гистоплазмоз.

Профилактика
рецидива ротоглоточного кандидоза
у больных СПИДом, первичной и вто-
ричной грибковой инфекции у пациен-
тов, принимающих противоопухолевое
лечение, с повышенным риском инфи-
цирования в результате цитотоксиче-
ской химиотерапии или лучевой тера-
пии.

Способ применения и дозы

Ежедневная доза флуконазола рас-
считывается исходя из происхождения
и степени тяжести грибковой инфекции.
В большинстве случаев вагинального
кандидоза достаточно однократной
дозы. В случае инфекции, требующей
воздействия многократными дозами,
лечение следует продолжать до тех пор,
пока клиническая реакция или резуль-
таты лабораторных исследований не
покажут снижение активности грибко-
вой инфекции

Применение у взрослых

Лечение

- В случае криптококкового менин-
гита начальная доза составляет 400
мг (около 10 мг/кг), поддерживаю-

щая доза составляет 200 мг 1 раз в
день (около 5 мг/кг в день), при дру-
гой локализации криптококковой
инфекции обычная доза составляет
400 мг в первый день и по 200-400
мг 1 раз в день в последующие дни.
Продолжительность лечения крип-
тококковой инфекции обычно со-
ставляет не менее 6-8 недель в слу-
чае криптококкового менингита.

- В случае кандидемии, диссеми-
нированного кандидоза и другой
инвазивной кандидозной инфек-
ции обычная доза составляет 400 мг
в первый день и по 200 мг в после-
дующие дни.
- В случае ротоглоточного кандидоза
обычная доза составляет 200 мг 1
раз в день в течение 7-14 дней. Па-
циентам с пониженным иммуните-
том назначается более высокая доза
(100 мг в день) при необходимости
более продолжительного лечения.
При атрофическом кандидозе по-
лости рта обычная доза составляет
50 мг 1 раз в день в течение 14 дней,
при этом ротовую полость следует
одновременно обрабатывать анти-
септическими препаратами местно-
го действия. При других видах кан-
дидоза слизистых оболочек (кроме
кандидоза половых органов, см.
ниже), напр. при кандидозе пище-
вода, неинвазивном бронхолегоч-
ном кандидозе, кандидурии, кожно-
слизистом кандидозе и т.д., эффек-
тивная доза составляет 50-100 мг в
день в течение 14-30 дней.

Больным СПИДом после завершения
первого этапа лечения можно на-
значать по 150 мг 1 раз в неделю
для предотвращения повторной ро-
тоглоточной инфекции.

- В случае вагинального кандидо-
за назначается разовая доза 150 мг
перорально. Для снижения вероят-
ности рецидива вагинального кан-
дидоза рекомендуется назначение
повторной дозы 150 мг 1 раз в ме-
сяц после менструации. Продолжи-
тельность лечения индивидуальна
и составляет от 4 до 12 месяцев.
Для лечения кандидозного балани-

та также назначается разовая доза 150 мг перорально.

- В случае **дерматомикозов**, в т.ч. дерматофитии стоп, микоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза и кандидозной инфекции, рекомендуемая доза составляет 150 мг в неделю или 50 мг в день. Лечение обычно длится 2-4 недели, однако лечение дерматофитии стоп может занять до 6 недель. В случае отрубевидного лишая рекомендуемая доза составляет 50 мг в неделю в течение 2-4 недель или 300 мг в неделю в течение 2 недель. В случае дерматофитного онихомикоза рекомендуемая доза составляет 150 мг в неделю. Лечение следует продолжать до тех пор, пока пораженные инфекцией ногти не заменятся новыми. Обычно это занимает 3-6 месяцев для ногтей на руках и 6-12 месяцев для ногтей на ногах. В случае отрубевидного лишая рекомендуемая доза составляет 300 мг в неделю в течение 2 недель.

В случае **системного эндемического микоза** дозировка составляет 200-400 мг в день, при этом лечение может продолжаться до двух лет. Продолжительность лечения индивидуальна и в среднем составляет: при кокцидиомикозе – 11-24 месяца, при паракокцидиомикозе – 2-17 месяцев, при споротрихозе – 1-16 месяцев, при гистоплазмозе – 3-17 месяцев.

