

Учредитель:
ООО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 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)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Батпенова Г.Р. (Астана)
Джусупов А.К. (Алматы)
Душанова 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)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судак Николой,
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:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 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 Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 9 (40), 2014

Дерматология. Венерология.
Косметология

Уважаемые коллеги!



Сегодня активно продолжается развитие дерматологии – появление передовых методов диагностики и лечения позволило сделать огромный прорыв в будущее, новейшие методики дают возможность быстро и безошибочно определить причину кожного заболевания и назначить эффективное лечение. Очень часто кожное заболевание является внешним проявлением сбоя в работе одной из систем организма, поэтому проведя обследование кожных покровов, дерматолог рекомендует посетить и других специалистов.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения по профилактике, диагностике, лечению и

фармакотерапии заболеваний кожи. Дерматология теснейшим образом связана с венерологией, косметологией, аллергологией и другими медицинскими дисциплинами.

Дерматовенерологические заболевания вызывают особый интерес, так как это не только медицинская проблема, но и социальная, правовая, воспитательная.

Для разъяснения по поводу эпидемиологической ситуации и некоторых аспектах состояния дерматовенерологической службы Казахстана и перспективах ее развития мы обратились к ведущему научному сотруднику Научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РК к.м.н. А.И. Баяву.

В Казахстанском руководстве по ведению больных с генитальным герпесом представлены современные методы клинко-диагностического обследования и лечения больных генитальным герпесом, особенностях ведения групп пациентов (беременные, дети и т.д.) и других сложных ситуаций.

Для практических врачей будут полезны материалы по венерологии, лечению псориаза и др.

**Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие
в VII Международном Конгрессе «Человек и Лекарство-Казахстан»**

29-30 октября 2014 г., Алматы

(Дом приемов «Бакшасарай», ул. Тимирязева, 42, Атакент)

31 октября 2014 г., Шымкент

(Областной театр оперы и балета)

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ

Дерматовенерологические заболевания: взгляд на проблему	6
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Казахстанское руководство по ведению больных с генитальным герпесом	10
---	----

ОНИХОМИКОЗЫ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Современные методы наружной терапии онихомикозов. Жукова О.В.	26
Дерматоскопическая оценка в ранней диагностике онихомикозов. Чеховская А.С.	30

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Дайвобет – новый высокоэффективный препарат для наружного лечения ладонно-подошвенного псориаза. Хобейш М.М., Монахов К.Н.	33
Комбинированные средства в терапии дерматозов сочетанной этиологии. Батпеннова Г.Р., Джетписбаева З.С., Котлярова Т.В., Таркина Т.В., Садыкова Г.З.	37
Бальнеофотохимиотерапия в комплексном лечении псориаза. Резникова М.А., Слесаренко Н.А., Утиц С.Р.	40

ОБЗОРЫ

Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии. Соколова Т.В., Малярчук Т.А., Газарян О.Л.	44
Сифилис на современном этапе: этиология, патогенез, эпидемиология, пути инфицирования и основные клинические проявления. Баев А.И.	50

КЛУБ ДЕРМАТОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Ассоциация <i>Helicobacter pylori</i> с атопическим дерматитом и угревой болезнью: клиническое значение и оптимальные схемы терапии. Супрун Э.В.	55
---	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Буллезный пемфигоид Левера. Григорьев Д.В.	60
Возможности клиохинола в терапии дерматозов, осложненных вторичной инфекцией. Лавров А.А., Невозинская З.А., Соркина И.Л., Корсунская И.М.	69
Склеромикседема Арндта-Готтмана. Львов А.Н., Шеклакова М.Н., Матушевская Ю.И., Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И., Катунина О.Р., Чикин В.В., Яковлева А.О.	74

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Современные подходы к наружной терапии псориаза. Хлебникова А.Н.	80
---	----

ПИОДЕРМИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р.	86
--	----

НОВОСТИ	92
---------------	----

VII Международный конгресс – 2014

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



29-30 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

31 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор



Главные спонсоры:



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 357 24 20, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Дерматовенерологические заболевания: взгляд на проблему

Дерматовенерологические заболевания вызывают особый интерес, так как это не только медицинская проблема, но и социальная, правовая, воспитательная.

Именно поэтому мы обратились к ведущему научному сотруднику РГП на ПХВ «Научно-исследовательского кожно-венерологического института» МЗ РК к.м.н. А.И. Баеву с просьбой рассказать об эпидемиологической ситуации и некоторых аспектах состояния дерматовенерологической службы Казахстана и перспективах ее развития.

– Асылжан Исаевич, расскажите, пожалуйста, о научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (НИКВИ). Какова миссия НИКВИ?

– Научно-исследовательский кожно-венерологический институт является одним из самых старейших научных медицинских учреждений Республики Казахстан. Институт образован согласно приказу №232 от 16 октября 1930 года Наркомздрава Казахской АССР.

В настоящее время Институт является ведущим научным, организационно-методическим, учебным и клиническим центром Казахстана в области диагностики, терапии и профилактики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и заболеваний кожи.

Современная структура Института включает следующие основные подразделения, а именно: отделение дерматовенерологии; организационно-методический отдел; клинко-диагностическая лаборатория (в состав которой входят группы: серологии, иммунологии, биохимии, бактериологии, патоморфологии кожи и параклинических исследований); хозрасчетное консультативно-диагностическое отделение.

Основная миссия НИКВИ заключается в максимальном удовлетворении потребности населения в получении доступной, качественной и квалифицированной медицинской, в том числе высокотехнологичной помощи по профилю дерматовенерология.

Задачами института является выполнение государственного заказа по оказанию медицинских услуг в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи; расширение видов и объема оказываемых медицинских услуг; укрепление материально-технической базы; развитие стационарозамещающей помощи; интеграция организаций дерматовенерологической службы Респу-



блики Казахстан и организаций ПМСП; проведение прикладных научных и клинических исследований по профилю дерматовенерология.

– Кадры – ключевой элемент любого предприятия. Кто из ведущих специалистов оставил значимый след в отечественной дерматовенерологии?

– Институт сейчас является ведущим научным учреждением в стране.

Сотрудники института добились наибольших достижений, которые характеризуются становлением и развитием службы как составной части всей системы здравоохранения республики, научными открытиями, подготовкой и переподготовкой кадров дерматовенерологов, и в настоящее время обладают солидной научной базой, способной решать актуальные проблемы современной дерматологии и венерологии.

Высокий уровень медицинской помощи обусловлен профессионализмом коллектива. У нас работают 112 сотрудников, 5 докторов медицинских наук, кандидаты медицинских наук, большая часть врачей и медсестер – специалисты высшей квалификационной категории.

За последние два-три десятилетия многие специалисты НИКВИ внесли свой вклад в развитие научно-клинической деятельности института. Некоторые из них сейчас работают в дальнем и ближнем зарубежье, трудятся в других научных коллективах НИИ/НЦ страны. Успешная деятельность любого НИИ/НЦ зависит от трех функциональных основополагающих компонентов: организационно-методической, научной и клинической работы. В части первой составляющей весомый вклад в развитие института внесли такие профессора, как З.Б. Кешилева и В.А. Козловский; в части второй – А.Б. Косухин и академик НАН РК Т.А. Муминов; в части третьей – З.Б. Есенгараева, Ж.А. Оразымбетова и Н.М. Малдыбаева. Успехи института во многом были обусловлены вкладом указанных ведущих специалистов в развитие института.

В нашем коллективе трудятся также молодые специалисты, подтверждающие свой потенциал, свои возможности.

– Расскажите, пожалуйста, об эпидемиологической ситуации по основным инфекциям, передающимся половым путем в республике. Какова динамика заболеваемости ИППП?

– Инфекции, передаваемые половым путем, очень важный раздел здравоохранения, потому что это социально-экономическая проблема, это проблема репродуктивного здоровья населения. И по значимости они не уступают туберкулезу, ВИЧ-инфекции, гепатитам. Это, действительно, большая проблема всей страны. На сегодня мы можем говорить, что имеем определенный успех в лечении инфекций, передаваемых половым путем.

Как показывают данные официальной статистической регистрации, больные ИППП составляют более 50,0% от всех регистрируемых больных дерматовенерологического профиля, а динамика заболеваемости ряда ИППП за последние 10 лет имеет четкую тенденцию к снижению.

Общее количество случаев ИППП в 2013 г. составило – 40 784 случаев ИППП. В структуре ИППП в Республике Казахстан на долю основных ИППП (сифилис, гонорея, уrogenитальный хламидиоз и трихомониаз – абсолютные инфекционные патогены) приходится более 55,0% от всех случаев ИППП.

По-прежнему остается напряженной эпидемиологическая ситуация по сифилису. Даже несмотря на относительное благополучие, отмечаемое в последние годы, уровень заболеваемости сифилисом в 2013 г. в РК составил 35,8 на 100 тыс. населения, превышая аналогичный общереспубликанский показатель 1991 г., в среднем, почти в 17 раз. Пик заболеваемости сифилисом приходился на 1997 г. и составил 258,5 на 100 тыс. населения; средний уровень заболеваемости составил 95,9 на 100 тыс. населения за последние 22 года.

Для динамики заболеваемости врожденным сифилисом на протяжении указанного промежутка времени были характерны периоды подъема и спада. Первый

резкий рост заболеваемости врожденным сифилисом отмечался с 1991 по 1999 г. (до 335 случаев в 1999 году – пик заболеваемости), второй существенно менее выраженный – с 2001 по 2009 г. (до 30 случаев в 2009 г.). В 2013 г. было зарегистрировано 17 случаев врожденного сифилиса.

Динамика заболеваемости гонореей в республике за 10–15-летний период характеризовалась сменой этапов подъема и, соответственно, спада, следовавших один за другим. Пик заболеваемости приходился на начало 90-х годов и составил 125,9 на 100 тыс. населения в 1995 г. Последний подъем заболеваемости зарегистрирован в 2004 г., средний уровень заболеваемости составил 76,2 на 100 тыс. населения. Интенсивный показатель в 2013 г. составил – 27,9 на 100 тыс. населения.

За период 2002–2012 гг. динамика заболеваемости урогенитальным хламидиозом характеризовалась тенденцией к снижению. Пик заболеваемости урогенитальным хламидиозом на указанном временном промежутке приходился на 2002 г. и составил 49,7 на 100 тыс. населения. В 2013 г. уровень заболеваемости хламидийной инфекцией составил 27,1 на 100 тыс. населения.

Из половых инфекций в стране все больше регистрируется количество случаев заболеваемости генитальным герпесом и ВПЧ (6, 11 типы).

– Последнее время повышенное внимание уделяется хламидийной инфекции и ее осложнениям. С чем это связано?

– Как я уже говорил, хламидийные инфекции занимают одно из первых мест по частоте среди ИППП. В мире ежегодно регистрируется более 80 миллионов заболевших хламидиями. Число незарегистрированных случаев значительно выше. Более половины всех случаев воспаления мочеиспускательного канала у мужчин и воспаления придатков у женщин связаны с хламидиями.

Хламидии вызывают развитие острого или хронического воспаления мочеиспускательного канала, предстательной железы и придатков половых желез у мужчин, ведущего к импотенции, бесплодию, сексуальным дисгармониям, быстрому старению организма.

Кроме того, хламидии могут вызывать тяжелые поражения суставов, глаз, кожи, почек и сердечно-сосудистой системы. Доказано, что хламидии ускоряют развитие коронарного атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца, в том числе и к острому инфаркту миокарда.

Особая опасность этой инфекции, как, впрочем, и других мочеполовых инфекций в том, что у 60% инфицированных нет никаких симптомов заболевания, и поэтому они не обращаются к врачу, считая себя здоровыми до тех пор, пока не появятся осложнения. Особенность лечения хламидийной инфекции заключается в том, что в развитии этого микроорганизма имеется стадия, во время которой традиционные схемы лечения неэффективны. Это надо учитывать при разработке стратегии лечения больного.

– Что Вы можете сказать о ситуации по кожным болезням в республике? С какими заболеваниями чаще всего обращаются казахстанцы к специалистам вашего профиля?

– Что касается кожной патологии, то в 2013 г. на учете состояло больных с псориазом – 6554; экземой – 6091; атопическим дерматитом – 4617.

В последние годы в Казахстане увеличилось число детей, больных атопическим дерматитом; больных среднетяжелыми формами псориаза со значительным увеличением регистрации его распространенных и тяжелых форм (артропатический псориаз, псориагическая эритродермия). Из года в год в стране постепенно увеличивается число больных витилиго, алопецией. Если патогенез атопического дерматита и псориаза во всем мире достаточно хорошо изучен, то патогенез последних болезней кожи окончательно не выяснен. Следует отметить, что для всех этих болезней кожи характерен мультифакториальный тип наследования, отсюда и сложности их терапии.

Особую настороженность вызывает увеличение числа случаев пациентов с меланомой и приобретенными пигментными невусами.

– Раз уж мы затронули тему псориаза... Заболевание из-за своих внешних проявлений очень сложно переносится подростком и может неблагоприятно отразиться на его эмоциональном состоянии. Как в таком случае помочь ему?

– Очень важно, чтобы у ребенка не сформировалось отношение к своей болезни как к какому-то тяжелому изъяну. Поскольку чувство уверенности в себе у детей часто зависит от их внешности, необходимо научить ребенка не реагировать на негативные замечания посторонних. Так как эмоциональное напряжение может усугублять течение псориаза, я бы рекомендовал при обострении заболевания обратиться за помощью к психологу.

Кстати, в апреле 2014 года в рамках проведения Всемирного дня здоровья «Твое долголетие в твоих руках!» в клинике НИКВИ совместно с модулем дерматовенерологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова была проведена «Школа псориаза».

В очень доступной и увлекательной форме пациентам рассказали о современных теориях развития псориаза, о способах его лечения, представили информацию о новейших технологиях и препаратах, позволивших бороться с этим заболеванием на совершенно новом качественном уровне. Было задано много вопросов, касающихся лечения псориаза, социальной адаптации пациентов, коррекции качества их жизни. Учитывая актуальность проблемы, интерес пациентов, вероятно, необходимо чаще проводить подобные мероприятия.

– Лето, пора отпусков. Как чрезмерный загар может отразиться на коже, ее состоянии и вообще на здоровье человека?

– Действительно, в летнее время на прием к дерматологу часто приходят «сезонные больные» с явлениями фотодерматитов. При этом у людей, которые получили

такие фототравмы – солнечные ожоги, в дальнейшем значительно повышается риск злокачественных образований кожи. Среди них самой опасной является меланома – пигментная опухоль из меланоцитов. Помимо нее мы часто встречаем базально-клеточный рак кожи, который также может стать результатом агрессивного воздействия солнца.

– Асылжан Исаевич, какие научные направления в мировой дерматовенерологии актуальны сегодня? Какие высокотехнологичные методы диагностики и терапии ИППП, кожных болезней внедрены в отечественную практику?

– В области ИППП целый ряд научных исследований посвящен изучению генетической вариабельности возбудителей инфекций, передаваемых половым путем и механизмам развития молекулярно-биологической резистентности; изучению причин развития нарушений репродуктивных функций у больных урогенитальными инфекциями; поиску новых диагностически значимых антигенов возбудителя сифилитической инфекции и т.д.

В дерматологии большинство научных исследований посвящено изучению молекулярно-биологических механизмов развития пузырчатки; роли нейромедиаторов в патогенезе атопического дерматита и псориаза; генетических факторов предрасположенности к развитию псориаза; выявлению новых молекулярных мишеней для антицитокиновой терапии иммунозависимых заболеваний кожи и т.д.

В последние годы в мировой дерматовенерологии бурно развиваются такие ее направления, как дерматохирургия (удаление различных новообразований радиочастотным, лазерным и хирургическим методами) и дерматоонкология (проблемы современной диагностики лимфом кожи, меланом).

Казахстанская дерматология развивается динамично, она впитывает лучшие достижения мирового европейского опыта. Одними из последних научных достижений НИКВИ, заслуживающих внимания, являются исследования по изучению профиля антибиотикорезистентности возбудителя *N. gonorrhoeae* к основным антимикробным препаратам. Было проведено генотипирование штаммов *N. gonorrhoeae* на основании анализа нуклеотидного полиморфизма генов (VNTR-типирование). Были выявлены региональные особенности антибиотикорезистентности штаммов к антибиотикам. Данная работа была проведена совместно с группой фармакогномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск, Россия).

Под эгидой Британского центра псориаза была также проведена оценка эффективности и безопасности применения устекинумаба в терапии среднетяжелых форм псориаза. Исследование в Казахстане было мультицентровым – проводилось в нескольких городах Казахстана.

В институте продолжается изучение иммуногенетических параметров, различных биохимических и морфологических констант организма в патогенезе наследственных болезней кожи.

Среди технологий лечения ИППП и кожных болезней, используемых на сегодняшний день во всем мире, стоит особенно выделить: поликомпонентное лечение больных среднетяжелыми формами псориаза с применением биологических препаратов; поликомпонентное лечение больных аутоиммунными дерматозами с применением фототерапии; создание ДНК-чипов для одновременной идентификации облигатно-патогенных возбудителей ИППП, а также условно-патогенных возбудителей урогенитальных инфекций; поликомпонентная диагностика лимфом кожи и т.д. Часть из этих технологий внедряется на территории Республики Казахстан.

Из современных лабораторных методов диагностики ИППП в Казахстане почти в большинстве региональных организаций дерматовенерологической службы РК используются культуральные, серологические исследования (определение антител, антигена), методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК – ПЦР, ПЦР в режиме реального времени).

– С какими ведущими зарубежными клиниками и НИИ в области дерматовенерологии вы сотрудничаете? В каких международных проектах участвовал НИКВИ?

– НИКВИ тесно сотрудничает с Научно-исследовательским институтом дерматологии и венерологии Республики Узбекистан (г. Ташкент, Узбекистан), ФГБУ Российским Главным Научным Центром Дерматовенерологии и косметологии (г. Москва, Россия), кафедрой кожных и венерических болезней медицинского факультета Томского Медицинского Университета (г. Томск, Россия), Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск, Россия), НИИ биотехнологий (г. Астана, Казахстан).

Коллектив НИКВИ в разные годы участвовал в проектах по разработке протоколов лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем (в рамках сотрудничества с Восточно-Европейской сетью репродуктивного здоровья, Швеция), в испытаниях простых быстрых тестов для диагностики инфекций, передаваемых половым путем (США), в медико-социальных исследованиях по вопросам ИППП среди молодежи (совместно с Саутгемптонским университетом) и т.д.

НИКВИ также является партнером различных международных общественных организаций, занимающихся профилактикой ИППП и ВИЧ/СПИДа в РК: ВОЗ, Агентство США по международному развитию, ООН/СПИД, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США).

Сотрудники института в разные годы неоднократно представляли доклады на представительных международных конференциях, посвященных проблеме инфекций, передаваемых половым путем и кожных болезней (Лондон, Париж, Берлин и др.), имеют публикации в рейтинговых международных журналах: Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, Journal of the Infection, Genetics and Evolution, Journal of the Molecular Genetics, Microbiology and Virology.

НИКВИ тесно сотрудничает с региональными кожно-венерологическими диспансерами и профильными

кафедрами медицинских вузов: проводятся круглые столы, семинары и конференции с включением вопросов по обследованию и лечению пациентов, регулярно осуществляются телеконсультации пациентов ведущими специалистами в области дерматовенерологии.

– Какие планы на ближайшую перспективу стоят перед институтом?

– Особенностью современной клинической медицины в целом, и дерматовенерологии в частности, является постоянное накопление новой информации, что касается в первую очередь принципов диагностики, терапии основных заболеваний в плане внедрения новых методов и методик лабораторного обследования, а также современных фармакологических и других средств лечебной коррекции.

Стратегические планы института всегда разрабатываются руководством НИКВИ совместно с главным внештатным специалистом МЗ РК и в обязательном порядке согласовываются с уполномоченным органом – Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Я могу лишь в краткой форме предположить ряд некоторых перспективных научных направлений, которые необходимы дерматовенерологической науке в нашей стране:

- Разработать методы выявления, идентификации и типирования микроорганизмов с последующим определением их вирулентности, патогенности и устойчивости к химиотерапии.
- Изучать молекулярно-биологические и генетические особенности возбудителей ИППП, влияние их изменчивости на динамику заболеваемости, особенности клинических проявлений и исход лечения.
- Для совершенствования ранней диагностики дерматозов широко внедрять методы информационно-компьютерных технологий, к примеру, визуальную и оптическую когерентную томографию, телемедицину и др.
- Разработать лечебно-диагностические стандарты ведения больных с кожными и венерическими болезнями и клинические протоколы с учетом фармакоэкономических показателей и существующей базы доказательной медицины.
- С целью совершенствования и дальнейшего развития серологической диагностики сифилиса разработать план перехода на качественно новый уровень диагностики с использованием международных стандартов.

– И в завершение нашей беседы, что необходимо делать, чтобы не стать вашим пациентом?

– Необходимо заботиться о своем здоровье, использовать все доступные профилактические мероприятия для его сохранения и поддержания. А если возникнет необходимость, нужно немедленно обращаться за квалифицированной помощью. Не сомневайтесь, специалисты НИКВИ вам всегда в этом помогут.

– Спасибо за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Казахстанское руководство по ведению больных с генитальным герпесом

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Клинические рекомендации разработаны на основании отечественного и международного опыта по ведению больных генитальным герпесом и печатаются в соответствии с решением Ученого Совета Научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РК (2013 г.)

Рекомендации содержат информацию о современных методах клинико-диагностического обследования и лечения, больных генитальным герпесом, особенностях ведения особых групп пациентов (беременные, дети и т.д.) и особых ситуаций.

Клинические рекомендации составлены:

к.м.н. А.И. Баев;

к.м.н. А.Е. Ешимов;

к.м.н. Г.Е. Абилкасымова;

с.н.с. М.Г. Джулфаева;

к.м.н. Р.К. Кешилева.

Рецензенты:

Ж.А. Шортанбаева, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова.

Ж.А. Оразымбетова, д.м.н., заведующая курсом дерматовенерологии болезней Казахстанско-Российского Медицинского Университета.

Создание и распространение указанных рекомендаций поможет улучшить работу в области генитального герпеса в Казахстане посредством: предоставления работникам здравоохранения (врачи-дерматовенерологи, врачи смежных специальностей, оказывающие медицинскую помощь больным ИППП и урогенитальными инфекциями) рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины; создания инструмента для обучения студентов и тех, кто получает постдипломное образование.

Основание для написания

Имеется несколько причин для написания указанных клинических рекомендаций по ведению пациентов больных генитальным герпесом.

Во-первых, в Казахстане за всю историю отечественной дерматовенерологии до сих пор ни разу не были разработаны клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом.

Во-вторых, это наблюдающийся рост заболеваемости генитальным герпесом, отмечающийся в последние годы во всем мире, включая страны постсоветского пространства.

В-третьих, поскольку международные рекомендации редактируются нечасто, то крайне необходим обзор самых последних редакций рекомендаций, принятых в разных странах, а также наиболее заметных и авторитетных публикаций в ведущих мировых журналах.

1. Определение

Генитальный герпес (ГГ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа.

2. Введение

Инфекционные заболевания, вызываемые вирусами простого герпеса, широко распространены в человеческой популяции, они пантропны, способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы.

Для человека серьезную опасность представляют 8 типов герпеса: вирусы простого герпеса (типы 1, 2), вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (тип 3), которые наиболее широко распространены в при-

роде, а так же вирусы Эпштейна-Барр и цитомегалии (типы 4, 5). Реже отмечаются заболевания, вызванные вирусами 6-го, 7-го и 8-го типов (синдром хронической усталости, инфекционная эритема).

Первичная герпетическая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) или типа 2 (ВПГ-2), либо проявляется симптоматически в месте проникновения вируса (например: вокруг рта или в области гениталий), либо протекает бессимптомно и, следовательно, остается нераспознанной. Кроме того, могут наблюдаться системные проявления, типичные для острой вирусной инфекции. После заражения вирус находится в латентном состоянии в локально расположенном чувствительном ганглии и периодически реактивируется, вызывая симптоматические поражения, или происходит бессимптомное, но не менее инфекционное выделение вируса.

Генитальный герпес может вызываться либо вирусом ВПГ-1 (обычно ВПГ-1 вызывает орально-лабиальный герпес), либо ВПГ-2. Инфицирование любым из этих альфа-герпесвирусов может вызвать идентичный первый эпизод заболевания. Однако частота последующих рецидивов выше при инфицировании ВПГ-2, чем при инфицировании ВПГ-1 [1], а причиной первого эпизода чаще является ВПГ-1. Хотя генитальный герпес вызывается ВПГ как 1, так и 2 типа, частота выявления ВПГ-2 типа выше.

2.1 Эпидемиология

Генитальный герпес – наиболее распространенное эрозивно-язвенное заболевание гениталий и занимает по данным ВОЗ 3-е место среди ИППП, уступая по частоте лишь гонорее и негонекокковым уретритам. Сероэпидемиологические исследования последних лет указывают на повсеместное распространение генитальной герпетической инфекции. Ежегодно в мире ГГ заболевают, в среднем, 500 000 человек. У большинства из них инфекция остается нераспознанной вследствие частых субклинических форм. В эпидемиологии генитального герпеса большое значение имеет бессимптомное вирусовыделение: до 70% случаев передачи генитального ВПГ происходит при бессимптомном характере болезни при наличии у больного данного вируса.

К концу XX века по сравнению с 80-ми годами того же столетия число зарегистрированных случаев ГГ возросло в США на 13–40%, в странах Европы – на 7–16%, в странах Африки – на 3–40% [2, 3, 4, 5].

Считается, что в развитых странах ГГ может страдать 6–10% взрослого населения [6].

В Казахстане количество случаев ГГ в 2011–2012 годах составило 855 (на 100 тыс. населения) и 527 (на 100 тыс. населения) случаев, соответственно. Низкие показатели заболеваемости ГГ в Казахстане обусловлены очевидно необязательностью регистрации данной формы ВПГ и недостаточной лабораторной диагностикой.

Заболевание передается преимущественно при сексуальных контактах от больного генитальным

герпесом или носителя ВПГ. Контакт может быть генитальным, орально-генитальным или анально-генитальным. Другие контактные пути передачи, включая воздушно-капельный и трансплацентарный, наблюдаются значительно реже.

2.2 Риск передачи и пути инфицирования

Риск передачи инфекции максимально высок при рецидиве поражений или же в продромальный период. Необходимо убедить пациентов воздерживаться от половых контактов в это время. Передача может произойти и при отсутствии рецидивирующих очагов в результате субклинического распространения вируса. Эффективность использования презервативов для предотвращения заражения половым путем не оценивалась. Риск передачи выше от мужчины к женщине, чем наоборот. Первичное инфицирование вирусом ВПГ-1 снижает риск сероконверсии к ВПГ-2 у серодискордантных пар [7, 8].

Пути инфицирования у мужчин и женщин: половой контакт (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным герпетической инфекцией как при наличии клинической симптоматики герпетической инфекции у партнера, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии, но в период выделения вируса). У детей: прохождение через родовые пути больной матери; трансплацентарный (редко); половой контакт; контактно-бытовой (при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

2.3 Патогенез герпеса

ВПГ обладает способностью к инфицированию, супер- и аутоинфицированию, пожизненной персистенции в нервных клетках. Возбудитель обладает способностью выходить из латентного состояния, вызывая формы процесса, заразные для окружающих – независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики. Предрасполагающими факторами для реактивации ВПГ могут служить физические перегрузки, эмоциональный стресс, прием некоторых гормонов и лекарств, менструация, повреждение тканей организма.

Различают два типа взаимодействия вируса с организмом хозяина в зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в последнем: острый (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов) и бессимптомный.

ВПГ имеет 4 сложные структуры, экранирующие часть антигенных детерминант, что усложняет и удлиняет процесс его распознавания иммунной системой (происходит ингибирование клеточных и цитокиновых механизмов защиты от вируса). Даже в пределах одного субклона вирионы обладают полиморфизмом и антигенной вариабельностью, обусловленными особенностями механизмов репликации ДНК. Существенное значение имеют и возрастные особенности иммунного ответа. В результате – у одних больных

поражается только кожа, у других – слизистые, у третьих – ЦНС и др.

Герпесвирусы обладают редкостной способностью оставаться в скрытом состоянии на протяжении всей жизни человека. В зависимости от состояния иммунной системы человека тяжесть заболевания значительно варьирует: от едва заметных пузырьков на коже до тяжелейших поражений центральной нервной системы и генерализованных процессов у иммунодефицитных пациентов.

После интервенции в организм ВПГ внедряется в клетки эпителия (слизистой полости рта, глотки или половых органов), где происходит его первичное размножение. Пораженные клетки гибнут, в очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс биологически активных субстанций, повреждение капилляров и соединительной ткани. На слизистых и коже могут появиться характерные для герпетической инфекции папулы и везикулы. Далее ВПГ проникает в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам попадает в окологлазничные ганглии либо ганглии черепных нервов, имеющих сенсорные волокна. Процесс удвоения вируса происходит в ядрах нейронов, цикл репродукции продолжается около 10 часов с образованием в клетке от 50 до 200 тыс. вирионов.

Известны две альтернативные теории (гипотезы), предложенные для объяснения механизмов персистенции простого герпеса, которые допускают развитие рецидивов на основе статического либо динамического состояния вируса. Согласно статической гипотезе, вирус герпеса находится в клетках паравентрального сенсорного ганглия в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии. Под влиянием «пускового фактора» вирус активируется и перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки, где реплицируется. Предполагается, что этому во многом способствуют восприимчивость клеток и ослабление иммунологического контроля.

Динамическая гипотеза предусматривает постоянную репликацию и выброс из ганглия вируса герпеса. Достигая по нерву кожи, ВПГ вызывают микрофокусы инфекции, сдерживаемые механизмами защиты, что предупреждает рецидивы или ослабляет их проявления. На развитие рецидивов оказывает влияние состояние местного иммунитета, угнетение которого способствует репликации достигшего кожи вируса.

Механизмы нахождения вируса в латентном состоянии и его реактивации до конца не изучены. При реактивации инфекции размножение ВПГ и его перемещение по нервным волокнам к месту первичного вхождения (воротам инфекции) сопровождается рецидивом специфического инфекционно-воспалительного процесса и возможной диссеминацией инфекции.

Развивающиеся при ВПГ-инфекции иммунодефицитные состояния обусловлены недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма. Цир-

кулирующие в течение всей жизни, иногда в высоких титрах, вируснейтрализующие антитела, хотя и сдерживают распространение инфекции, не предупреждают возникновения рецидивов. По мере прогрессирования иммуносупрессии активация вируса становится более частой, в процесс вовлекаются новые ганглии, меняется локализация и увеличивается распространенность очагов поражения кожи и слизистых оболочек.

ВПГ размножается внутриклеточно, обладает цитопатическим действием. Пораженные клетки, преимущественно эпителиальные, увеличиваются в размерах и в их ядрах появляются включения двух типов: одно большое включение или в виде мелких «капелек» в ядерной массе.

Примечание:

Имеются исследования, где авторы работы [9] показали, что 90,0% ГГ ассоциированы с ВПГ-1, а первичный эпизод ГГ одинаково часто бывает вызван ВПГ-1 и ВПГ-2 [10].

Имеются исследования, свидетельствующие, что применение презервативов на 25,0% уменьшает вероятность передачи ВПГ от мужчины женщинам [11]. Спорным моментом является и тот факт, что наличие серопозитивности к ВПГ-1 способно снизить вероятность проявления ГГ, вызванного ВПГ-2 у женщин [7, 12, 13]. Считается также, что наличие инфекции ВПГ-1 в момент заражения ВПГ-2 может отразиться на клинических проявлениях последней [13].

На преобладание серотипов ВПГ оказывают влияние социально-экономический статус, половой анамнез, модель сексуального поведения, этническое происхождение половых партнеров [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Болезнь выявляется у лиц молодого и среднего возраста, активных в сексуальном плане. Нередко подчеркивают, что ГГ чаще регистрируется у лиц, относящихся к группам риска, а также лиц со множественными и случайными половыми партнерами. Распространению ГГ, как и других венерических заболеваний, способствует алкоголизм и наркомания.

3. Классификация

А 60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта.

А 60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.

Кроме того, в клинической практике различают:

- первый клинический эпизод;
- рецидивирующий генитальный герпес.

4. Клиническая картина

При сборе анамнеза выясняется: первичный эпизод ГГ или его рецидив. При рецидивирующем генитальном герпесе дополнительно выясняется частота рецидивов, время последнего рецидива заболевания, противовирусная терапия в анамнезе.

Из множества субъективных симптомов при ГГ стоит выделить: болезненность (зуд, парестезии) в области высыпаний; болезненность во время половых контактов (в особенности у женщин), при мочеиспускании.

При манифестной форме герпеса на этом фоне появляются единичные или множественные сгруппированные пузырьковые элементы полициклической фестончатой формы с серозным содержимым, нередко расположенные билатерально, на гиперемизованном основании. После вскрытия везикул образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии 2–4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия (следствие слияния) с гладким дном и неподрытыми краями, окруженными ярко-красным ободком. При присоединении вторичной инфекции отмечается появление гнойного экссудата; увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов.

Генитальный герпес у женщин нередко проявляется покраснением кожи и слизистых оболочек половых органов, отеком тканей, эрозиями различной величины, ощущением тяжести и давления в области промежности и кровянистыми выделениями при половых контактах. При этом поражаются наружные половые органы (половые губы, клитор), слизистая влагалища и шейки матки, которая является основным местом нахождения вируса герпеса у женщин. У мужчин поражается область полового члена (баланопостит), мошонки, лобка, промежности. В патологический процесс нередко вовлекаются уретра, мочевого пузырь, простата, семенники. У лиц обоего пола при орогенитальных контактах инфицируются миндалины, слизистые полости рта, при аногенитальных – область ануса, прямая кишка.

Для атипичных форм ГГ характерно: гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний; рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, самостоятельно эпителизирующиеся в течение нескольких дней. Для «зудящей» формы генитального герпеса характерно периодическое локальное появление выраженного зуда и (или) жжения в области наружных половых органов при незначительном покраснении слизистой оболочки половых органов в очаге.

Геморрагическая форма характеризуется единичными или множественными везикулами с геморрагическим содержимым, а abortивная – единичным пятном (или папулой) без присутствия типичных везикул, разрешающихся в течение нескольких дней самостоятельно. Малосимптомная форма генитального герпеса проявляется кратковременным (менее суток) появлением одной или нескольких микротрещин, сопровождающихся незначительным зудом. Иногда субъективные ощущения отсутствуют.

Среди различных форм генитального герпеса выделяют так называемый асимптомный (бессимптомный) герпес. При этом следует отметить, что бессимптомно протекает до 60% всех случаев рецидивирующего ГГ, при таком течении реактивация ВПГ происходит без развития симптомов заболевания.

4.1 Генитальный герпес и беременность

Проблема ГГ и беременности значима из-за опасности развития неонатальной инфекции. Эта форма

герпеса, диагностируемая вирусологически у 1,0–1,5% беременных женщин (на долю ВПГ II типа приходится 20–30%), имеет очень серьезное значение. Ведь в результате этого интранатально инфицируется 0,003–0,05% всех живорожденных детей. Наиболее частой (80,0%) причиной неонатальной ВПГ-инфекции является ВПГ II типа. Следует иметь в виду, что пузырьковые поражения кожи встречаются только у 1/3 больных ГГ. Однако на их наличие следует обращать пристальное внимание, поскольку в этом случае повышается риск инфицирования плода в родах до 40–60%. Герпетическая инфекция может способствовать наступлению преждевременных родов в 80%, незрелости ребенка – в 60%, неонатальной летальности – в 20%, синдрома дыхательных расстройств – в 12%, развитию атипичной пневмонии на первом году жизни – в 30% случаев.

Помимо клинически манифестных форм ГГ, известны ее бессимптомные и скрытые формы. Считают, что инфицированность вирусами герпеса может служить причиной неразвивающейся беременности в 20%, вторичного бесплодия – в 60%, невынашивания беременности – в 20%, внутриутробного инфицирования – в 20% случаев.

Установлено, что инфицирование в I триместре беременности приводит к развитию у плода микро-, гидроцефалии, пороков сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы, скелета, катаракты, глухоты. Инфицирование во II и III триместрах вызывает у плода гепатоспленомегалию, анемию, желтуху, гипотрофию, пневмонию, менингоэнцефалит, сепсис. Необходимо подчеркнуть, что сепсис у плода чаще является причиной его антенатальной гибели.

Восходящий путь инфицирования (из шейки матки) сопровождается размножением и накоплением возбудителя в околоплодных водах и имеет клинические проявления в виде многоводия, невынашивания беременности, задержки внутриутробного развития, отекающего синдрома и пр. Но поражение плода чаще имеет менее тяжелый характер, чем при трансплацентарной передаче инфекции.

Примечание:

Тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах ГГ менее выражены, чем при первичной форме. Рецидивы при инфицировании ВПГ II типа возникают раньше и чаще, чем при ВПГ I типа.

Первичный ГГ отличается от обострения болезни более тяжелым и продолжительным течением. После примерно 7 дней инкубационного периода пациенты отмечают общую интоксикацию с температурой, слабостью, ознобом, раздражительностью.

Обследование женщин на ГГ проводится при наличии высыпаний, изъязвлений в области наружных половых органов, хронических вульвовагинитов, эндоцервицитов, рецидивирующих эрозий шейки матки, хронических сальпингоофоритов и эндометритов, не поддающихся стандартной антибактериальной терапии, кондиломах, при наличии в анамнезе выкидышей и мертворождений.

При обследовании больных с часто рецидивирующим ГГ

(частота рецидивов 6 и более в году) нередко констатируют инфицирование одновременно несколькими герпес-вирусами.

Считают, что ВПГ играет роль кофактора в канцерогенезе шейки матки. Работы в этом направлении ведутся давно, получено множество подтверждающих фактов. В присутствии ВПГ увеличивается вероятность развития диспластических процессов в многослойном плоском эпителии шейки матки с формированием внутриэпителиальной цервикальной неоплазии.

В настоящее время не существует медицинских мероприятий, включая раннее начало противовирусной терапии, которые могли бы предупредить развитие латентной инфекции в нервных ганглиях [21]. Рецидивы инфекции связывают с так называемыми триггерными факторами, к которым относят менструальный цикл, эмоциональный стресс, простудные заболевания, половой акт, хирургические вмешательства, а также назначение некоторых лекарственных препаратов [22]. Среднее число рецидивов у лиц с инфекцией ВПГ-2 выше, чем у инфицированных ВПГ-1, а с течением времени число рецидивов уменьшается в среднем на 0,8 в год [21, 22].