Профилактика:

- Больным СПИДом после завершения первого этапа лечения можно назначать по 150 мг 1 раз в неделю на протяжении длительного периода для предотвращения повторной ротоглоточной инфекции.
- Для предотвращения рецидива криптококкового менингита у больных СПИДом после прохождения полного курса первичного лечения флуконазол можно назначать в течение неограниченного периода времени по 200 мг в день.
- Рекомендуемая дозировка для профилактики кандидоза зависит от индивидуальной предрасположенности к развитию грибковой инфекции – от 50 до 400 мг в день.
- Больным с повышенным риском системных заболеваний, например предрасположенным к тяжелым или хроническим формам нейтропении, рекомендуется разовая доза 400 мг. Прием флуконазола следует начинать за несколько дней до предполагаемого дебюта нейтропении и продолжать в течение 7 дней после роста количества нейтрофилов более 1000 клеток на мм³.

Применение у пожилых пациентов

При отсутствии данных о почечной недостаточности применяется обычная дозировка. Для пациентов с почечной недостаточностью (с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) дозировка корректируется следующим образом.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Флуконазол выводится в неизмененном виде, преимущественно с мочой. При лечении разовой дозой корректировка дозировки не требуется. Для пациентов (в т.ч. детей) с почечной недостаточностью, принимающих многократные дозы, первоначальная доза составляет 50-400 мг.

Побочные действия

Часто

головная боль, высыпания на коже, тошнота и рвота, боль в животе, диарея

Противопоказания

Флуконазол противопоказан - пациентам с повышенной чувствительностью к флуконазолу, другим производным азола или любому другому вспомогательному веществу в составе продукта.

- пациентам, принимающим по 400 мг (или более) флуконазола ежедневно, противопоказан одновременный прием терфенадина, одновременный прием флуконазол с цисапридом, беременность и период лактации, детям до шести лет

Данная форма выпуска не рекомендуется детям младше шести лет, с весом тела менее 20 кг.

Лекарственное взаимодействие

Антикоагулянты: Одновременный прием флуконазола и производных кумарина (варфарина) удлиняет протромбиновое время. Необходимо внимательно следить за значением протромбинового времени у пациентов, принимающих производные кумарина.

Особые указания

В редких случаях отмечается острое токсическое действие на печень, в т.ч. с летальным исходом.

Беременность и лактация

Флуконазол не следует назначать беременным женщинам, за исключением пациенток с тяжелой грибковой инфекцией, опасной для жизни, при которой ожидаемый эффект лекарства превышает возможный риск для плода. Флуконазол содержится в грудном молоке человека в тех же количествах, что и в плазме крови, поэтому его прием не рекомендуется кормящим матерям.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Опыт показывает, что прием флуконазола, вероятно, не влияет на способность водить автомобиль и управлять механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту



Наименование и страна организации-производителя
ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика, 102 37, Прага 10

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика, 102 37, Прага 10

Адрес организации, принимающий на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050016, Алматы, ул. Кунаева 216

телефон: 8-727-244-50-96, факс: 8-727-258-25-96, e-mail: quality.info@sanofi.com

Методики омоложения улучшают не только внешний вид

Для многих мужчин и женщин, перешагнувших 30-летний рубеж, радость дней рождений угасает с каждым годом. Однако специалисты Университета штата Алабама в Бирмингеме (University of Alabama at Birmingham – UAB), США, предлагают ряд советов по замедлению старения и повышению самооценки.

Фотостарение – изменения кожи, вызванные систематическим воздействием на кожу длинно- и коротковолнового ультрафиолетового излучения, – одна из основных причин ускорения возрастных процессов в коже человека.

По мнению специалистов отделения косметической дерматологии UAB, ежедневное кратковременное воздействие солнечных лучей (при выходе из машины, проверке почты или занятиях физическими упражнениями) приводит к появлению морщин, пигментных пятен и потенциально злокачественных повреждений кожи. Средством №1 для предупреждения фотостарения должно стать ежедневное применение солнцезащитных кремов с фактором защиты (sun protection factor – SPF) ≥ 30 , содержащих в своем составе также оксид цинка.