5. Лабораторная диагностика

Лабораторное подтверждение герпетической инфекции очень важно. Рекомендуется определение характеристик штамма, вызвавшего инфекцию, для постановки точного диагноза, прогноза, консультирования, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и лечения.

Тестирование мазков бессимптомных пациентов не рекомендуется для рутинной диагностики, так как это вряд ли даст подтверждения статуса носителя (Ib, A) [23].

Лабораторный диагноз основан на прямом выделении в культуре клеток ВПГ из материала, полученного непосредственно из очагов поражения, которые могут выглядеть атипично (таблица 1). Качество материала для исследования имеет решающее значение, поэтому образцы следует брать тампоном непосредственно из основания поражения – содержимого везикул, смывов с тканей и органов, мазков-отпечатков, соскобов, и биологических жидкостей и секретов организма (слизь, моча, секрет предстательной железы, пробы крови).

Вirus ВПГ лабилен, и успешное выделение культуры зависит от температуры хранения образцов (40°C), их быстрой транспортировки в лабораторию и предупреждения процесса замораживания/оттаивания (Ib, A) [24]. При выборе стратегии тестирования следует учитывать локальные факторы (ресурсы лаборатории, расстояние). Успешное выделение вируса зависит также от стадии развития поражения [25, 26, 27]. Отрицательные результаты диагностических тестов еще не исключают наличия инфекции. В ряде случаев может понадобиться повторный анализ для постановки окончательного диагноза.

Изоляция вируса в клеточной культуре уже давно рассматривается в качестве золотого диагностического стандарта за счет высокой специфичности данного

теста и способности определить тип вируса и чувствительность к противовирусным препаратам (таблица 1). Однако данный метод имеет ряд недостатков, среди которых стоит выделить длительность культивирования (7–10 дней для отрицательного результата), трудоемкость метода, дороговизну, проблемы, ассоциированные с транспортировкой материала.

Обнаружение ДНК ВПГ методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) в режиме реального времени на 11–71% увеличивает уровень обнаружения ВПГ по сравнению с культуральным методом и рекомендуется как предпочтительный диагностический метод (Ib, A) [24]. ПЦР в режиме реального времени позволяет быстрее идентифицировать ВПГ, не требует особых условий хранения и транспортировки, образцов вируса [28, 29].

Кроме того, ПЦР-диагностика в режиме реального времени в отличие от традиционного метода ПЦР снижает риск контаминации.

Обнаружение антигена ВПГ методом иммунофлуоресценции в мазке и ИФА-методом обычно не рекомендуется (Ib, A) [30, 31, 26] из-за их низкой чувствительности (в 10–100 раз ниже, чем при культуральном методе). Однако могут быть рекомендованы к применению у больных с симптомами в условиях ограниченных возможностей лаборатории. ИФА-метод не позволяет типировать вирус. Цитологическое исследование (тесты Тцанка и Папаниколау) обладает умеренной специфичностью и чувствительностью и не рекомендуется для диагностики ВПГ (Ib, A).

5.1 Серология

Серологическое тестирование обычно не рекомендуется проводить у больных с бессимптомным течением ВПГ (IV, C), но могут иметь место при следующих ситуациях [32, 33, 34, 35, 36, 37]:

Когда прямые тесты показывают отрицательные результаты, но у больного в истории болезни отмечались рецидивы или имеются атипичные проявления генитального герпеса (III, B).

Выявление антител к ВПГ-2 подтверждает диагноз генитального герпеса; а наличие антител к ВПГ-1 не позволяет отличить генитальный герпес от ротоглоточной инфекции. Если у пациента ВПГ-2 IgG – результат отрицательный, а ВПГ-1 IgG – положительный, клиницист должен помнить, что ВПГ-1 редко является причиной рецидивирующего течения генитального герпеса [23].

Половые партнеры больных генитальным герпесом.

Первичный эпизод генитального герпеса, когда для дифференциации между первичным эпизодом и рецидивом необходимо провести консультирование и лечение (III, B). Появление первых клинических симптомов в области гениталий, соответствующих по выраженности проявлений первичному эпизоду на фоне отсутствия антител (IgG) к ВПГ [23]. При этом следует помнить, что сероконверсия будет выявлена позднее в ходе наблюдения.

Существующая опасность передачи инфекции. Серодискордантные пары можно проконсультировать с целью определения стратегии действий для снижения риска инфицирования и развития заболевания (Ib, A).

Тестирование беременных женщин с бессимптомным течением обычно не проводится, но при наличии генитального герпеса у полового партнера может быть проведено (Ib, B) [8, 38, 39].

При ВПГ-1 и/или ВПГ-2 серонегативных женщин следует проконсультировать на предмет определения стратегии действий по предотвращению новой инфекции, а также о типе вируса во время беременности.

Носители ВПГ-2 с рискованным сексуальным поведением также должны быть проинформированы относительно повышенного риска ВИЧ-инфицирования (Ia, A) [40].

Обследование ВИЧ-инфицированных пациентов обычно не проводится (IV, C). Хотя у больных с серопозитивным ВПГ-2 риск передачи ВИЧ-инфекции возрастает, а частые рецидивы увеличивают процессы репликации вируса иммунодефицита человека. В литературе имеется недостаточно сведений, указывающих на то, что больные с бессимптомным течением ВПГ-2 в ассоциации с ВИЧ-инфекцией нуждаются в особой стратегии ведения указанных больных [38, 41, 42].

Несмотря на то что в литературе имеются единичные работы [43, 44], свидетельствующие о том, что повышенный риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от ВПГ-2 серопозитивных ВИЧ-инфицированных женщин имеет место, тестирование указанной группы населения обычно не рекомендуется (IV, C) [45].

Большинство из имеющихся в наличии коммерческих тестов на антитела к ВПГ не являются типоспецифическими (например, реакция связывания компонента (РСК) и многие тесты на основе иммуноферментного анализа (ИФА)). Такие тесты редко являются значимыми для диагностики генитального герпеса. Однако некоторые коммерческие типоспецифические тесты становятся все более доступными (например – ИФА на основе гликопротеина G (gGl, gG2) [46, 26].

Кроме того, важно помнить, что прежде чем вводить новые тесты в клиническую практику, необходимо детально оценить их чувствительность, специфичность и воспроизводимость по сравнению с культуральным методом и/или уже прошедшими оценку принятыми тестами (например, вестерн-блоттингом) [32].

Вестерн-блоттинг также является диагностическим золотым стандартом. Чувствительность данного метода >97%, а специфичность >98%. Однако данный метод диагностики ГГ также является трудоемким и коммерчески недоступным [47, 48].

Существует несколько коммерческих тестов, имеющих высокую чувствительность (>95%) и специфичность (например, «HerpeSelect» Focus Diagnostics, Inc.). Однако специфичность указанных тестов может существенно отличаться в разных популяциях (от 40% до >96%) [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58].

Ложноотрицательные результаты, скорее всего, бы-

вают в начале развития инфекции и данная проблема может быть решена путем последующего повторного тестирования. Ложноположительные результаты наблюдались в некоторых исследованиях в популяциях с низкой распространенностью ГГ и в некоторых африканских племенах [49].

Также доступны быстрые тесты (например, быстрый тест на ВПГ-2 Biokit с чувствительностью и специфичностью >92%) [59].

Прогностическая ценность типоспецифической серологии зависит от многих факторов, среди которых стоит выделить историю клинического течения и развития инфекции, факторы риска, преобладание серотипа ВПГ (III, B) [44, 45, 49, 50, 51, 52, 53].

Различные интерпретации диагностических алгоритмов ELISA в настоящее время оцениваются. В настоящее время значения коэффициента позитивности при использовании Фокус ВПГ-2 ELISA должны быть увеличены от >1,1 до $\geq 3,5$ (IIa, B). При этом важно учитывать, что чувствительность теста может снижаться в случаях раннего инфицирования и (или) длительно существующей инфекции [48, 49].

Образцы со значениями коэффициента позитивности от 1,1 до 3,5 следует подтверждать альтернативным способом диагностики (например, BIOKIT ВПГ-2 или Калон ELISA) (IIa, B).

Типоспецифические антитела класса IgG к ВПГ обычно обнаруживаются в сроке от 2 недель до 3 месяцев после появления симптомов и чаще всего не выявляются в начале развития заболевания [44]. При наличии клинических показаний последующие образцы должны быть взяты для демонстрации сероконверсии (IIa, B). Определение типоспецифических антител класса IgM значительно повышают выявление раннего заболевания, когда нет антител класса IgG (Ib, B) [51].

Однако диагностическая информативность определения антител класса IgM при ГГ не является высокой, поскольку может быть положительной при реактивации заболевания и отрицательной при первичном эпизоде. Из-за этих ограничений тест не может быть рекомендован в повседневной клинической практике.

Для развития полноценного типоспецифического иммунного ответа после первичной инфекции необходимо 8–12 недель.

Для полной серологической характеристики генитальной ВПГ-инфекции необходимо использовать типоспецифические тесты на антитела как к ВПГ-1, так и к ВПГ-2, поскольку доля случаев, вызванных ВПГ-1, высока. Типоспецифические тесты на антитела к ВПГ-1 значительно менее чувствительны и специфичны, чем для ВПГ-2.

Значение скрининга всех пациентов клиник ИППП, а также беременных женщин на антитела к ВПГ не установлено.

Обнаружение бессимптомной хронической инфекции может вызвать у пациента психологический стресс. Протокол проведения тестов на типоспецифические антитела должен быть разработан в каждом конкретном учреждении.

Таблица 1. Выявление ВПГ в материале из поражений с помощью доступных тестов

Характеристики исследования/ Метод исследования	Культуральный метод	Определение антигена (иммунофлуоресценция в мазке), тест Тцанка	Определение антигена (например, ИФА)	Определение нуклеиновой кислоты (например, ПЦР)
Источник	материал, полученный тампоном/ соскоб	мазок/ иссечение ткани	материал, полученный тампоном/ соскоб	материал, полученный тампоном/ соскоб
Чувствительность	высокая, >90% (материал из очагов)	низкая	80%	самая высокая
Специфичность	высокая	высокая	высокая	важен контроль контаминации для избежания перекрестных реакций
Преимущества	позволяет определить тип вируса, используя моноклональные антитела	недорогой	недорогой и быстрый	позволяет типировать вирус, высокая чувствительность
Недостатки	менее чувствителен, чем ПЦР, требует особой транспортировки материала, трудоемкий, дорогой	низкая чувствительность	недостаточно чувствительный, не позволяет типировать вирус	дорогой, мало коммерческих наборов

6. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями (таблица 2), сопровождающимися эрозивно-язвенными высыпаниями (сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулемой, баланопоститом, плазмноклеточным баланитом Зуна, болезнью Крона, болезнью Бехчета), а также некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шанкриформной пиодермией).

Таблица 2. Дифференциальная диагностика генитального герпеса

Заболевание	Генитальные язвы	Примечания
Сифилис	В первичном периоде может сопровождаться образованием множественных первичных аффектов – твердых шанкров, во вторичном периоде – эрозивных папул.	Положительные серологические исследования на сифилис, обнаружение <i>T. pallidum</i> при микроскопии в темном поле.
Мягкий шанкр	В начальной стадии образуются эрозии и язвы, сопровождающиеся болезненностью.	Образуются округлые, а не полициклические эрозивно-язвенные элементы, отсутствует их склонность к группировке. Реакция паховых лимфатических узлов ярко выражена. При микроскопии отделяемого язв обнаруживается возбудитель мягкого шанкра – <i>Haemophilus ducreyi</i> .
Паховая гранулема	Начинается с образования узелка – пустулы, которые быстро изъязвляются, формируя первичный аффект-язву. По периферии часто возникают дочерние язвы-сателлиты.	Характерен выраженный распад тканей, края язв отечны, гиперемированы, несколько приподняты. При микробиологическом исследовании обнаруживают возбудитель – тельца Донована (<i>Calimmato bacterium granulomatis</i>).

Чесотка	Может протекать с эрозивными поражениями половых органов, возникающими преимущественно вследствие расчесов.	Наличие зудящих высыпаний в характерных для чесотки местах локализации: в межпальцевых промежутках, на запястьях, в локтевых ямках и в других, типичных, для чесотки местах. Обнаружение чесоточного клеща при микроскопии.
Болезнь Бехчета	Сопровождается появлением болезненных высыпаний в ротовой полости, орбитальной зоне и области наружных половых органов.	Характерно поражение слизистой ротовой полости – афтозный стоматит. Характерно поражения глаз. Диагноз устанавливают на основании клинических признаков.
Фиксированная эритема	Возникает в ответ на прием различных медикаментов (преимущественно – сульфаниламидных препаратов, снотворных средств и др.) Может сопровождаться образованием эрозивных элементов, как на половых органах, так и в ротовой полости и на других участках кожи.	Характерен симптом «бычьего глаза» – эрозия образуется в центральной части пятна, интенсивность окраски которого убывает от центра к периферии. Тщательно собранный анамнез помогает установить правильный диагноз.
Эритроплазия Кейра	Характеризуется образованием розовато-красной бархатистой бляшки, которая иногда изъязвляется с появлением серозного отделяемого.	Возникает после 50 лет. Установить диагноз помогают клиническая картина и гистологическое исследование.
Болезнь Крона	Терминальный илеит может протекать с образованием язв, расположенных как на половых органах, так и в перианальной области.	Характерны абдоминальные боли, рубцы вследствие ранее перенесенной аппендэктомии, астеническое телосложение больных.
Контактный дерматит, травма	Появляются вследствие применения аппликаций на наружные половые органы различных антисептиков, мазей и других средств. Встречаются аллергические реакции на латекс и смазку презервативов. Могут сопровождаться появлением эрозий на половом члене.	Установить диагноз помогает тщательно собранный анамнез и аллергический характер сыпи.
Пузырные дерматозы	Могут манифестировать образованием пузырных, а затем эрозивно-язвенных элементов, в том числе на наружных половых органах.	Имеются высыпания также и на других участках кожи – в ротовой полости. При дифференциальной диагностике используют цитологическое исследование, прямую иммунофлуоресценцию.
Стрептококковое импетиго, шанкриформная пиодермия	Гнойничковые заболевания, которые могут протекать с образованием эрозивно-язвенных элементов.	В отличие от герпетических поражений в отделяемом эрозий и язв обнаруживают стрептококки и стафилококки.
Баланопостит	Может сопровождаться образованием болезненных эрозий на головке и внутреннем листке крайней плоти.	Часто возникает при сопутствующем течении уретрита, вследствие мацерации кожи головки и внутреннего листка крайней плоти уретральным отделяемым. Нередко выявляют снижение толерантности глюкозы. Диагноз устанавливают путем исключения других заболеваний.

7. Лечение

Показания к проведению лечения

Показанием к проведению лечения являются наличие клинических проявлений и жалоб пациента.

Цели лечения:

- купирование клинических симптомов;
- уменьшение частоты рецидивов и улучшение качества жизни пациентов;
- предупреждение развития осложнений;
- снижение риска инфицирования полового партнера или новорожденного.

Клинические исходы /Критерии оценки

Выраженность симптомов, время до разрешения герпетических высыпаний. Частота рецидивирования, побочные эффекты лечения.

7.1 Первичный эпизод генитального герпеса

Показания для назначения терапии

Первые эпизоды генитального герпеса часто ассоциируются с длительным течением болезни. При отсутствии лечения у многих пациентов могут наблюдаться общие и местные осложнения. Терапия может быть высокоэффективной и, чтобы начать ее, достаточно клинических признаков, вызывающих подозрение, что у пациента генитальный герпес.

Противовирусные препараты

Пациентам, обратившимся к врачу в течение 5 дней со дня начала эпизода (таблицы 3 и 4), или в тот момент, когда все еще образуются новые очаги, нужно назначить пероральные противовирусные препараты. Ацикловир, Валацикловир и Фамцикловир эффективны для уменьшения тяжести и длительности эпизода герпетической инфекции (Ib, A) [60, 61, 62].

Препараты местного действия менее эффективны, чем системные (IV, C) [63].

Единственным показанием к применению внутривенной терапии является неспособность пациента глотать или принимать пероральные препараты из-за рвоты. Внутривенная терапия не влияет на естественное течение генитального герпеса [64].

В таблицах 3, 4 приведены клинические рекомендации Европейского Бюро ВОЗ и СДС (США) по применению основных противовирусных препаратов в терапии первичного эпизода генитального герпеса. Как видно из указанных таблиц, единственное значимое различие между данными рекомендациями заключается в длительности терапии. В Европейских рекомендациях длительность терапии составляет 5 дней, а в рекомендациях СДС – 7–10 дней. В обоих случаях за данными рекомендациями стоят авторитетные научно-клинические исследования.

Поддерживающие мероприятия

Рекомендуются ванночки с физиологическим раствором и соответствующие обезболивающие средства. Местные анестетики следует применять осторожно из-за возможной повышенной чувствительности к ним (IV, C).

Консультирование

При проведении консультирования у пациентов с первым эпизодом генитального герпеса необходимо обсудить следующие темы: возможный источник (источники) заражения; естественное течение заболевания, включая риск развития субклинической инфекции; различные варианты лечения; риск передачи инфекции половым путем или иными путями; риск передачи инфекции от матери плоду во время беременности; необходимость извещения акушера-гинеколога о наличии заболевания; последствия заражения инфицированным мужчиной неинфицированной партнерши во время беременности; возможность оповещения партнера (партнеров).

Как правило, на момент постановки диагноза пациенты испытывают негативное влияние на физическое и психическое развитие, которое сохраняется и при повторных манифестациях и может быть уменьшено при приеме противовирусных препаратов (Ib, A) [65, 66, 67]. Большинство пациентов нуждается в одном или двух курсах терапии противовирусными препаратами. Однако регулировать количество курсов не всегда удается.

Лечение осложнений

Госпитализация может потребоваться при:

- задержке мочи;

Таблица 3. Рекомендации Европейского Бюро ВОЗ (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 200 мг 5 раз в день	Рекомендованные схемы (все на 5 дней). Врач должен выбирать препарат индивидуально, учитывая стоимость лечения и предполагаемое выполнение пациентом режима лечения. Лечение может быть продлено.
Ацикловир	по 400 мг 3 раза в день	
Фамцикловир	по 250 мг 3 раза в день	
Валацикловир	по 500 мг 2 раза в день	

Таблица 4. Рекомендации CDC США (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 200 мг 5 раз в день	Рекомендованные схемы (все на 7–10 дней). Врач должен выбирать препарат индивидуально, учитывая стоимость лечения и предполагаемое выполнение пациентом режима лечения. Лечение может быть продлено.
Ацикловир	по 400 мг 3 раза в день	
Фамцикловир	по 250 мг 3 раза в день	
Валацикловир	по 1000 мг 2 раза в день	

- явлениях менингизма;
- тяжелых общих симптомах;
- неблагоприятных социальных обстоятельствах.

Если необходимо ввести катетер, следует предпочесть надлобковую катетеризацию как по теоретическим (предотвращение восходящей инфекции), так и по практическим соображениям.

Последующее наблюдение

Пациентов наблюдают до разрешения эпизода заболевания и до завершения процесса консультирования. Последующий контроль может понадобиться для исключения других причин генитальных изъязвлений, которые могут сопутствовать ВПГ-инфекции.

Пациентам следует предложить прийти повторно, если им понадобится помощь при рецидивах.

7.2 Рецидивирующий генитальный герпес

Показания для назначения терапии

Рецидивы генитального герпеса носят ограниченный характер и в целом протекают с незначительными симптомами. Решение о наилучшем способе лечения клинических рецидивов должно приниматься совместно с пациентом. Стратегии лечения включают только поддерживающую терапию, эпизодическое противовирусное лечение и супрессивную противовирусную терапию. Наиболее подходящее лечение конкретного пациента может меняться с течением времени в зависимости от частоты рецидивов, тяжести симптомов и статуса отношений с партнером. Для большинства пациентов достаточно одной поддерживающей терапии с применением таких простых местных мероприятий, как ванночки с физиоло-

гическим раствором или местное применение вазелина.

Эпизодическое противовирусное лечение

Для увеличения эффективности эпизодического лечения рецидивирующего герпеса необходимо начать специфическую терапию в течение 24 часов после появления первых клинических признаков. Пациент должен иметь необходимую информацию по применению противовирусных препаратов.

Применение ацикловира, валацикловира и фамцикловира перорально эффективно для уменьшения продолжительности и тяжести рецидивов генитального герпеса. Уменьшение продолжительности составляет в среднем 1–2 дня для большинства пациентов (Ib, A) [68, 69, 70].

Различные рандомизированные контролируемые исследования не выявили каких-либо значимых преимуществ в эффективности одного противовирусного препарата над другим. Так эффективность валацикловира не выше, но и не ниже ацикловира [71]. Эффективность фамцикловира не сравнивалась с эффективностью ацикловира; также не сравнивалась эффективность фамцикловира и валацикловира. Как фамцикловир, так и валацикловир принимают 2 раза в день, что удобнее, чем 5-разовый прием.

Если пациент начинал лечение противовирусными препаратами на ранней стадии развития рецидива, то у 1/3 больных отмечался регресс клинических проявлений [72].

В таблицах 5, 6 приведены клинические рекомендации Европейского Бюро ВОЗ и CDC (США) по применению основных противовирусных препаратов при эпизодическом лечении рецидивирующего генитального герпеса.

Таблица 5. Рекомендации Европейского Бюро ВОЗ (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 200 мг 5 раз в день	Рекомендованные схемы (все на 5 дней). Врач должен выбирать препарат индивидуально, учитывая стоимость лечения и предполагаемое выполнение пациентом режима лечения. Лечение может быть продлено.
Ацикловир	по 400 мг 3 раза в день	
Фамцикловир	по 125 мг 2 раза в день	
Валацикловир	по 500 мг 2 раза в день	

Или коротким курсом (Рекомендации Европейского Бюро ВОЗ – 2010 год):

Ацикловир 800 мг 3 раза в день в течение 2-х дней

Фамцикловир 1000 мг 2 раза в день в течение одного дня

Валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 3-х дней (Ib, A) [73, 70, 74, 62, 75].

Таблица 6. Рекомендации CDC США (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 400 мг 3 раза в день в течение 5 дней	Врач должен выбирать препарат индивидуально, учитывая стоимость лечения и предполагаемое выполнение пациентом режима лечения. Лечение может быть продлено.
Ацикловир	по 800 мг 2 раза в день в течение 5 дней	
Ацикловир	по 800 мг 3 раза в день в течение 2 дней	
Фамцикловир	по 125 мг 2 раза в день в течение 5 дней	
Фамцикловир	по 1000 мг 2 раза в день в течение 1 дня	
Фамцикловир	по 500 мг 1 раз в день, затем по 250 мг в течение 2 дней	
Валацикловир	по 500 мг 2 раза в день в течение 3 дней	
Валацикловир	по 1000 мг 1 раз в день в течение 5 дней	

Супрессивная терапия

Все исследования эффективности супрессивной терапии проводили у пациентов с количеством рецидивов >6 в год. Однако весьма вероятно, что и у пациентов с меньшим числом рецидивов при таком лечении их количество также будет уменьшаться. Вопрос о том, при какой частоте рецидивов стоит начинать супрессивную терапию, субъективный и требует сопоставления частоты рецидивов со стоимостью и неудобствами лечения.

У пациентов ГГ, подтвержденным культурально, у которых частота рецидивов составляет >6 в год, при проведении супрессивной противовирусной терапии с высокой степенью вероятности будет наблюдаться уменьшение частоты рецидивов.

Самое большое число данных накоплено в отношении супрессивной противовирусной терапии ацикловиром (Ib, A) [76]. Наблюдение за безопасностью лечения и возможностью развития устойчивости при длительной супрессивной терапии продолжается уже больше 18 лет. При этом строгое ориентирование на данный метод терапии не является обязательным условием, поскольку в каждом конкретном случае различные обстоятельства могут привести к изменению проводимой терапии.

Рекомендованные схемы

Оптимальная ежедневная доза ацикловира при супрессивной терапии – 800 мг. В единственном клиническом исследовании эффективности различных доз ацикловира показано, что прием ацикловира по 200 мг 4 раза в день эффективнее, чем прием ацикловира по 400 мг 2 раза в день ($p < 0,02$) (Ib, B) [77]. Однако при выборе схемы лечения в каждом конкретном случае необходимо учитывать, будет ли пациент соблюдать 4-разовый режим приема препарата.

Эффективность супрессивной терапии с использованием фамцикловира (по 250 мг 2 раза в день) изучали

только по сравнению с плацебо, но не с общепринятым стандартным лечением [78]. Статистически значимых различий между применением валацикловира (500 мг в день) и фамцикловира (250 мг дважды в день) в супрессивной терапии выявлено не было (IV, C) [29].

Валацикловир при приеме по 250 мг 2 раза в день был так же эффективен у всех пациентов, как и ацикловир (по 400 мг 2 раза в день) [71].

У пациентов с отсутствием (или недостаточным) эффекта(-ом) ежедневная подавляющая доза валацикловира или фамцикловира может быть увеличена вдвое (IV, C).

У пациентов с меньшей частотой рецидивов (<10 в год) может быть эффективным однократный прием валацикловира (500 мг 1 раз в день). Пациентам с большей частотой рецидивов (>10 в год) для контроля инфекции требуются более высокие однократные дозы валацикловира (1000 мг 1 раз в день). Однократный ежедневный прием ацикловира не снижает частоты рецидивов генитального герпеса [79].

В таблицах 7, 8 приведены клинические рекомендации Европейского Бюро ВОЗ и СДС (США) по применению основных противовирусных препаратов при супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса.

Максимальная продолжительность непрерывной противовирусной терапии – 1 год, после чего ее необходимо прервать для повторной оценки частоты рецидивов. У 20% пациентов наблюдается снижение частоты рецидивов по сравнению с периодом до проведения терапии. Минимальный период оценки должен включать 2 рецидива. Целесообразно и безопасно возобновление лечения у тех пациентов, у которых число рецидивов продолжает оставаться неприемлемо высоким (IV, C).

У некоторых пациентов можно использовать короткие курсы супрессивной терапии для предотвращения

Таблица 7. Рекомендации Европейского Бюро ВОЗ (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 200 мг 4 раза в день	ацикловир по 200 мг 4 раза в день > ацикловир по 400 мг 2 раза в день
Ацикловир	по 400 мг 2 раза в день	
Фамцикловир	по 250 мг 2 раза в день	
Валацикловир	по 250 мг 2 раза в день	
Валацикловир	по 500 мг 1 раз в день (при рецидивах <10)	
Валацикловир	по 1000 мг 1 раз в день (при рецидивах >10)	

Таблица 8. Рекомендации СДС (США) (2010 год)

Наименование препарата	Дозировка	Примечание
Ацикловир	по 400 мг 2 раза в день	Валацикловир в дозе 500 мг один раз в день может быть менее эффективным, чем другие дозировки валацикловира или ацикловира
Фамцикловир	по 250 мг 2 раза в день	
Валацикловир	по 500 мг 1 раз в день	
Валацикловир	по 1000 мг 1 раз в день	

развития клинических симптомов на определенный период (например, на период отпуска, экзаменов и т.п.). При этом клиницисты должны помнить, что адекватный эффект от проводимой терапии наступает через 5 дней после лечения (IV, С).

Выделение пациентом вируса и передача инфекции на фоне супрессивной терапии

У некоторых пациентов с генитальным герпесом, вызванным ВПГ-1 или ВПГ-2, наблюдается субклиническое выделение инфекционного вируса. С большей частотой выделение вируса наблюдается у пациентов, (а) инфицированных ВПГ-2, (б) в первый год после инфицирования и (в) у лиц с частыми симптоматическими рецидивами. Как ацикловир, так валацикловир и фамцикловир подавляют симптомы герпеса и субклиническое выделение вируса, а также количество дней, в течение которых вирус выделяется [80, 81]. Биологически вероятное частичное подавление вируса не обязательно означает уменьшение риска передачи ВПГ. Тем не менее, имеются исследования подтверждающие эффективность валацикловира, назначаемого в терапии супрессивной терапии (при числе рецидивов равному 10 и менее) в дозе 500 мг ежедневно, в снижении передачи инфекции у серодискордантных пар почти на 50% (Ib, A) [36].

Таким образом, валацикловир, используемый в супрессивной терапии генитального герпеса, может быть рассмотрен как дополнение к средствам, используемым для снижения передачи инфекции – применение презервативов и избирательные половые воздержания.

Примечание:

На сегодняшний день, преимущественно в странах СНГ, в терапии хронического генитального герпеса используется целый арсенал иммунокоррирующих средств. При этом разработка подходов к ведению больных ГГ базируется не только на оценке частоты манифестаций и выраженности клинических проявлений, но и степени и характере иммунных нарушений, лежащих в основе обострений заболевания.

При этом надо четко понимать, что назначение иммунокоррирующих (в частности ИФН) средств показано только тогда, когда у пациента априори имеется вторичный иммунодефицит. При редких обострениях нарушения в иммунной системе, как правило, характеризуется незначительными транзиторными сдвигами, и необоснованное применение иммуностимулирующих средств может, наоборот, привести к срыву иммунорезистентности [82].

Основным показанием к назначению иммуномодуляторов является наличие клинических признаков иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими инфекциями, не поддающимися традиционным методам лечения.

Иммуномодуляторы используют в комплексной терапии одновременно с этиотропной терапией заболеваний, сопровождающихся клиническими признаками вторичной иммунной недостаточности. Необходимо учитывать побочные эффекты иммуностимулирующих пре-

паратов (например, развитие состояния, подобного синдрому хронической усталости, при длительном лечении большими дозами интерферона).

При рецидивирующей герпетической инфекции целесообразно назначение препаратов, сочетающих иммуномодулирующий и антиоксидантный эффекты.

Специфическая иммунотерапия состоит в применении герпетической вакцины (поливалентной, тканевой, убитой). Лечебный эффект вакцины связан со стимуляцией специфических реакций противовирусного иммунитета, восстановлением функциональной активности иммунокомпетентных клеток и специфической десенсибилизацией организма.

Мнения об эффективности использования герпетической вакцины в лечении и профилактике ГГ весьма неоднозначны. Ряд исследователей считает, что надежды, возлагаемые на специфическую вакцинопрофилактику, до настоящего момента не оправдали себя [10].

Интенсивно ведутся исследования по разработке средств индивидуальной профилактики ГГ. 0,5% гель PRO 2000 («Indevus Pharmaceuticals») оказался высокоэффективным в инаktivации ВПГ в вагинальной слизи [83], а микробицид siRNA, модифицирующий генетический аппарат ВПГ, предотвращал прикрепление инфекционных частиц к чувствительным клеткам эпителия экспериментальных животных [84].

8. Особые ситуации

8.1 Лечение ВПГ у пациентов, больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных

Лечение первичного случая ВПГ

Некоторые клиницисты советуют применять 10-дневный курс лечения с дозами противовирусных препаратов в два раза выше стандартных (IV, С).

В литературе недостаточно сведений о контролируемых испытаниях продолжительности лечения и дозировок противовирусных препаратов в терапии первичного эпизода ВПГ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Подавляющее большинство взрослых, больных ВИЧ имеют серологические признаки выявленных инфекций ВПГ-1 и 2, тем самым затрудняя проведение вышеуказанных исследований. Исследование проблемы показывает, что приобретение генитального ВПГ может быть связано с длительным и неопределенным течением болезни. Системные симптомы могут преобладать, а хронические поражения могут быть устоявшимися, если не происходит иммунологического очищения кожи. При отсутствии данных большинство специалистов в терапии первичного случая ВПГ у пациентов с ослабленным иммунитетом советуют использовать 5–10-дневный курс лечения. Тем не менее, для больных ВИЧ данные уровни терапии не всегда могут быть необходимы, особенно для пациентов с нормальным уровнем CD4.

Для больных на поздней стадии ВИЧ, необходимо обсудить вариант двойной стандартной дозы

противовирусных препаратов. Если при этом новые очаги поражения продолжают формироваться и на 3–5-й день терапии, то должны быть рассмотрены более высокие дозы.

Рекомендуемые начальные дозы:

Ацикловир по 200–400 мг пять раз в день, 400 мг–800 мг согласно рекомендациям (IV, C)

Валацикловир по 500–1000 мг два раза в сутки (IV, C)

Фамцикловир по 250–500 мг три раза в день (IV, C)

Лечение рецидивирующего заболевания

В литературе имеется всего несколько исследований противовирусной терапии больных СПИДом.

Продолжительность лечения

Вполне вероятно, что 5 дней лечения будет достаточно для большинства пациентов. Следует отметить, что на поздних стадиях ВИЧ по данным некоторых сообщений у 13–17% пациентов к концу семидневного курса лечения появляются новые поражения. Более короткие курсы лечения могут быть приемлемы для пациентов с хорошим уровнем CD4 (>500), о чем свидетельствует только одно сообщение, где оценивалась эффективность фамцикловира (1b, B).

Дозирование противовирусных препаратов

У больных ВИЧ-инфекцией с признаками иммунной недостаточности достаточно применение стандартных доз противовирусных препаратов (1b, A). У пациентов с прогрессирующим течением заболевания необходимо удвоить стандартную дозу противовирусных препаратов и продолжить лечение на срок более 5 дней (1b, B). Следует проявлять осторожность при применении ультракоротких курсов эпизодической терапии, так как они не были оценены в полной мере у пациентов, больных СПИДом.

Супрессивная терапия

Супрессивная противовирусная терапия при ВПГ является эффективной и хорошо переносимой. Все три противовирусных препарата были исследованы. Стандартные дозы ацикловира, применяемые при супрессивной терапии, являются эффективными. Валацикловир, применяемый в дозе по 500 мг 2 раза в день, более эффективен, чем его применение по 1000 мг 1 раз в день [85]. Применение валацикловира в дозе 500 мг один раз в день у ВИЧ-инфицированных пациентов не было оценено ни разу. Эффективность высоких доз фамцикловира основана на результатах единичных исследований, проведенных совсем недавно [86].

Профиль безопасности противовирусных препаратов в терапии у больных СПИДом изучен на значительном объеме исследований.

В двух исследованиях pre-NAART (высокоактивная антиретровирусная терапия) была продемонстрирована схема терапии ацикловиром, в дебюте лечения которых предлагались высокие дозы ацикловира (по 400 мг четыре раза в день), а далее переход на режим терапии стандартными дозами [87, 88].

Что касается валацикловира, то имеются исследования, где было изучено применение высоких доз валацикловира (по 2 г четыре раза в день) у ВИЧ-инфицированных пациентов с ослабленным иммунитетом и пациентов, восстанавливающихся после пересадки костного мозга. Имеется ряд исследований, демонстрирующих эффективность супрессивной терапии ацикловиром и валацикловиром и их влияние на передачу ВИЧ от коинфицированных пациентов. Данные исследования показывают, что использование ацикловира перорально в стандартной дозировке и валацикловира в суточной дозе 1,0 г не сопровождается неблагоприятными побочными эффектами (либо

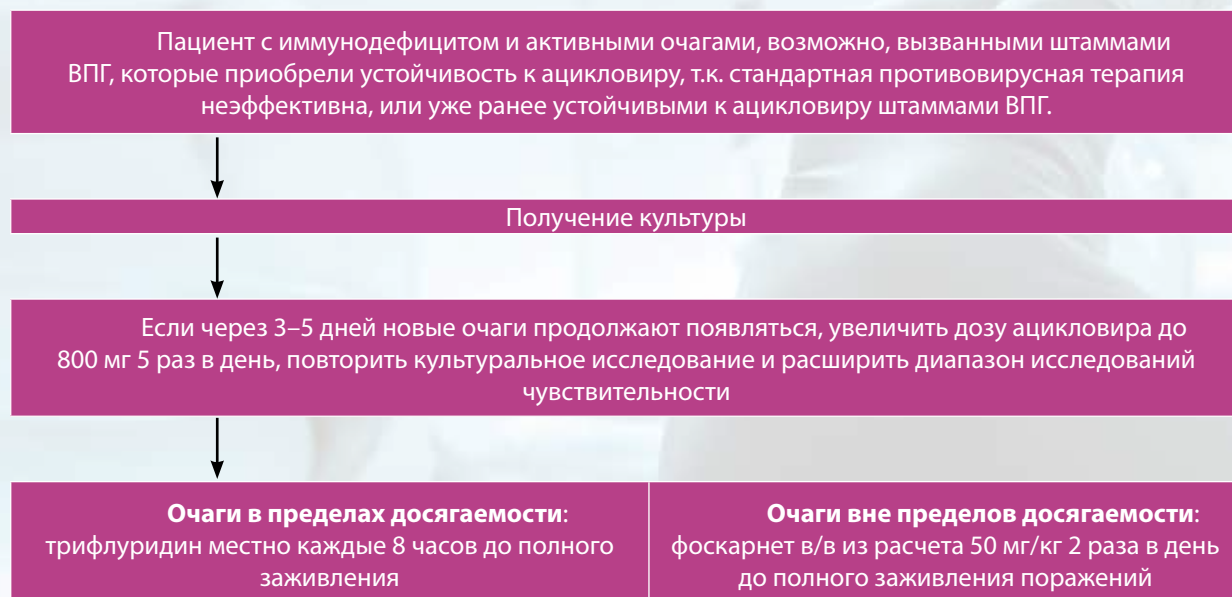


Рис 1. Алгоритм лечения герпеса у пациентов с иммунодефицитом

они выражены незначительно). Высокие дозы валацикловира (8 г в сутки) могут вызвать гемолитически-уремический синдром [89].

Дозирование

Лучшим доказательством достижения супрессии является применение валацикловира по 500 мг 2 раза в день и ацикловира по 400 мг 2 раза в день (1b, A). Если при применении данных стандартных доз отмечается отсутствие супрессии, то необходимо увеличить дозы препаратов в два раза, а если и это не помогает, то можно применить фамцикловир по 500 мг 2 раза в день (1a, B).

Лечение герпеса у лиц с иммунодефицитом

Будучи достаточно редкими у иммунокомпетентных лиц, клинически выраженные поражения при генитальном герпесе являются главной проблемой у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, включая поздние стадии ВИЧ-инфекции. Алгоритм, представленный на рис. 1, модифицирован на основании данных, опубликованных после симпозиума по лечению пациентов с инфекцией, вызванной штаммами ВПГ, устойчивыми к противовирусным препаратам [90].

Ведение партнеров

Нет определенных данных, которые могли бы стать основой рекомендаций по оповещению партнеров. Исходя из каждого конкретного случая, следует предложить встретиться с партнером (партнерами) для проведения консультирования. Ниже обсуждается вопрос об оповещении партнера в случае беременности.