Если кожа уже повреждена длительным воздействием ультрафиолетового излучения, а также в случае выраженных возрастных изменений, существуют методики, позволяющие минимизировать признаки старения.

Применение безрецептурных кремов, содержащих ретинол, который является производным витамина А, может снизить риск развития злокачественных изменений в коже, уменьшить выраженность пигментации и кожных несовершенств, а также повысить содержание коллагена в коже и разгладить мелкие и глубокие морщины.

В случае необходимости более активных антивозрастных мер следует проконсультироваться с косметологом-дерматологом, который предложит эффективные неинва-

зивные методики по омоложению кожи с минимальными временными затратами.

Фракционная лазерная шлифовка кожи – прекрасный метод, уменьшающий выраженность морщин, пигментации и несовершенств кожи. Применяют также аппаратные методики, повышающие упругость кожи, а также инъекционные методики, восполняющие утраченный объем и обеспечивающие нехирургический лифтинг кожи, – методы контурной пластики.

Данные многих исследований свидетельствуют, что эффекты применения омолаживающих методик значительно превосходят эффекты улучшения лишь внешности человека. Например, люди, воспользовавшиеся методиками контурной пластики лица, отмечали благоприятную реакцию окружающих, а также улучшение собственного самочувствия, ощущение счастья и удовлетворенности жизнью.

По мнению авторов, внешний вид человека имеет огромное воздействие на степень самооценки человека. Самооценка – это внутреннее самоощущение, которое нуждается в фундаменте, более основательном, чем внешность человека, вместе с тем повышение внешней привлекательности как в своих собственных глазах, так и в глазах окружающих может значительно повысить уверенность в себе.

Нереалистические ожидания в отношении своей внешности могут стать причиной психологического дискомфорта, поскольку невозможно в 70 лет выглядеть, как в 20. Однако, если мысль о сохранении молодости и желание выглядеть моложе своих лет поддерживаются постоянно, это приводит к позитивному психологическому настрою.

Удовлетворенность собственной внешностью помогает лучше осознать свое «я». В свою очередь, удовлетворенность своим «я» и аутентичность личности – мощный фактор обретения и сохранения высокой самооценки.

University of Alabama at Birmingham (2013) Anti-aging strategies can improve more than looks. ScienceDaily, November 5 (www.sciencedaily.com/releases/2013/11/131101172309.htm).
Ольга Федорова



Создан тест для ранней диагностики меланомы

Ученые из университета Данди (Великобритания) разработали уникальный тест для выявления развития меланомы по образцу крови. По этому анализу можно будет определить изменение уровня экспрессии гена TFR12 в ДНК, что позволит диагностировать заболевание на ранней стадии, а в перспективе - разработать новые методы лечения. Результаты исследования были представлены вчера на онкологической конференции Национального онкологического исследовательского института (NCRI) в Ливерпуле.

Меланома – это злокачественная опухоль, развивающаяся из пигментных клеток кожи (меланоцитов). Данное заболевание является одним из наиболее опасных злокачественных опухолей человека вследствие частых рецидивов и способности метастазировать практически во все органы. Кроме того, меланоме трудно обнаружить на начальной стадии развития, а при запущенных стадиях заболевания десятилетняя выживаемость больных составляет не более 20%.

На сегодняшний день для диагностики меланомы анализы крови, как правило, не используются, однако некоторые тесты проводятся перед лечением или во время него для определения в крови специфического для меланомы опухолевого маркера белка S-100 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Высокий уровень ЛДГ при метастазировании меланомы в отдаленные органы нередко служит признаком устойчивости опухоли к лечению, и только. Также при необходимости проводят биопсию лимфатических узлов и анализ образца методом ПЦР.

Изучив ДНК опухолевых клеток, циркулировавших в кровотоке, ученые выяснили, что ген TFR12, обычно контролирующий рост здоровых клеток, оказался «выключен» у пациентов с меланомой из-за ме-

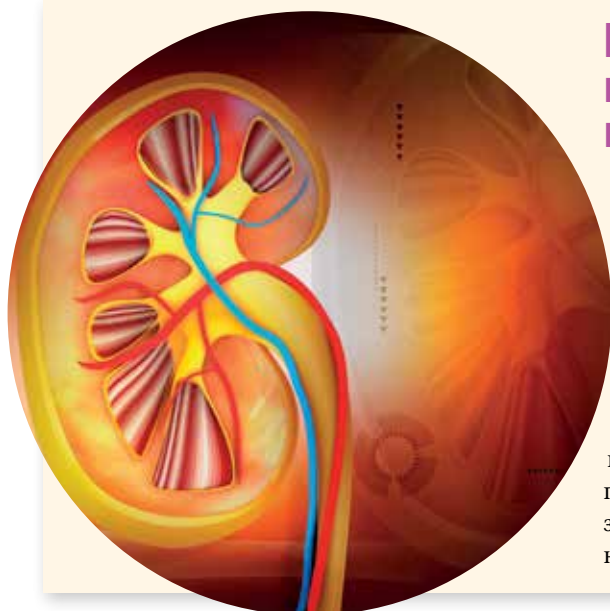


тилирования определенных участков их ДНК. Результаты исследования ученых показали, что на ранних стадиях развития опухоли уровень метилирования ДНК был невысок, тогда как на последних стадиях заболевания отмечался гораздо более высокий процент модифицированных участков генома.

Такая модификация молекулы нуклеиновой кислоты представляет собой химическую метку, которую можно определить лабораторным путем, на чем и основан механизм работы нового диагностического теста.

Помимо этого, исследователи также обнаружили, что потенциальный биомаркер, называемый NT5E, связан с распространением агрессивной формы меланомы.

«Благодаря анализу крови у нас теперь есть простой и точный способ узнать о начале развития меланомы и определить стадию заболевания, – отметил доктор Тим Крук (Tim Crook), онколог и ведущий автор работы. Лечение меланомы наиболее эффективно на ранней стадии заболевания, поэтому ранняя диагностика опухоли, по его словам, существенно повысит шансы пациентов победить болезнь.



Впервые обнаружена связь между псориазом и поражением почек

У пациентов со средней и особенно тяжелой формой псориаза существенно повышен риск развития хронической болезни почек (ХБП), говорят результаты исследования, проведенного специалистами из университета штата Пенсильвания и опубликованного в журнале *British Medical Journal (BMJ)*. Связь между псориазом и ХБП выявлена впервые. До сих пор считалось, что псориаз повышает риск диабета и заболеваний сердца.

Псориаз – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, поражающее кожу. В настоящее время предполагается его аутоиммунная природа. Обычно псориаз вызывает образование чрезмерно сухих, красных, приподнятых над поверхностью кожи пятен (псориатических бляшек). Псо-

риаз обычно классифицируют по степени тяжести на легкий (с поражением менее 3 процентов поверхности кожи), средней тяжести (с поражением от 3 до 10 процентов поверхности кожи) и тяжелый (с вовлечением более 10 процентов поверхности кожи).

Авторы исследования использовали информацию из электронной медицинской базы данных Великобритании и выделили почти 144 тысячи больных псориазом. В качестве контрольной группы рассматривались почти 690 тысяч не страдающих этим заболеванием пациентов. Затем был проведен анализ частоты постановки диагноза ХБП среди обеих групп пациентов в период с 2003 по 2010 год. При этом учитывались такие факторы риска ХБП, как возраст, пол, наличие диабета, гипертония, повышенный уровень холестерина, а также регулярное применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Было установлено, что больные псориазом находятся в зоне риска по развитию от умеренной до тяжелой стадии (3-5 стадия) ХБП в сравнении с участниками контрольной группы. В частности, у страдающих тяжелой формой псориаза риск разви-

тия ХБП увеличен почти вдвое, а риск ее прогрессирования до терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей диализа, повышен более, чем в четыре раза по сравнению с контрольной группой.

Дополнительный сравнительный анализ почти девяти тысяч больных псориазом с учетом площади поражения кожи и более 87 тысяч не страдающих этим заболеванием пациентов показал аналогичные результаты – наличие повышенного риска ХБП у больных со средней и тяжелой формой псориаза, причем нарастание этого риска с возрастом.

«Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов, определения механизмов, лежащих в основе выявленного феномена, а также изучения возможного негативного влияния методов терапии псориаза на почечную функцию», – цитирует авторов MedicalXpress.