При консультировании пациентов необходимо учитывать следующие моменты:

Бессимптомное распространение вируса играет главную роль в передаче ВПГ-инфекции;

Оповещение партнера является эффективным способом обнаружения бессимптомной инфекции, если при этом проводится исследование на типоспецифические антитела [91];

В результате консультирования до 50% ВПГ-2-сероположительных женщин с бессимптомным течением инфекции можно научить распознавать рецидивы генитального герпеса. Возможно предупреждение передачи инфекции путем обучения пациентов распознаванию симптомов рецидивов [92];

Хотя нет определенных доказательств того, что противовирусная терапия либо обучение/консультирование пациента изменяет частоту передачи ВПГ на уровне популяции, представляется логичным повышать уровень осведомленности пациента об особенностях генитального герпеса с целью предотвращения дальнейшей передачи инфекции.

8.2 Лечение беременных женщин с первым эпизодом генитального герпеса

Заражение в первом и втором триместре беременности

Лечение женщины должно соответствовать ее клиническому состоянию и часто требует стандарт-

ных пероральных либо внутривенных доз ацикловира.

Предпринимая все меры по сохранению беременности, следует придерживаться выжидательной тактики и планировать вагинальные роды (IV, C).

Постоянный прием ацикловира по 400 мг три раза в день в последние 4 недели беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов и, следовательно, отпадет необходимость в кесаревом сечении (1b, B) [93, 94, 95, 96, 97, 98].

Заражение в третьем триместре (IV, C)

Следует рассмотреть возможность проведения кесарева сечения во всех случаях, особенно если симптомы герпеса наблюдаются за 6 недель до родов, поскольку в этом случае риск выделения вируса из половых путей во время родов очень велик (1b, B).

Постоянный прием ацикловира по 400 мг три раза в день в последние 4 недели беременности может предупредить развитие рецидива к моменту родов.

Если нет возможности избежать вагинальных родов может быть показано лечение ацикловиром матери и ребенка [99].

8.3 Лечение беременных женщин с рецидивирующим генитальным герпесом (III, B)

Женщины с рецидивирующим течением генитального герпеса должны быть проинформированы, что риск развития неонатального герпеса значительно снижен.

Последовательные культуральные исследования на поздней стадии беременности для прогнозирования выделения вируса в момент родов не показаны [100].

Кесарево сечение для предотвращения герпеса у новорожденных не проводится женщинам, у которых к моменту родов отсутствуют поражения в области гениталий.

Если симптоматически выраженные рецидивы генитального герпеса в третьем триместре будут короткими и если к моменту родов поражений нет, то нет надобности в кесаревом сечении.

Не доказаны преимущества взятия материала для выделения вируса в момент родов для определения состояния бессимптомного носительства ВПГ.

8.4 Лечение беременных ВИЧ-инфицированных женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией (IV, C)

Существует ряд доказательств, утверждающих, что язвенные поражения генитального ВПГ во время беременности являются одним из главных факторов передачи ВИЧ-инфекции [43]. Тем не менее, это не последовательный вывод всех исследований.

Супрессивная терапия ацикловиром в дозе 400 мг три раза в день при сроке гестации в 32 недели у женщин с антителами к ВИЧ и в анамнезе болезни у которых отмечались рецидивы герпеса позволяет

уменьшить риск передачи ВИЧ-1 инфекции, в особенности в тех ситуациях когда планируются вагинальные роды. Начинать терапию нужно как можно раньше, учитывая высокую вероятность развития преждевременных родов (IV, C).

Однако в настоящее время нет доказательств того, чтобы рекомендовать супрессивную терапию женщинам с коинфекцией ВИЧ-1 и ВПГ-2 или 1 без признаков генитальных поражений [101].

8.5 Лечение женщин с генитальными поражениями к моменту начала родов.

Доказано, что риск заражения плода при нормальных родах незначителен и его необходимо оценить относительно риска кесарева сечения для матери [102].

Супрессивная или эпизодическая терапия не рекомендуется на ранних сроках беременности и их проведение по возможности следует избегать. Однако практические врачи должны помнить, что применение указанных видов терапии может иметь место в лечении тяжелых и сложных случаев заболевания, при этом обязательно оценивать каждый рецидив и клиническую характеристику.

Примечание: Ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности. Больше всего данных накоплено в отношении ацикловира, который, следовательно, нужно предпочесть фамцикловиру и валацикловиру при клинических показаниях.

Предотвращение инфицирования (IV, C)

В осуществлении любой стратегии по предотвращению герпеса у новорожденного должны участвовать оба родителя.

У всех беременных женщин во время первого родового посещения необходимо узнать, не было ли когда-либо у них или их половых партнеров генитального герпеса.

Женщинам без генитального герпеса, партнеры которых больны герпесом, следует настоятельно рекомендовать воздерживаться от половых контактов во время рецидивов. Осознанное применение презервативов во время беременности может снизить риск заражения.

Беременных женщин следует предупредить о риске заражения ВПГ-1 при орально-генитальных контактах, в особенности в последнем триместре беременности.

Исследования экономической эффективности выявления чувствительных к ВПГ-инфекции женщин путем определения типоспецифических антител не проводились.

Тщательный осмотр наружных половых органов к моменту начала родов с целью исключения клинических признаков герпетической инфекции следует проводить всем женщинам, а не только женщинам с генитальным герпесом в анамнезе.

Матерей, обслуживающий персонал, родственников и друзей с активными оральными герпетическими поражениями необходимо предупредить о риске потенциальной передачи инфекции в постнатальном периоде.

8.6 Лечение новорожденных

Дети, рожденные от матерей с первым эпизодом генитального герпеса к моменту начала родов

Педиатр должен быть обязательно проинформирован.

ПЦР, культуральное исследование на ВПГ образцов мочи, кала, образцов, полученных из ротоглотки, глаз и с поверхности тела, позволит своевременно выявить ВПГ-инфекцию у новорожденных.

Следует рассмотреть целесообразность и риск внутривенного применения ацикловира до получения результатов культурального исследования.

Если лечение ацикловиrom не начато немедленно, за новорожденным необходимо внимательно наблюдать на предмет обнаружения сонливости, лихорадки, вялости при кормлении или появления герпетических поражений.

Дети, рожденные от матерей с рецидивирующим генитальным герпесом к моменту начала родов

Культуральное исследование материала из различных участков после родов может помочь в раннем обнаружении инфекции. Нет веских доказательств в поддержку этой практики.

Родителей следует предупредить о необходимости сообщить врачу о появлении ранних признаков инфекции (сонливость, лихорадка, вялость при кормлении или наличие герпетических поражений).

Полный список литературы находится в редакции

Приложение

Уровень доказательности

Ia – Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований;

Ib – по крайней мере, одно рандомизированное контролируемое испытание;

Iia – хорошо организованное контролируемое исследование без рандомизации;

Iib – как минимум одно хорошо организованное квазиэкспериментальное исследование;

III – неэкспериментальное описательное исследование;

IV – отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт авторитетных специалистов;

Уровень доказательности

A – доказательство при уровне Ia или Ib;

B – доказательство при уровне Iia, Iib или III;

C – доказательство при уровне IV (только если нет A и B).

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 сукразиномальтазы.

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:

ТОО «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»,
117991, Москва, ул. Минусихи-Мамлеев, 10/10
т/ф: +7 (495) 3307450
peptek@peptek.ru / www.peptek.ru



Современные методы наружной терапии онихомикозов



Жукова О.В.

Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения, г. Москва

В структуре обращаемости населения за дерматологической помощью особое место занимают жалобы на изменение ногтевых пластин. Онихомикозы встречаются у 10–20% населения и среди других заболеваний ногтей составляют около 30% [1]. По данным зарубежных авторов, взрослые в 30 раз больше имеют шансов заболеть онихомикозом, чем дети [2, 3].

В настоящее время в России, странах Европы и США онихомикоз вызывается, как правило, дерматофитами. Вместе с тем, удельный вес отдельных дерматофитов в этиологии онихомикоза различен: *Trichophyton rubrum* выявляется в 70–95% случаев, *T. interdigitale* – в 7–24%, *Epidermophyton floccosum* – лишь у 0,5–1,5% больных.

Инфицирование ногтевых пластин стоп происходит в основном в общественных банях, саунах, плавательных бассейнах. Чешуйки с патогенными грибами, отпадающие у больных микозом стоп, попадают на полы, скамьи, решетки, дорожки, ковры и подстилки. При повышенной влажности грибы могут не только длительное время сохраняться, но и размножаться. Нередка внутрисемейная передача при пользовании общей обувью, полотенцами, мочалками, недостаточной обработке ванны после мытья, а также за счет ковриков и решеток в ванной комнате. Поражение ногтей

кистей происходит обычно при расчесывании очагов на коже. Возникновению онихомикоза способствуют травмирование ногтей, особенно многократное (у спортсменов), нарушения кровообращения конечностей, тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, болезни крови). Онихомикоз нередко встречается у лиц, длительно получающих антибактериальную, кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию. Поражение ногтевых пластинок происходит вторично: вначале грибы поражают межпальцевые складки или подошву, а затем – ногти. Однако возможно развитие изолированного онихомикоза, когда возбудитель проникает в ногтевую пластинку из-под ее дистального, латерального, проксимального краев или через дорсальную поверхность.

Ранее в российской микологии различали три типа онихомикоза – нормотрофический, гипер-

трофический и онихолитический (атрофический).

При *нормотрофическом типе* изменяется лишь окраска ногтей: в их латеральных отделах появляются пятна и полосы, цвет которых варьирует от белого до охряно-желтого. Постепенно весь ноготь меняет окраску, сохраняя, однако, блеск и нормальную толщину.

При *гипертрофическом типе* к измененному цвету присоединяется нарастающий подногтевой гиперкератоз: ноготь теряет блеск, становится тусклым, утолщается и деформируется (вплоть до образования онихогрифоза), частично разрушается, особенно с боков. Нередко больные испытывают боль при ходьбе.

Для *онихолитического типа* характерны тусклая буровато-серая окраска пораженной части ногтя, ее атрофия и отторжение от ложа; обнаженный участок покрыт рыхлыми гиперкератотическими наслоениями. Проксимальная часть долгое время существенно не изменяется.

В зарубежной микологии принята классификация онихомикоза, в основу которой положен топический критерий. В соответствии с ним в настоящее время проводят диагностику и в России. По локализации микотического процесса в ногте различают следующие формы онихомикоза: *дистальный* (поражение ногтя у свободного края), *латеральный* (поражение боковых сторон), *проксимальный* (поражение заднего валика), *тотальный* (поражение всего ногтя).

Наиболее часто онихомикоз, обусловленный дерматофитами, представлен *дистальной* и *латеральной* формами, при которых грибок попадает в ногтевое ложе и ногтевую пластину под ее свободным краем или через латеральную ногтевую складку. Ногтевая пластина, пораженная дерматофитами, становится тусклой, с беловато-желтым оттенком, крошится, ее свободный край приобретает шероховатый вид и фрагментарно распадается, в результате чего обнажается ногтевое ложе, покрытое ороговевшими массами.

Проксимальный онихомикоз – редкая форма поражения ногтевой пластины. При ней грибок обычно пенетрирует ногтевую пластину со стороны заднего кожного валика. Формирование проксимальной формы онихомикоза характерно для ситуаций, когда, по соображениям косметической коррекции, удален эпонихий, который занимает пространство между ногтевой пластинкой и задним кожным валиком. Проксимальный подногтевой онихомикоз часто отмечают у ВИЧ-инфицированных. Патологический процесс начинается с образования белого пятна на проксимальной части ногтя, в котором при исследовании через увеличительную оптику выявляется признак «ветвистой сети туннелей». Позднее грибы достигают более глубоких слоев ногтевой пластины и ногтевого ложа, «окружая» отрастающий ноготь, приводя к его разрушению.

Отдельно выделяется *белый поверхностный онихомикоз* (ми-

котическая лейконихия), характеризующийся опалово-белыми пятнами, которые появляются обычно у заднего валика ногтя и распространяются затем на весь ноготь. Подобный онихомикоз типичен для ВИЧ-инфицированных. Клиническая картина заболевания представлена белыми сливающимися пятнами на поверхности ногтевой пластинки, по внешнему виду напоминающими мелкие порошковые частицы. Степень пенетрации дерматофитами ногтя минимальная.

При *тотальном онихомикозе* (наблюдается при длительном течении заболевания) ногтевая пластинка поражена полностью. Поражение ногтей происходит не одновременно: у одного и того же больного можно обнаружить разные варианты онихомикоза.

Для подтверждения микотической природы поражения ногтей требуется обнаружить грибок. Для этого применяют микроскопический метод диагностики. Кусочки ногтей заливают 20% раствором КОН и оставляют в пробирке на 24 ч. Образовавшийся осадок наносят на предметное стекло, накрывают покровным и просматривают в световом микроскопе. При наличии гриба-дерматофита наблюдаются ровные нити мицелия с поперечными перегородками (септами) разной толщины. В случае кандидозного поражения ногтей в препарате видны круглые почкующиеся клетки и короткие нити без септ (псевдомицелий).

Вид гриба можно определить при посеве патологического материала на питательную среду (макроскопическая оценка культуры). Впрочем, для установления грибковой природы поражения ногтей обычно достаточно микроскопического исследования нативного материала.

Представление о лечении онихомикозов претерпело ряд изменений. В последнее время практически не используют системный антимикотик гризеофульвин, который применялся в микологической практике более 40 лет. С по-

ставленными перед системной терапией задачами успешно справляются препараты итраконазол и тербинафин: они используются более короткими курсами, имеют высокий уровень излечения и вызывают меньше побочных эффектов. Метод хирургического удаления ногтей тоже массово заменяет мануальная и аппаратная обработка ногтевого ложа, которая, в отличие от удаления, комфортна и безболезненна для пациентов.

В докладах и статьях зарубежных авторов имеются данные о положительных результатах применения лазерных технологий при лечении онихомикозов, но недостаточное количество исследований пока не позволяет дать оценку эффективности и безопасности данных методов [4–6]. Некоторым пациентам может потребоваться более одной процедуры лазерного воздействия, что делает лечение данным методом дорогостоящим.

При вовлечении в патологический процесс менее половины ногтевого ложа или невозможности применения системного лечения актуальна местная терапия. Одним из препаратов, успешно применяемым при местной терапии онихомикоза, является экзодерил, который выпускают в двух формах – раствор и крем. При дистальных формах онихомикоза патогенетически обосновано назначение раствора экзодерила. Дело в том, что на поверхности ногтевого ложа имеются щели и бороздки, с которыми своей внутренней поверхностью сочленяется ноготь. По этим туннелям и гребешкам распространяется грибковая инфекция (рис. 1). Раствор экзодерила следует наносить с дистально-латеральной стороны, таким образом он глубоко проникает по градиенту концентрации под ногтевую пластину, создавая высокие концентрации в очаге поражения. Глубоко внутрь ногтевой пластины он распространяется по гребешкам и бороздкам, которые представлены на электронномикроскопической фотографии (рис. 2), поэтому при лечении и до-

ОНИХОМИКОЗЫ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

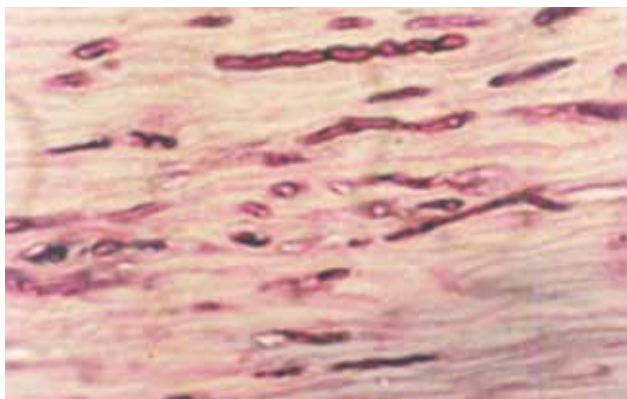


Рисунок 1. Грибы, окрашенные методом Пасс-реакции, которые в соответствии с гребешками располагаются в толще ногтя

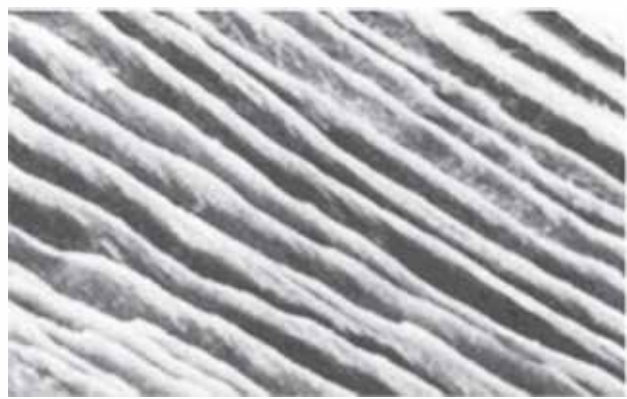


Рисунок 2. Электронная микроскопия. Гребешки и желобки ногтевого ложа

стигается убедительный эффект.

1% раствор экзодерила выпускается во флаконах по 10 мл. Несколько капель раствора наносят на свободный край ногтя, захватывая свободные от поражения участки, и под ноготь 2 раза в день. Кроме того, применяют экзодерил-крем, нанося его на пораженную кожу с переходом на соседние здоровые участки 1 раз в день.

Экзодерил обладает тройным действием. Помимо основного противогрибкового, у него присутствуют умеренный противовоспалительный и антибактериальный эффекты, характерные для препаратов из группы аллиламинов. Таким образом, применение крема «Экзодерил» возможно при грибковой инфекции, сопровождающейся воспалительными явлениями, в частности при остром микозе стоп, в том числе с явлениями вторичной бактериальной инфекции.

При лечении онихомикозов раствор экзодерила применяют до 6 мес. Для лечения грибкового поражения кожи с помощью крема или раствора требуются от 2 до 4 нед. Если микоз кожи вызван

дерматофитами, то лечение можно ограничить 2 нед., так как этот вид грибов наиболее чувствителен к препарату. Результаты лечения оцениваются визуально и с помощью микроскопического анализа. Контрольный осмотр при лечении экзодерилом следует осуществлять через 2 нед. терапии.

Пациентам необходимо разъяснять меры профилактики микотической инфекции.

Первичная профилактика направлена на то, чтобы избежать заражения микозом стоп. В этом плане следует соблюдать личные гигиенические мероприятия: использовать личное полотенце, носить индивидуальную обувь. При выборе обуви нужно избегать узкой, тесной, не носить одну пару более 2 дней, также пластиковую или воздухопроницаемую обувь. Необходима борьба с повышенной потливостью, поскольку влажность и тепло создают оптимальные условия для возникновения заболевания.

Следующий этап первичной профилактики – борьба с сухостью кожи, поскольку она приводит к возникновению микротре-

щин и трещин, которые являются входными воротами для грибковой инфекции. Необходимо механически удалять излишние гиперкератотические наслоения. Для этого рекомендуется использовать питательные и увлажняющие кремы.

Вторичная личная профилактика направлена на предупреждение повторного заражения. Необходима дезинфекция обуви, которая проводится 2 раза: в начале и после лечения. Используют 25% раствор формалина или 40% раствор уксусной кислоты, можно применять 1% раствор хлоргексидина. Белье дезинфицируют кипячением.

Необходимо помнить, что для предотвращения рецидива следует продолжать лечение не менее 2 нед. после исчезновения клинических симптомов.

Таким образом, препарат Экзодерил показан к применению при лечении микозов стоп и онихомикозов, является патогенетически обоснованным наружным средством, позволяющим избежать возможных рисков развития побочных эффектов, возникающих при системной терапии.