В то же время авторы рекомендуют лечащим врачам внимательнее следить за функцией почек у пациентов с псориазом, у которых поражено более 3 процентов поверхности кожи с тем, чтобы выявить признаки патологии на ранней стадии.

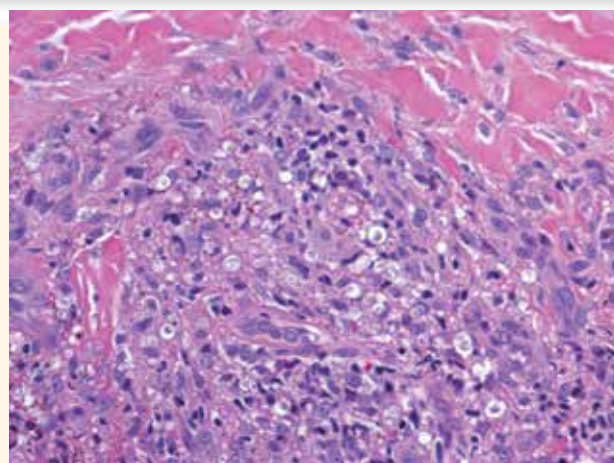
В развитии проказы оказалась «виновата» мутация

Ученые из Центра клеточной и молекулярной биологии в Хайдарабаде обнаружили новую генетическую мутацию, которая ответственна за увеличение риска развития проказы у жителей Индии. Это может помочь оценить возможность развития заболевания у членов семей больных лепрой. Результаты проведенного исследования опубликованы в журнале *PLOS One*.

Лепра, или проказа, – это хроническая инфекция, вызываемая бактериями *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*, которые преимущественно поражают кожу и нервную систему. По статистике ВОЗ, на сегодняшний день от этого заболевания страдают свыше 200 тысяч человек в мире, причем почти 60 процентов случаев приходится на Индию.

За последние годы многочисленные исследования подтвердили, что большое количество локусов в определенных генах связаны с восприимчивостью организма к этой хронической инфекции. Для более глубокого понимания молекулярных и клеточных механизмов развития этого заболевания команда индийских и немецких ученых изучила генотип более 200 пациентов, страдающих лепрой, и сравнила полученные результаты с данными более 200 здоровых людей из контрольной группы.

В итоге был выяснено, что за высокий риск развития проказы ответственна определенная вариация



в гене LRRK2. Рецессивная аллель этого гена значительно повышает риск развития лепры, тогда как доминантная аллель обеспечивает защиту от возбудителя болезни.

Доктор Тангарадж (Thangaraj), главный автор работы, отметил, что еще не ясно, является ли данная мутация этнической или же она наблюдается у больных лепрой во всем мире, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования этого многофакторного заболевания. Ученые уверены, что существуют и другие подобные мутации, и, пока не исследован весь спектр возможных генетических мутаций, надлежащая диагностика не может быть разработана.

В целом, исследования показали, что фактическая заболеваемость при бытовых контактах и относительный риск заболеваемости существенно различаются и зависят от генетических факторов.

medportal.ru



ЭЛИДЕЛ®

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
№ 174 от 18.02.2013 г.

Торговое название

Элидел®

Международное

непатентованное название

Пимекролимус

Лекарственная форма

Крем 1% 15 г

Состав

1 г крема содержит:
активное вещество - пимекролимус 10 мг;
этилоксиметилпарабен; октилпарабен; натрия гидроксид; кислота лимонная безводная; спирт бензиловый; натрия цитостермисульфат; моно- и диглицериды; спирт цетиловый; спирт стеариловый; пропиленгликоль; спирт олеиловый; триэтаноламин; вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний кожи. Пимекролимус.

Код АТХ D11 AX15

Описание

Беловатый гомогенный крем

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После наружного применения пимекролимуса его концентрация в крови очень низкая, поэтому анализом пимекролимуса определять невозможно.

В ряде исследований связывание с белками плазмы показало, что 99,0% пимекролимуса находится в связанном с белками состоянии. Наибольшая фракция пимекролимуса в плазме связана с различными гистоглобулинами.

В крови людей в ряде исследований препарата не наблюдался.

Фармакодинамика

Пимекролимус является производным макролида, азоксидина. Селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов тунных клеток. Обладает противовоспалительными свойствами.

Пимекролимус специфично связывается с

макрофином-12 и ингибирует кальций-зависимую фосфолипазу кальциневрина. В результате, блокирует транскрипцию ранних цитокинов, пимекролимус подавляет активацию Т-лимфоцитов. В частности, в наномолярных концентрациях пимекролимус ингибирует синтез в Т-лимфоцитах интерлейкина-2, интерферона гамма (Th1 тип), интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (Th2 тип). Кроме того, после взаимодействия с комплексом антиген/IgE пимекролимус предотвращает синтез/IgE-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тунных клеток. Пимекролимус не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток.

Пимекролимус эффективен при кожной воспалении, в то же время его влияние на системный иммунный ответ весьма незначительно.

Показания к применению

Лечение пациентов в возрасте 2 лет и старше с легкой и умеренно выраженным атопическим дерматитом, если лечение местными кортикостероидами неэффективно или нежелательно. Это может быть при:

- ЭЛИДЕЛ® напереносимости местных кортикостероидов;
- недостаточный эффект от местных кортикостероидов;
- необходимости использования на лице и/или на теле, при длительном периодическом применении кортикостероидов может быть неуместным.

Способ применения и дозы

Длительность лечения устанавливается врачом в зависимости от стадии и выраженности заболевания.

Элидел можно применять краткосрочно для лечения признаков и симптомов атопического дерматита, и периодически в течение длительного времени для профилактики обострения заболевания.

Лечение следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита. Элидел следует наносить только на участки, пораженные атопическим дерматитом. Элидел следует использовать в течение наибольшего времени во время обострения болезни. Паранет или лосьон, который используется для ухода, должны прекратить применение Элидела при исчезновении симптомов. Лечение должно быть периодическим, краткосрочным и непродолжительным. Элидел следует наносить тонким слоем на пораженный участок два раза в день.

Длительное использование поддерживает периодическое использование Элидела в течение периода до 12-ти месяцев.

Если после 6 недель не будет наблюдаться улучшение или в случае ухудшения состояния, применение Элидела следует прекратить. При этом необходимо повторно оценить диа-

гноз атопического дерматита и продумать дальнейшие терапевтические мероприятия.

Взрослые. Тонкий слой Элидела можно наносить на пораженную кожу два раза в день и легкими движениями полностью втирать в кожу. Каждый из пораженных участков следует обрабатывать Элиделом до исчезновения признаков и симптомов заболевания, после чего лечение следует прекратить.

Элидел можно применять на всех участках кожи, включая голову, лицо, шею и межпальцевые участки (участки паховых складок и гениталий), кроме слизистых оболочек. Элидел не следует применять под тугой повязкой.

При длительной терапии атопического дерматита (хронический) лечение Элиделом следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита, чтобы предотвратить распространение и дальнейшее обострение заболевания. Элидел следует применять два раза в день. Сразу после применения Элидела следует наносить соответствующее средство.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов в возрасте 65 лет и старше случаи атопического дерматита (экзема) наблюдаются редко. Клинических исследований по лечению Элиделом не включали достаточное количество пациентов данной возрастной группы, чтобы определить, отличается ли их ответ на лечение от ответа молодых пациентов.

Побочные эффекты

Частота встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), редко (> 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные случаи).

Очень часто

- ощущение жжения в месте нанесения крема

Часто

- кожный зуд/дерматит (фолликулит), реакция в месте нанесения (раздражение, сыпь, эритема)

Не часто

- контактный дерматит, фурункул, импетиго, герпес симплекс, опоясывающий герпес, герпетический дерматит, паллиомы кожи, местная кожная реакция (зуд, боль, парестезия, целулит, сыпь, отечность)

редко

- гиперчувствительность к атопическим случаям ощущение приливов крови, сыпь, крапивница, ангионевротический отек

- гиперчувствительная реакция (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), воспаление щелочной кожи (гиперинфантизм, гипериммунитация)

очень редко

- анафилактические реакции.

Сообщалось о случаях развития лимфаденопатии в постмаркетинговых и клинических исследованиях, однако причинно-следственная связь с лечением Элиделом не была установлена.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата
- детский возраст до 2 лет