Список литературы

1. Потекаев Н.Н., Жуковский Р.О., Жукова О.В. Онихомикоз. М: МДВ 2009:9.
2. Пархоменко Ю.Г., Потекаев Н.Н., Потекаев Н.С., Лысенко В.И. Патогистологические особенности дерматофитного онихомикоза. Архив патол. 2001;8:51–54.
3. Simalyakova M., Skutilova E. Mycotic infection in childhood. Bratisl Lek Listy 1995; 96 (3): 122–126.
4. Степанова Ж.В. Грибковые заболевания. М: Миклош 2005:104.
5. Charles P. Davis, William C. Shiel. Onychomycosis. Medscape.com. May 5, 2010. <<http://emedicine.medscape.com/article/1105828-overview>>.
6. Onumah N. «Nail Surgery» Medscape.com. Jan. 25, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/1126725-overview>.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая дерматология и венерология», 5/2012, 5:1

Экзодерил®

Торговое название

Экзодерил®

Международное непатентованное название

Нафтифин

Лекарственная форма

Раствор для местного применения 1 %

Показания к применению

Экзодерил в виде раствора эффективен при лечении микозов, поражающих области кожи с гиперкератозом, а также покрытые волосами:

- грибковые инфекции кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inguinalis)
- межпальцевые микозы (tinea manum, tinea pedum)
- грибковые инфекции ногтей (онихомикозы)
- кожные кандидозы
- отрубевидный лишай, вызванного Pityrosporon orbiculare
- воспалительные дерматомикозы (с сопутствующим зудом или без него)

Способ применения и дозы

Наносится на пораженную кожу или ногти 2 раза в день.

На колпачке имеется капельница для облегчения нанесения раствора.

Перед использованием Экзодерила рекомендуется очистить пораженную кожу или ноготь влажным тампоном и осушить.

Побочные действия

В отдельных случаях могут отмечаться признаки местного воспаления, такие как сухость кожи, покраснение и жжение. Побочные эффекты всегда носят обратимый характер и не требуют отмены лечения.

Противопоказания

- гиперчувствительность к нафтифину или пропиленгликолю
- открытая раневая поверхность

Особые указания

Беременность и лактация

При условии правильного применения воздействие препарата на плод или новорожденного ребенка маловероятно.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами

Не влияет

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению

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

г. Алматы, ул. Луганского, 96

Номер телефона: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47

e-mail: kzsdz.drugsafety@sandoz.com

Дерматоскопическая оценка в ранней диагностике онихомикозов

Чеховская А.С.

КУОЗ «Харьковская городская поликлиника №22», г. Харьков

В работе представлена актуальность ранней диагностики проблемы онихомикозов. Раскрыты преимущества эпилюминесцентной диагностики перед стандартной визуальной оценкой, разработаны основные клинические критерии поражения грибом ногтевых пластин. С помощью дерматоскопического исследования рассчитан индекс поражения ногтя и представлены его количественные значения. Использование индекса оправдано для оценки степени тяжести поражения ногтевых пластин в ранней диагностике онихомикозов.

Введение

Онихомикозы являются одними из наиболее распространенных заболеваний, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей во всех странах мира. Дерматомикозы относятся к наиболее распространенным инфекциям человека. В исследованиях установлено, что грибковые инфекции ногтей обуславливают до 25% обращаемости к дерматологу [Haneke E., Roseeuw D., 2001]. Они составляют около 50% всех заболеваний ногтей. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, грибковыми заболеваниями ногтей страдает каждый пятый житель Земли и эти показатели постоянно увеличиваются, особенно с увеличением возраста пациента.

Онихомикозы представляют длительно существующий очаг грибковой инфекции и постоянный источник для дальнейшего распространения инфекции на кожу больного [2, 4]. Дерматомикозы могут сопровождаться аллергизацией и развитием крапивницы, бронхиальной астмы, ринита, сенной лихорадки, устойчивых экзематозных реакций и атопического синдрома, значительно ухудшая качество жизни и социальную адаптацию больных [3]. Также больные онихомико-

зом – это источник распространения инфекции, как среди членов своих семей, так и в местах общего пользования. При онихомикозе, микозе кистей и стоп происходит нарушение целостности кожных покровов и создаются предпосылки для проникновения вторичной инфекции, при этом возникают серьезные заболевания кожи в виде бактериального целлюлита с последующим поражением кровеносных и лимфатических сосудов в виде тромбоза, лимфостаза, а также язвенно-вегетирующих пиодермий [5, 6]. В связи с вышеперечисленным, онихомикозы остаются актуальной проблемой, стоящей перед микологами, на десятки лет.

В настоящее время современная медицина активно разрабатывает и применяет в практику максимально неинвазивные методы диагностики, которые позволяют, не травмировав объект исследования, получить необходимую полную и точную информацию. Одним из таких современных методов является дерматоскопия. Это неинвазивный цифровой высокоточный, безопасный и совершенно безболезненный диагностический метод эпилюминесцентной диагностики кожных заболеваний [9, 10], который позволяет

видеть в коже и ногтях незаметные невооруженному глазу морфологические элементы и тщательнее выучить их структуру. Дает возможность обнаружить характерные признаки кожных заболеваний на самых ранних доклинических стадиях.

Преимущества дерматоскопии:

- не имеет противопоказаний;
- проста в применении;
- занимает минимум времени;
- обеспечивает раннее распознавание злокачественных новообразований;
- позволяет рассмотреть морфологические структуры кожи;
- позволяет наблюдать процесс лечения в динамике;
- дает мгновенный результат;
- решает вопрос о необходимости применения инвазивных методов исследования.

В связи с этим мы сочли целесообразным использование дерматоскопии для выявления патологических изменений в пораженных ногтевых пластинах с целью постановки более раннего, своевременного диагноза, что позволяет своевременно назначить адекватную патогенетическую терапию и ускорить процесс выздоровления. Также эпилюминесцентная диагностика дает возможность

в процессе и после терапии оценить эффективность проведенного лечения и своевременно выявить начинающийся рецидив.

Цель исследования

Ускорить и усовершенствовать процесс лечебно-диагностической и профилактической помощи больным онихомикозами за счет использования эпилюминесцентной диагностики.

Материалы и методы

В ходе исследования мы обследовали 73 пациента с онихомикозом, из которых 38 мужчин и 35 женщин в возрасте от 20 до 75 лет. Диагноз онихомикоз подтвержден как стандартными [1], так и молекулярными методами исследования [7, 8, 11]. Сделано около 900 дерматоскопических снимков пораженных мицелием ногтей пластин и 105 снимков ногтей без грибковой инфекции. Для

эпилюминесцентной диагностики использовали цифровой видеодерматоскоп в режиме контактной неполяризованной дерматоскопии, который позволяет производить исследование с 50-кратным и 200-кратным увеличением. Специальная программа, установленная на компьютере, позволяет в полном объеме сохранить информацию о пациенте и зафиксировать все произведенные дерматоскопические снимки.

Результаты и их обсуждение

До лечения и на разных этапах лечения проведен сравнительный анализ визуальной оценки степени поражения ногтей пластин на основе клинических проявлений и дерматоскопических изображений. При этом выделены наиболее характерные изменения ногтей пластин при онихомикозе: деформация поверхности ногтевой пластины; изменение структуры свободного края; гиперкератоз

ногтевой пластины; неравномерность окраски ногтевой пластины; наличие полостей между ногтевой пластиной и ногтевым ложом; наличие туннелей в ногтевой пластине; атрофия ногтевой пластины.

Мы использовали эти клинические изменения ногтей пластин для оценки степени тяжести поражения ногтей пластин с помощью дерматоскопического исследования и разработали шкалу оценки тяжести поражения ногтей пластин при онихомикозе. Индекс поражения ногтя (ИНН) рассчитывается из семи клинических критериев:

- исчерченность поверхности (ИП)+;
- изменение свободного края (ИСК)+;
- гиперкератоз ногтя (ГН)+;
- неравномерность окраски ногтя (НОН)+;
- наличие полостей (П)+; наличие туннелей (Т)+;

Таблица 1. Дерматоскопическая оценка степени поражения ногтей пластин

№	Клинические и дерматоскопические признаки	Степень выраженности признака	Баллы
1.	Неровная исчерченная поверхность ногтевой пластины	Признак отсутствует	0
		Занимает 30%	1
		Занимает более 30%	2
		Занимает всю поверхность	3
2.	Изменение свободного края	Признак отсутствует	0
		Расслоение частичное	1
		Расслоение по всей длине	2
		Отсутствие свободного края	3
3.	Гиперкератоз ногтевой пластины	Признак отсутствует	0
		Занимает до 30%	1
		Занимает более 30%	2
		Занимает весь ноготь	3
4.	Неравномерность окраски ногтевой пластины	Признак отсутствует	0
		Незначительная очаговая пигментация	1
		Выраженное неровное окрашивание	2
		Разноцветная окраска	3
5.	Полости между ногтевой пластиной и ногтевым ложом	Признак отсутствует	0
		Одна незначительная	1
		Две и более	2
		Полная отслойка ногтевой пластины	3
6.	Туннели в ногтевой пластине	Признак отсутствует	0
		До 2-х туннелей	1
		Три и более туннелей	2
		Отслойка полная ногтевой пластины	3
7.	Атрофия ногтевой пластины	Признак отсутствует	0
		Отсутствует одна треть ногтевой пластины	1
		Отсутствует две трети ногтевой пластины	2
		Полное отсутствие ногтевой пластины	3

■ атрофия ногтя (АН) (табл. 1).

У каждого обследованного больного с онихомикозом выявлялись определенные и характерные только для него клинические изменения ногтевых пластин. Врачом оценивались эти изменения и выставались баллы, затем суммировались. По получившемуся количеству баллов узнавали значение индекса поражения ногтя.

Под нашим наблюдением находилась больная М., с диагнозом: онихомикоз стоп, дистально-латеральная нормотрофическая форма, которой произвели оценку степени выраженности клинических и дерматоскопических признаков и выставили минимальный индекс поражения ногтей – 2 балла. В связи с этим больной было назначено только наружное лечение онихомикоза в виде отслойки пораженной ногтевой пластины и применения местной противогрибковой терапии (рис. 1).



Рисунок 1. Больная М., онихомикоз стоп, дистально-латеральная нормотрофическая форма, минимальный ИПН (2 балла)

Значения индекса у больных онихомикозом с разной степенью выраженности процесса подразделяются на:

- Минимальный ИНН: от 0 до 4-х баллов.
- Умеренный ИНН: от 5 до 10 баллов.
- Выраженный ИНН: от 11 до 21 баллов.

При минимальном ИНН (0–4 балла) обычно назначение системных антимикотиков не оправдано, требовалась, как правило, только наружная противогрибковая терапия.

При умеренном ИНН (5–10 баллов) обязательно оценивалось количество пораженных ногтевых пластин и наличие сопутствующей патологии. После чего делали вывод о необходимости назначения системных антимикотиков, в ряде случаев ограничивались наружной терапией (рис. 2).



Рисунок 2. Больной П., онихомикоз стоп, гипертрофическая форма, умеренный ИПН (9 баллов)

При выраженном ИНН (11–21 баллов) мы использовали комбинированную терапию, которая включала в себя системную (при отсутствии противопоказаний) и наружную противогрибковую терапию (рис. 3).



Рисунок 3. Больной Н., онихомикоз стоп, тотальная атрофическая форма, выраженный ИПН (15 баллов)

Выводы

В процессе исследования выделены основные дерматоскопические критерии для оценки формы и степени тяжести онихомикозов.

Дерматоскопия пораженных ногтевых пластин позволяет оценить степень необходимости применения системных антимикотиков и выбрать вид подходящей местной терапии.

Ценность и значимость индекса поражения ногтей в том, что применение его на практике позволяет на ранних стадиях заболевания и разных этапах лечения произвести объективную оценку происходящих изменений в ногтевой пластине.

Список литературы

1. Аравийский Р.А. Практикум по медицинской микологии / Р.А. Аравийский, Г.И. Горшкова. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 1995. 40 с.
2. Итоги проведенной акции «Ахиллес-проект» Украины в Луганской области / В.Г. Радионов, А.В. Шатилов, О.С. Гусак [и др.] // Тез. доп. II Национального конгрессу дерматологів «Сучасні питання дермато-косметології та естетичної медицини». Донецьк, 2001. С. 89.
3. Кубанова А.А. Руководство по практической микологии / А.А. Кубанова, Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев. М.: Финансовый издательский дом «Деловой экспресс», 2001. С. 143.
4. Лещенко В.М. Комбинированное лечение руброфитии / В.М. Лещенко, П.Г. Богущ, Г.М. Лещенко // Успехи медицинской микологии. 2003. Т. 2. С. 91–92.
5. Перламутров Ю.Н. Применение крема «Ламизил» при лечении микозов стоп у женщин / Ю.Н. Перламутров, Н.Б. Ольховская // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. №5. С. 62–64.
6. Рукавишников В.М. Микозы стоп. М.: «МСД», 1999. 317 с.
7. Brillowska-Dabrowska A. Five-hour diagnosis of dermatophyte nail infections with specific detection of *Trichophyton rubrum* / A. Brillowska-Dabrowska, D.M. Saunte, M.C. Arendrup // J Clin. Microbiol., 2007. Apr; 45 (4). P. 1200–1204.
8. Diagnosis of common dermatophyte infections by a novel multiplex real-time polymerase chain reaction detection/identification scheme / M. Arabatzis, L.E. Bruijnesteijn van Coppenraet, E.J. Kuijper et al. // Br J Dermatol. 2007. Aug 2.
9. Johr R. Dermoscopy: the essentials / R. Johr. New York, NY: Mosby, 2004. 75 p.
10. Marghoob A.A. Atlas of Dermoscopy / A.A. Marghoob, R.P. Braun, A.W. Kopf. New York, NY: Taylor & Francis, 2005. P. 32.
11. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis / E. Area, M.A. Saracli, A. Akar, S.T. Yildiran, Z. Kurumlu et al. // Eur J Dermatol., 2004. Jan-Feb; 14 (1). P. 52–55.

Впервые опубликовано в журнале «Дерматология и венерология», №4(62), 2013, стр. 56–61.

Дайвобет – новый высокоэффективный препарат для наружного лечения ладонно-подошвенного псориаза



Хобейш М.М., Монахов К.Н.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

В настоящее время псориаз – один из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым страдает почти 5% населения планеты [1]. Среди всех выделяемых клинических форм этого заболевания особое место занимает ладонно-подошвенный псориаз. Эта форма часто является причиной серьезных психологических и физических проблем, поводом для значительного снижения качества жизни [2].

«Проблемные» локализации при этой клинической форме, а именно псориазическое поражение в области открытых, видимых и постоянно функционально «нагруженных» участков кожного покрова, создают определенные трудности:

- наличие длительно существующего кожного поражения, сопровождающегося выраженным шелушением, вынуждает пациентов ограничивать профессиональные, дружеские, сексуальные контакты, изменить обычный образ жизни;
- зуд, болезненность, развитие трещин затрудняют выполнение бытовых и профессиональных обязанностей и могут вызывать потерю трудоспособности, а в ряде случаев необходимость пребывания в медицинском учреждении, что является

серьезным препятствием для профессионального роста, иногда – поводом к потере работы.

При этом ладонно-подошвенный псориаз отличается резистентностью к традиционным методам лечения. Это обусловлено особенностью строения кожи ладоней и подошв (толстая кожа уменьшает проникновение лекарственных средств), выраженностью патологических изменений в эпидермисе и дерме при этой клинической форме (степенью гиперкератоза, паракератоза, акантоза, воспалительной инфильтрации дермы), постоянным раздражением и травматизацией очагов поражения в области ладоней и подошв (мытьё, ношение обуви и т.д.). Оптимизация терапии ладонно-подошвенного псориаза является одной из трудных задач при лечении этого заболевания.

Патогенетически обоснованной при псориазе является терапия, направленная на подавление пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса про- и провоспалительных цитокинов.

Многочисленные исследования, направленные на поиск средств наружной терапии, способных воздействовать на пролиферативные, воспалительные и иммунные процессы в коже, привели к синтезу кальципотриола, который в настоящее время препарат первой линии для лечения псориаза.

Кальципотриол является оригинальным аналогом 1,25-дигидрооксихолекальцифорола – наиболее активного метаболита витамина D₃. Взаимодействуя со специфическими рецепторами в кератиноцитах, кальципотри-

ол вызывает зависимое от дозы торможение пролиферации этих клеток кожи, ускоряет их морфологическую дифференциацию [3, 4], ингибирует патологическое накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Кроме того, кальцитриол блокирует специфические иммунные медиаторы, в частности интерлейкин-1, которые, как предполагают, играют существенную роль в развитии гиперпролиферативных процессов в эпидермисе и, соответственно, в патогенезе псориаза [4, 5]. Таким образом, кальцитриол в качестве средства для наружной терапии обеспечивает патогенетическое действие на локальные механизмы развития этого дерматоза. В отличие от других аналогов витамина D, кальцитриол оказывает меньшее влияние на метаболизм кальция в организме. Незначительное количество попавшего в кровь кальцитриола подвергается быстрому разрушению в печени с образованием малоактивных метаболитов, выделяющихся с мочой и калом [3–7].

Для наружной терапии ладонно-подошвенного псориаза традиционно применяют, в зависимости от стадии заболевания, следующие средства: смягчающие, увлажняющие препараты с добавлением кератопластических, кератолитических средств (салициловой или молочной кислоты, мочевины); глюкокортикостероидные препараты либо их комбинации с кератопластическими, кератолитическими средствами; разрешающие средства, содержащие деготь, нафталан, гидроксикантроны; ароматические ретиноиды.

Появление новых комбинированных препаратов (даивобет, довобет, таклонекс), содержащих в качестве действующих начал кальцитриол и глюкокортикостероид, расширило возможности наружного лечения, так как такие препараты можно

использовать при всех стадиях болезни, начиная с прогрессирующей. Указанная комбинация не только позволяет использовать препарат на фоне остроты псориатического процесса, но и усиливает противовоспалительный и разрешающий эффекты [8–10]. Мазь даивобет – единственный в России, разрешенный к применению препарат со стабильной комбинацией кальцитриола и бетаметазона дипропионата. Оригинальная технология производства этого препарата обеспечивает оптимальную биодоступность обоих компонентов, их синергизм. Применение его один раз в день повышает compliance.

Целью работы было изучение эффективности и переносимости мази даивобет при лечении распространенного вульгарного псориаза с поражением ладоней и подошв и ограниченного ладонно-подошвенного псориаза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 45 больных псориазом, получавших стационарное или амбулаторное лечение на кафедре дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Критериями включения больных в исследование были возраст 18 лет и старше, наличие клинически установленного диагноза псориаза с PASI не более 20 и площадью поражения не более 20% поверхности кожи, при этом больные не должны были использовать внутрь, парентерально и местно препараты ретиноидов и цитостатики.

В исследование не включали больных с гиперчувствительностью к кальцитриолу, бетаметазону или любому неактивному компоненту препарата, беременных или кормящих женщин, пациентов с любыми тяжелыми заболеваниями или состояниями (патология сердечно-сосудистой системы, печени, почек, нервной системы и т.д.). Препарат не

применяли на области псориатических высыпаний в пределах кожи лица, волосистой части головы и в складках.

У 23 больных диагностирован распространенный вульгарный псориаз (у 17 – прогрессирующая стадия, у 6 – стационарная) с поражением ладоней и подошв. У 22 пациентов имелось ограниченное поражение только ладоней и подошв. Диагноз устанавливали на основании анамнеза и клинической картины заболевания. Возраст пациентов, находившихся под нашим наблюдением, варьировал от 18 до 74 лет. В исследовании принимали участие 12 мужчин и 33 женщины. Давность заболевания составляла от 3 мес. до 36 лет, средняя продолжительность – около 11 лет.

Предшествующая терапия (за 2 нед. до начала исследования):

- не проводили никакого лечения 7 больных;
- получали наружные глюкокортикостероидные препараты 23 больных;
- получили курс детоксифицирующей и гипосенсибилизирующей терапии 25 больных.

Мазь даивобет применяли 1 раз в день в течение 28 дней. Максимальная суточная доза препарата не превышала 15 г, а недельная доза – 100 г. Длительность лечения определялась клиническими проявлениями заболевания. В случаях массивных гиперкератотических наслоений на поверхности псориатических элементов на ладонях и главным образом в области подошв использовали окклюзионную повязку в ночной период времени (в среднем 6–8 ч.).

Перед началом лечения и по его окончании проводили клиническую оценку состояния больного, включая определение:

- индекса PASI;
- дерматологического индекса качества жизни (ДИ-КЖ).

У 27 пациентов, лечившихся стационарно, в процессе иссле-

дования определяли гематологические и биохимические показатели.

Результаты и обсуждение

Исследование закончили 43 пациента. Двое больных выбыли из-за невыполнения ими условий протокола. Переносимость препарата была хорошей и очень хорошей (по оценке пациентов и исследователей). Лишь один человек отметил небольшое жжение и усиление эритемы в начале использования дайвобета, что не потребовало отмены препарата, так как эти явления самостоятельно исчезли через два дня. Ни в одном случае изменений биохимических и гематологических показателей (в том числе содержания в периферической крови свободного и ионизированного кальция), включая больных, которые использовали окклюзионные повязки, на фоне лечения зарегистрировано не было.

Клинический эффект регистрировался достаточно быстро при прогрессирующей стадии псориаза. Так, через 7–10 дней после начала лечения дайвобетом при локализации очагов поражения на коже корпуса и конечностей (не на ладонях и подошвах), как правило, значительно уменьшалось шелушение, папулы и бляшки становились более плоскими, бледнели.

При оценке результатов лечения в течение 14 дней у всех включенных в исследование больных индекс PASI существенно снижался. В среднем за 14 дней использования дайвобета индекс PASI снизился на 46,5% (среднее значение индекса PASI до начала лечения 13,4, через 14 дней – 7,) (рис. 1). ДИКЖ снизился не столь существенно: с 7,9 до 5,1 (на 35,4%) (рис. 2). Только у 2 больных продолжалось прогрессирование заболевания, что, на наш взгляд, можно было объяснить невозможностью элиминации провоцирующих факторов в период лечения.

Продолжение лечения в течение еще 14 дней в большинстве

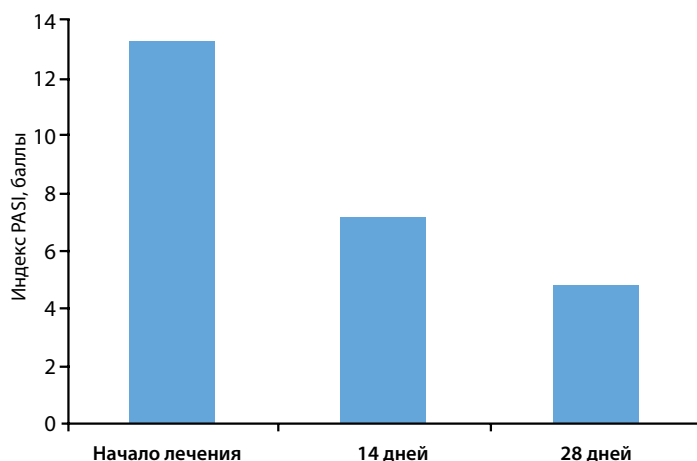


Рисунок 1. Динамика индекса PASI у всех больных псориазом в процессе лечения мазью дайвобет

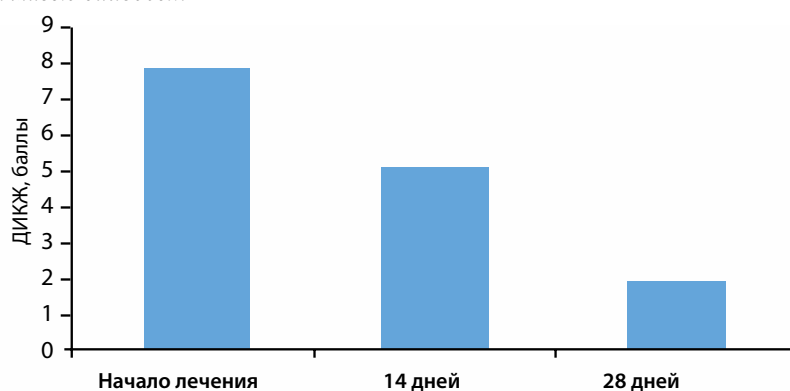


Рисунок 2. Динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) у всех больных псориазом, включенных в исследование, в процессе лечения мазью дайвобет

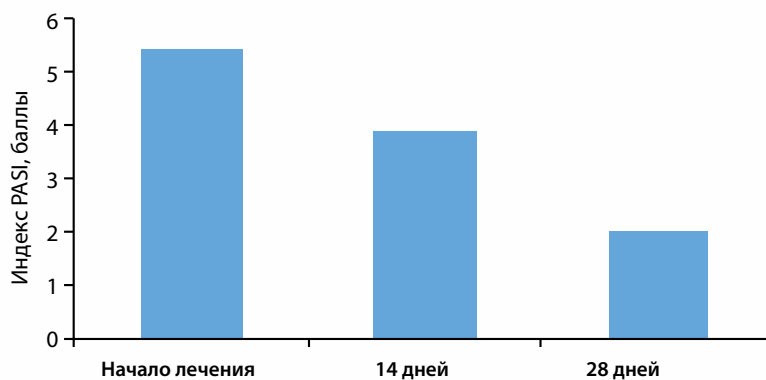


Рисунок 3. Динамика индекса PASI у больных с ограниченным ладонно-подошвенным псориазом в процессе лечения мазью дайвобет

случаев привело к почти полному разрешению очагов псориаза. На фоне дальнейшего применения мази дайвобет продолжали снижаться индексы, отражающие активность псориатического процесса. Так, за период с 15-го по 28-й день лечения индекс PASI снизился на 33,3% (с 7,2 до 4,8) (см. рис. 1). Снижение индекса PASI за весь

период наблюдения (28 дней) для всех включенных в исследование больных составило 64,2%.

В то же время ДИКЖ также продолжал снижаться – на 37,5% (с 5,1 до 1,9) (см. рис. 2). К моменту окончания исследования абсолютное большинство пациентов положительно оценили эффективность проводимой терапии, отме-

чая улучшение своего качества жизни.

На фоне лечения отмечен несколько различный клинический эффект от нанесения препарата на псориазные очаги в области ладоней и подошв и на элементы на иных участках кожи (корпус, конечности), что вполне объяснимо особенностями толстой (гребешковой) кожи.

Необходимо отметить, что темп клинического регресса отличался в случаях распространенного вульгарного псориаза с поражением ладоней и подошв и изолированного псориаза поражения ладоней и подошв. Так, за первые 14 дней при изолированном поражении индекс PASI снизился с 5,4 до 3,9 (на 27,8%). В то же время использование мази дайвобет еще в течение 2 нед. привело к заметному улучшению: индекс PASI снизился с 3,9 до 2,0 (на 48,7%) (рис. 3). Снижение индекса PASI за весь период наблюдения (28 дней) у больных с ограниченным поражением ладоней и подошв составило 63%. Уси-

ление эффективности терапии во второй половине исследования, по-видимому, связано с тем, что у пациентов с выраженным ладонно-подошвенным гиперкератозом препарат использовался под окклюзионную повязку.

Таким образом, наши клинические исследования подтвердили высокую эффективность мази дайвобет при применении ее в качестве наружной терапии у больных с распространенным вульгарным псориазом с поражением ладоней и подошв и ограниченным ладонно-подошвенным псориазом при всех стадиях болезни.

Клинические результаты терапии мазью дайвобет ограниченных ладонно-подошвенных вариантов болезни были хорошими. Однако из-за особенностей патоморфологических изменений кожи при этой форме болезни для регресса клинических проявлений заболевания требовалось больше времени. По результатам наших наблюдений можно отметить, что окклюзия

в этих случаях допустима и способна повысить эффективность проводимой терапии, сократить сроки лечения. Все пациенты отметили комфортность использования препарата. Значимых побочных эффектов и осложнений в процессе применения мази дайвобет не выявлено.

Наш опыт подтверждает, что в настоящее время мазь дайвобет является новым, современным, высокоэффективным средством для наружной терапии как распространенного вульгарного псориаза с поражением ладоней и подошв, так и изолированного псориаза поражения ладоней и подошв. Эта терапия хорошо сочетается с любыми вариантами системного и наружного лечения. Обладая хорошей переносимостью, мазь дайвобет проста и удобна в применении, при ее применении требуется минимальный контроль, она может применяться в качестве средства для наружной терапии, как в условиях стационара, так и амбулаторно при всех стадиях болезни.

Список литературы

1. Schdfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology* 2006; 212: 4: 327–337.
2. Katugampola R.P., Hongbo Y., Finlay A.Y. Clinical management decisions are related to the impact of psoriasis on patient-rated quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1256–1262.
3. Kragballe K., Wildfang I.L. Calcipotriol novel vitamin D analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Arch Derm Res* 1990; 282: 164–167.
4. Menter A., Smith C., Barker J. Psoriasis. Oxford. Health Press 2004; 104.
5. Muller K., Svenson M., Bendtzen K. 1 alfa, 25-dihydroxyvitamin D and a novel vitamin D analogue MC 903 are potent inhibitors of human interleukin I in vitro. *Immun Letters* 1988; 17: 361.
6. Хобейш М.М., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. В кн.: Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. Санкт-Петербург: Сотис 1999: 70–134.
7. Binderup L., Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC 903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 889–895.
8. Augustin M., Peeters P., Radtke M. et al. Cost-effectiveness model of topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris in Germany. A comparison of calcipotriol/betamethasone (Dovobet/Daivobet/ Taclonex) once daily and morning/evening non-fix combination of calcipotriol and betamethasone. *Dermatology* 2007; 215: 3: 219–228.
9. Kragballe K., Austad J., Bibby A. et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris *Br J Dermatol* 2006; 154: 6: 1155–1160.
10. American Academy of Dermatology. 64th Annual Meeting. Scientific Potters. San Francisco, California, March 3–7, 2006.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая дерматология», 1/2008.

Комбинированные средства в терапии дерматозов сочетанной этиологии



Батпенова Г.Р., Джетписбаева З.С.,
Котлярова Т.В., Таркина Т.В., Садыкова Г.З.
АО «МУА» кафедра дерматовенерологии с курсом иммунологии, г. Астана

В последнее время в дерматологической практике значительно увеличилось количество больных, страдающих одновременно несколькими кожными заболеваниями, как с первично инфекционным заболеванием, осложняющимся развитием аллергического поражения кожи, так и пациенты с воспалительными заболеваниями кожи, течение которых отягощается присоединением вторичной инфекции, которая в свою очередь изменяет клинику основного дерматоза [1]. Наиболее часто фактором-аллергеном для больных является смешанная бактериально-грибковая инфекция. Присоединение вторичной инфекции мешает своевременной диагностике кожного заболевания и назначению рациональной терапии. Установлено, что наиболее частой причиной дерматозов осложненных вторичной инфекцией являлась длительная терапия монокомпонентными топическими ККС, антибиотиками или противогрибковыми средствами.

Сегодня увеличивается число в общей популяции людей, имеющих нарушения иммунного и метаболического статуса, страдающих хронической соматической патологией и истощающими состояниями (перманентный стресс, алкоголизм, наркомания). Среди такой категории больных преобладают пациенты с отягощенной соматической патологией (у 25% больных различные эндокринопатии, на первом месте сахарный диабет-37%, метаболический синдром – у 18%, иммунодефицитные состояния – у 7% и др.) [2, 3].

В наружной терапии помимо моновалентных топических глюкокортикостероидов, сегодня незаменимыми стали комбинированные препараты, дающие помимо противовоспалительного еще и антимикробный и антимикотический эффекты. Они быстро подавляют острое воспаления кожи и зуд, а при терапии дерматоза, осложненного вторичной ин-

фекцией способствуют быстрому подавлению воспалительной реакции кожи, и полной элиминации возбудителя инфекции [4]. При назначении лечения больному с дерматозом сочетанной этиологии, руководствуются обычными правилами для наружной терапии, которые важны при лечении как острых, так и хронически рецидивирующих дерматозов. Как правило, терапия всегда индивидуальна и зависит от возраста больного, причины, провоцирующей заболевание, клинической формы, остроты и/или степени тяжести процесса. Однако применение ТКС без учета формы выпуска препарата, морфологии сыпи, локализации процесса (например, нельзя наносить мазь на кожу с явлениями экссудации и др.) или необоснованное применение ТКС при зуде кожи или использование ТКС (некомбинированных) на инфицированные очаги, а также смешивание разных препаратов («разведение»

ТКС смягчающими кремами, что изменяет фармакокинетику препарата) являются самыми частыми причинами нерациональной терапии хронических дерматозов.

В 2013 году в Казахстане и Узбекистане был проведен проект «Здоровая кожа с Гленмарк», в котором приняли участие 83 практикующих врача дерматовенеролога и представлено 135 клинических случая различных заболеваний кожи. Целью проекта была оценка эффективности, безопасности и переносимости лекарственных комбинированных топических препаратов Гленмарк, при лечении больных инфекционными и неинфекционными воспалительными дерматозами. В 7 городах Казахстана и г. Ташкент в различных медицинских центрах и клиниках проводилось наблюдение за пациентами которые обращались с заболеваниями кожи. Возраст больных принявших участие в исследовании от 1 до 77 лет (средний

возраст $31 \pm 3,82$ года), среди них женщин – 59 (43,7%), мужчин – 76 (56,3 %). Были установлены следующие заболевания: грибковые заболевания – 37 случаев, аллергодерматозы – 38 случаев, атопический дерматит – 11 случаев, акне и акнеформные дерматозы – 28, псориаз – 9, другие дерматозы (в том числе пузырчатка, параспориаз, КПЛ и др.) – 12 случаев.

При лечении стероидчувствительных дерматозов наиболее часто встречавшихся в проекте применялась традиционная терапия включавшая в себя – гипосенсибилизирующую терапию в течение 7-10 дней 1 раз в сутки, антибактериальные средства при необходимости (препараты широкого спектра действия), антигистаминные препараты, в качестве наружной терапии мометазона-фууроат (Момат) назначался 1 раз в сутки (крем или мазь по показаниям), продолжительность зависела от вида дерматоза, клинической формы и эффективности терапии и составила 7-21 день и комбинированный препарат 1% клотримазол, 0,025% беклометазон, 0,1% гентамицина сульфат (Кандидерм) в виде крема, который назначался 2 раза в день.

В ходе терапии оценивалась на основании сообщений о нежелательных явлениях, которые могли возникнуть в ходе лечения. Оценивалась на основании кожного статуса и динамике дерматологических индексов (в зависимости от клинического диагноза – SCORAD, PASI, EASI) и изменения субъективных симптомов заболевания.

Клинические проявления контактно-аллергического дерматита существенно уменьшались уже ко 2-3 суткам лечения. На 10 день практически у всех больных наступал полный регресс высыпаний.

При контактном дерматите процесс полностью разрешался к 5-7 суткам.

При лечении экземы стихание островоспалительных процессов на коже, прекращение мокнутия наблюдалось к 2-4 суткам (рис. 3).

При псориазе к концу 1 недели



Рисунок 1. Контактно-аллергический дерматит, эффективность лечения оценивалась на 7-е сутки



Рисунок 2. Пациентка с контактно-аллергическим дерматитом, получавшая терапию в течение 14 дней



Рисунок 3. Пациент с микробной экземой



Рисунок 4. Пациент с ладонным псориазом

отмечалось уменьшение шелушения, гиперемия папул и бляшек, прекращение их периферического роста. В сроки от 2 до 3 недели наблюдалось умеренное или значительное разрешение инфильтрата в основании элементов и дробление элементов. В индексации PASI в среднем к 10 дню отмечалось снижение на 23-25%, к 20 дню – на 62-65% (рис. 4).

При лечении атопического дерматита также была выявлена положительная динамика кожного процесса (рис. 5). Отмечено уменьшение симптомов по индексу в среднем к 10 суткам лечения на 40%, а к 14-21 дню – на 70-80%. К 7 дню лечения практических во всех случаях хорошая динамика проявлялась в снижении зуда в области высыпаний.

Значительный положительный результат был достигнут врачами при лечении грибковых заболеваний кожи. В большей части использовался комбинированный кортикостероидный препарат, содержащий 1% клотримазол, 0,025 % беклометазон, 0,1% гентамицина сульфат в виде крема, который назначался 2 раза в день (Кандидерм). К 8-12 дню лечения отмечалось изменение окраски папул, уплощение бляшек. При инфильтративно-нагноительных процессах максимальное достижение клинического эффекта отмечалось к 21 дню лечения (рис. 7).

Через 4-7 дней от начала терапии наблюдались уменьшение воспалительных процессов при микозах стоп, себорейном дерматите (рис. 8).

Таким образом, наружная терапия занимает центральное место в лечении значительного количества стероидчувствительных дерматозов, и при выборе топического препарата особенно с активной действующей позицией (таких, как глюкокортикостероиды) необходимо учитывать показания для назначения того или иного средства, его переносимости



Рисунок 5. Пациентка с атопическим дерматитом



Рисунок 6. Инфильтративно-нагноительная трихофития. Терапия проводилась в течении 20 дней



Рисунок 7. Пациент с себорейным дерматитом

и совместимости с условиями жизни, режима больного и его экономических возможностей. Использование комбинированных топических стероидов позволяет достичь эффективности при дерматозах сочетанной этиологией. Было показано от-

сутствие лекарственных взаимодействий у пациентов с сопутствующими заболеваниями, использующих непрерывную фармакотерапию сопровождалось высоким профилем безопасности, даже в случае длительного курса лечения.

Список литературы

1. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. – М.:Медлит. 2006. 672 с.
2. Н.Н. Лапшин, Т.В. Латышева «Рациональная наружная терапия аллергодерматозов». Российский Аллергологический Журнал; №1 2004 г
3. B. B. P. Gupta et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid action // Cur. Science -2002.
4. W. Uter, C.M. de Padua, A. Pfahlberg et al. Contact allergy to topical corticosteroids--results from the IVDK and epidemiological risk assessment. J DtschDermatolGes. 2009;7(1):34-41, 34-42.

Бальнеофотохимиотерапия в комплексном лечении псориаза



Резникова М.А., Слесаренко Н.А., Утц С.Р.
ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздравсоцразвития России, г. Саратов

Псориаз – один из наиболее распространенных генетически детерминированных, хронических дерматозов, в основе которого лежит гиперпролиферация, нарушение дифференцировки эпителиоцитов и изменение иммунного гомеостаза. По современным данным, более 2% людей земного шара страдают различными клиническими формами псориаза [1]. Пристальный интерес к этому заболеванию обусловлен не только высоким удельным весом дерматоза (12–15%) среди других болезней кожи, но и ростом заболеваемости псориазом в последнее время, учащением случаев тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидности, резистентностью к проводимой терапии [2].

В настоящее время существует множество разнообразных методов лечения псориаза, в том числе местная, системная терапия, фототерапия. Все они направлены на различные звенья патологического процесса, способствуют устранению клинических проявлений болезни, однако обладают и значительным числом побочных эффектов, тем более что псориаз является хроническим дерматозом с периодами обострений и ремиссии, что требует повторного и неоднократного лечения. Это обуславливает поиск более безопасных и эффективных методов терапии, разрешенных к многократному применению [3, 4].

Одним из эффективных методов лечения псориаза является ПУВА-терапия или фотохимиотерапия (ФХТ), основанная на сочетанном воздействии длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА, длина волны 320–400 нм) и псораленовых фотосенсибилизаторов. При

ПУВА-терапии основной механизм действия определяется взаимодействием активированного фотосенсибилизатора с ДНК клеток эпидермиса, в результате чего образуется большое количество монофункциональных связей с пиримидиновыми основаниями, что приводит к торможению клеточной пролиферации за счет временного подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка. Действие фотохимиотерпии также может быть связано с иммуномодулирующим эффектом с нормализацией клеточного звена иммунитета, непосредственным воздействием на иммунокомпетентные клетки в коже, влиянием на биосинтез и метаболизм простагландинов [4, 5]. При ФХТ фотосенсибилизаторы назначаются внутрь за 2 часа до облучения УФА. На фоне лечения данным методом клиническое разрешение или значительное улучшение наблюдается у 70–95% больных [6]. Однако пероральное применение фотосенсибилизирующих

препаратов может вызвать такие побочные эффекты, как диспептические явления, головокружение, головная боль, длительная фотосенсибилизация глаз и кожи и другие. Также известно, что данный способ ФХТ противопоказан при катаракте, выраженной дисфункции печени и почек, что значительно ограничивает использование данного метода лечения в клинической практике. Кроме того, одной из проблем пероральной ПУВА-терапии является биодоступность фотосенсибилизаторов. Известно, что у 10% пациентов нарушено всасывание и метаболизм пероральных псораленовых препаратов в желудочно-кишечном тракте могут стать причиной неудовлетворительных результатов ПУВА-терапии [5, 7].

По мнению ряда исследователей, псораленовые фотосенсибилизаторы могут быть эффективны при использовании их в виде водных растворов – ПУВА-ванн [6, 8]. Данный метод может быть эффективен в лечении вульгар-

ных форм псориаза в сравнении с ПУВА-терапией, однако, в отличие от последнего, не обладает перечисленными побочными эффектами, которые наблюдаются при пероральном приеме фотосенсибилизатора [7, 9, 10]. В доступной нам литературе отмечается, что бальнеофотохимиотерапия применялась лишь для лечения сравнительно тяжелых вульгарных и ладонно-подошвенных форм псориаза с небольшой площадью поражения.

Цель работы: изучение эффективности бальнеофотохимиотерапии в комплексном лечении тяжелых форм псориаза, в том числе экссудативных форм.

Методы

Исследование проводилось на базе клиники кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России. Под наблюдением находились 26 пациентов, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом в стадии прогрессирования, из них 9 мужчин и 17 женщин в возрасте от 18 до 56 лет (средний возраст $28,5 \pm 2,2$ года). У 14 (53,8%) пациентов выявлен вульгарный псориаз, у 12 (46,2%) экссудативная форма, у 10 (38,4%) больных поражение волосистой части головы, ониходистрофии у 9 (34,6%). Длительность заболевания составляла в среднем $4,4 \pm 0,92$ года. 19 пациентов имели третий фототип кожи (по Фицпатрику), 7 больных второй фототип. В зависимости от формы псориаза все пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили больные с вульгарной формой псориаза (14 пациентов), индекс PASI от 22 до 40,5 (в среднем $30,33 \pm 1,97$), вторую группу – лица с экссудативной формой (12 человек), индекс PASI от 26,4 до 42 (в среднем $35,18 \pm 1,7$). Сопутствующие заболевания выявлены у 16

(61,5%) пациентов, в том числе заболевания желудочно-кишечного тракта у 8 (30,7%) пациентов, хронический тонзиллит у 9 (34,6%), хронический пиелонефрит у 3 (11,5%), вегето-сосудистая дистония у 1 (3,8%), артериальная гипертензия у 2 (7,7%). Все сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии. К критериям исключения относились тяжелая соматическая патология, наличие противопоказаний к фотохимиотерапии, сведения о непереносимости хотя бы одного из компонентов изучаемой терапии, применение цитостатической, биологической терапии в анамнезе, псориатический артрит.

Всем больным проводилось клиничко-лабораторное обследование до и после лечения, включающее осмотр, сбор анамнестических данных, исследование общих анализов крови и мочи, биохимических анализов крови, осмотр терапевта. С помощью индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) определяли площадь пораженной поверхности тела и интенсивность основных клинических симптомов псориаза. Эффективность лечения определяли по количеству больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения или не отреагировавших на проводимую терапию. Клиническим выздоровлением считали полное разрешение очагов поражения или уменьшение величины индекса PASI на 96% и более от исходного значения, значительным улучшением и улучшением – уменьшение величины указанного индекса соответственно на 76–95 и 26–75%. Отсутствие эффекта констатировали при уменьшении индекса PASI менее чем на 26%.

Все пациенты принимали антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, гепатопротекторы, местное лечение, включающее смягчающие средства и топические глюкокорти-

костероиды. При наличии экссудативной формы псориаза к лечению в первые дни добавлялись антисептики для местного применения.

Бальнеофотохимиотерапию проводили с водным раствором аммифурина. Для получения водного раствора аммифурина использовали официальный 0,3%-ный спиртовой раствор препарата. Вначале пациенты принимали ванну с фотосенсибилизатором с концентрацией аммифурина 1 мг/л в течение 15 минут, температура воды 36°C , затем проводилось облучение длинноволновым ультрафиолетовым светом (УФА, длина волны 320–400 нм) в универсальной ультрафиолетовой кабине Waldmann UV 1000KL (Германия, 2010). Начальную дозу УФА облучения устанавливали после определения минимальной фототоксической дозы. Процедуры проводили по методике 4-разового облучения в неделю с постепенным увеличением дозы УФА на $0,5 \text{ Дж/см}^2$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Степень достоверности различия показателей определяли по t -критерию Стьюдента. Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с различными формами псориаза в стадии прогрессирования представлена в табл. 1. До лечения все пациенты предъявляли жалобы на кожный зуд различной интенсивности, наличие высыпаний на коже туловища, конечностей. У всех обследуемых пациентов была значительная площадь поражения кожи ($39,1 \pm 3,6\%$). Высыпания носили диссемини-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1 группа	2 группа
Количество больных	14	12
Длительность заболевания	5,06±1,4	3,66±1,16
Возраст	27,4±2,9	29,7±3,4
Поражение волосистой части головы	7 (50%)	7 (58,3%)
Ониходистрофии	4 (28,5%)	5 (41,6%)
Индекс PASI до лечения	30,33±1,97	35,18±1,7

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Показатель	Клиническое разрешение		Значительное улучшение		Улучшение	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Количество больных	10 (71,4%)	8 (66,7%)	1 (7,1%)	2 (16,6%)	2 (14,2%)	2 (16,6%)
Число процедур	18,2±0,81	19,5±0,5	15	18±0,7	15±1	16,5±1,5
Курсовая доза УФА, Дж/см ²	90,1±3,7	96,7±3,8	79	91,2±1,2	69,5±9,5	73,7±1,2
Индекс PASI после лечения	1,3±0,15	1,4±0,18	6,5	6,75±0,25	11±1	10,5±1,5

рованный характер. Результаты лечения пациентов представлены в табл. 2. Всего на курс больные получили от 11 до 20 процедур ПУВА-ванн с суммарной дозой облучения от 31 до 114,5 Дж/см² (в среднем 85,2±14,7). Переносимость бальнеофотохимиотерапии у всех пациентов была хорошей. Побочные эффекты наблюдались в 26% случаев (у 7 пациентов) и выражались в 15% (4 больных) в виде сухости кожных покровов, что не требовало прекращения терапии и купировалось при наружном использовании смягчающих средств. Три пациента (11,5%) предъявляли жалобы на усиление зуда в первые дни терапии, которое купировалось самостоятельно при последующем продолжении лечения. По окончании терапии у всех больных формировался легкий загар, однако пигментация не была такой выраженной, как после ПУВА-терапии. Продолжительность и интенсивность лечения при помощи ПУВА-ванн определялись по выраженности

клинических симптомов, уменьшения индекса PASI.

В результате лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика, что выражалось в исчезновении зуда, уменьшении эритемы, инфильтрации, шелушения. На месте разрешившихся элементов у большинства больных оставались гипер- или гипопигментированные пятна. У всех пациентов после окончания терапии отмечалось значимое уменьшение индекса PASI ($p<0,05$). Эффект от лечения в обеих группах был сопоставим, значимых статистических различий не наблюдалось ($p>0,05$). Так, у пациентов первой группы клиническое разрешение кожного процесса наблюдалось в 71,4% (у 10 пациентов), значительное улучшение в 21,4% (3 пациента), улучшение в 7,14% (1 больной). Во второй группе клиническое разрешение констатировано у 66,7% (8 больных), значительное улучшение в 16,6% (2 больных), улучшение в 16,6% (2 больных). Однако пациентам с вульгарной

формой псориаза на курс лечения требовалось меньшее количество процедур (от 11 до 18), суммарная доза УФА составляла от 31 до 93 Дж/см². Больным с экссудативной формой на курс терапии потребовалось от 15 до 20 процедур, суммарная доза УФА составила от 59,5 до 114,5 Дж/см².

Обсуждение

Ряд авторов, в настоящее время предполагает, что метод ПУВА-ванн не уступает по эффективности ПУВА-терапии с использованием пероральных фотосенсибилизаторов [8–10]. Однако чрезвычайно мало сведений об эффективности бальнеофотохимиотерапии в комплексном лечении тяжелых форм псориаза, выраженности побочных эффектов. Проведенное нами исследование показало, что бальнеофотохимиотерапия способствует разрешению кожного процесса либо значительному улучшению. Доза и/или длительность терапии зависит от формы и тяжести псориазического

процесса. По данным литературы, применение наружных форм фотосенсибилизаторов позволяет уменьшить риск развития ближайших и отдаленных побочных эффектов ПУВА-терапии [6, 7]. В нашем исследовании системные побочные эффекты не обнаружены. Местные побочные эффекты выражались в виде сухости кожных покровов и усиления зуда и наблюдались в 26% случаев, не требовали прекращения лечения. Все перечисленное свидетельствует о возможности использования ПУВА-ванн в качестве альтернативного метода ПУВА-терапии в комплексном лечении псориаза, в том числе его тяжелых форм.

Заключение

На основании проведенного исследования можно заключить, что бальнеофотохимиотерапия является высокоэффективным методом лечения диссеминированных форм псориаза в составе комплексной терапии. Эффективность указанного вида лечения подтверждена у пациентов как с вульгарной формой псориаза, так и с экссудативной. Данный вид терапии может быть использован в схеме лечения у пациентов с различным объемом поражения кожного покрова, включая тяжелые формы псориаза, с индексом PASI более 30. Однако длительность процедур и суммарная доза облучения УФА должна рассчи-

тываться исходя из клинической формы псориатического поражения.

Одним из преимуществ исследуемого метода лечения является незначительное количество ближайших побочных эффектов, не требующих отмены терапии. Учитывая все изложенное, можно предположить, что включение ПУВА-ванн в комплексную терапию пациентов, страдающих псориазом, позволит о применении.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования аспиранта кафедры кожных и венерических болезней СГМУ Резниковой М.А.

Список литературы

1. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 212–233.
2. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.И. Псориаз и псориатический артрит. М., 2007. 300 с.
3. Traub M., Marshall K. Psoriasis – Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment // Alternative Medicine Review. 2007. Vol. 12, №4. P 319–330.
4. Владимиров В.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 6, №20. С. 1318–1323.
5. Leone G., Pacifico A., Iacovelli P. Photochemotherapy: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders // Clin. Exp. Dermatol. 2006. Vol. 31, №2. P 200–205.
6. Жилова М.Б., Бутарева М.М., Волнухин В.А. Современные аспекты фототерапии псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. №3. С. 27–32.
7. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis // Dermatol. Clin. 2004. №22. P. 397–406.
8. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles / S. Behrens, G. von Kobyletzki, C. Gruss [et al] // Munksgaard Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 1999. Vol. 15, №2. P. 47–51.
9. Rodriguez-Granados M.T. Carrascosa J.M., Garate T., Gomez-Diez C., Guimaraens-Juantorena D. Consensus Document on Therapy With Bath Psoralen-UV-A // Actas Dermosifiliogr. 2007. Vol. 98. P. 164–170.
10. Эффективность лечения больных псориазом ПУВА-ваннами / А. Волнухин, В.А. Самсонов, И.В. Кравцова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. №5. С. 56–61.

Впервые опубликовано в «Саратовском научно-медицинском журнале», 2012, Т. 8, №2 (Дерматология), стр. 639–643.

Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии



Соколова Т.В., Малярчук Т.А., Газарян О.Л.
ГИУВ МО РФ, 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого МО РФ, г. Москва

Заболеваемость поверхностными микозами кожи

Поверхностные микозы кожи (ПМК) являются актуальной междисциплинарной проблемой во всех странах мира. ПМК регистрируются у 20% населения Земли [1]. Результаты многоцентрового исследования, проведенного в 2003 г. в 16 странах Европы с обследованием более 70 тыс. человек, показали, что микозы зарегистрированы в 35% случаев [2]. Оппортунистическими микозами в мире страдают более 2,5 млн. человек [3]. Доля ПМК в структуре дерматозов достигает 37–40%. Число больных ПМК за 10 лет увеличилось в 2,5 раза, а прирост заболеваемости каждый год составлял 5% [4]. Интенсивный показатель (ИП) заболеваемости ПМК пациентов, обратившихся в поликлинику Медицинского центра Управления делами Президента РФ в 1990–1999 гг., составил 63,9‰ [4].

В России в 2010–2013 гг. проведено два многоцентровых исследования, позволивших изучить заболеваемость ПМК в целом и микозами стоп (МС) в частности, амбулаторных больных в различных регионах страны с использованием ИП. Он рассчитывался в промилле на 1000 амбулаторных

больных, посетивших дерматолога с различными дерматозами. В 2010–2011 гг. в исследованиях участвовали 62 дерматолога, работающие в 42 лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в 19 регионах РФ. В течение 2-х мес. врачи учитывали число амбулаторных больных (50 398), обратившихся к ним на прием, в т.ч. с ПМК (7005) и МС (1650). Доля больных ПМК в структуре дерматологической патологии составила 14%, из них 34,6% приходилось на МС. ИП заболеваемости ПМК составил 94,5, дерматомикозами – 62,5, МС – 32,7. ИП заболеваемости МС в городах РФ колебался от 4,1‰ (Самара) до 162‰ (Киров). В 11 регионах он превышал общероссийский показатель, а в 8 – был ниже [5]. В 2012–2013 гг. в многоцентровом исследовании приняли участие 174 врача из 50 городов РФ. Проведен анализ 5025 анкет, заполненных дерматологами. Установлено, что более половины больных (55,4%) имели дерматофитии (код по МКБ-10 В.35), около четверти – поверхностный кандидоз кожи (В.37) и кератомикозы (В.36) (22,4% и 22,2% соответственно). В структуре дерматофитий лидировал МС, составляя более 1/3 (35,7%) всех случаев. Дерматофитии крупных складок зарегистрированы более чем у

26,4% больных. Практически каждый пятый пациент (20,9%) имел микоз туловища. Дерматофитии других локализаций встречались реже: конечностей (исключая поражение стоп и кистей) – 7,8%, кистей – 6,3%, лица – 2,9% случаев [6].

Заболеваемость микозом стоп

В структуре ПМК преобладают дерматофитии, которые регистрируются у 10% населения Земли [4, 7]. Дерматофитии занимают второе место после пиодермий [7]. Поэтому их нередко называют «болезнями цивилизации» [8]. Среди дерматофитий уверенно лидирует МС, составляя более 1/3 случаев [5]. О преобладании МС и онихомикоза в структуре ПМК свидетельствуют многочисленные исследования отечественных и зарубежных специалистов. Анализ результатов проекта «Ахиллес» (1988–1997 гг.), в котором приняли участие несколько европейских государств и РФ, показал, что тот или иной микоз имели 35% больных, обратившихся к дерматологу. Доля МС составляла 22%, онихомикоза – 23% [2, 4, 9].

Рост заболеваемости МС регистрируется повсеместно. В РФ с 2002 по 2006 г. заболеваемость МС и кистей увеличилась на 3,9%

[10]. В Москве за 10 лет (с 1991 по 2001 г.) зарегистрирован рост в 1,6 раза (ИП на 100 тыс. населения составил 335 против 212) [7], а в Республике Башкортостан с 2000 по 2006 г. – на 27,8% [11]. В Республике Татарстан заболеваемость МС в структуре дерматологической патологии составляет 27,8%, грибковой патологии – 75,3% [12]. В Республике Коми за период с 1999 по 2008 г. заболеваемость МС и кистей увеличилась на 77,4%, а ониомикозами – на 143,2% [13]. В Украине дерматомикозы выявлены у 52% пациентов дерматологического приема, МС и ониомикоз составлял 47% [14]. В Узбекистане эти показатели были 15% и 41% соответственно [15]. В Казахстане число больных дерматомикозами за 5 лет увеличилось в 3,9 раза [16], а в республике Кыргызстан заболеваемость дерматомикозами за период с 1990 по 2012 г. возросла в 1,7 раза [17].

Данные зарубежных авторов также свидетельствуют о неблагоприятной ситуации с МС. В Европе он регистрируется у каждого третьего пациента, обратившегося к дерматологу [18]. В Испании более чем за 20 лет (1962–1984 гг.) заболеваемость руброфитией возросла в 2 раза – с 30 до 64% [19], а в Румынии за 40 лет – с 0,2% до 59,5% [20]. При массовом обследовании населения Гонконга МС зарегистрированы в 20,4% случаев, а поражение ногтевых пластин – в 16,6% [21].

В то же время имеются данные, указывающие на редкую встречаемость ониомикоза у амбулаторных больных в Швеции (9%) [22] и у населения в целом в Великобритании (3%) [23]. При целевом обследовании населения дерматологами Испании МС выявлены только в 2,9%, а ониомикозы – в 2,8% случаев [24].

Гендерные характеристики больных с МС. Данные литературы в большинстве случаев свидетельствуют, что МС чаще болеют мужчины. По данным российских дерматологов, МС регистриру-

ется у 10–20% взрослого населения. При этом мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины, пожилые люди чаще, чем молодежь. [25, 26]. В республике Кыргызстан МС у мужчин регистрируются в 1,5–3 раза чаще [27]. В Европе, Америке, Австралии доля мужчин в структуре заболеваемости МС достигает 68,4% [2, 28, 29]. Преобладание МС у мужчин зарегистрировано в Сингапуре [30]. При обследовании более 8,5 тыс. больных, обратившихся к врачам общей практики в Дании, клинические изменения ногтевых пластинок выявлены у 16,5% больных, а ониомикоз практически во всех случаях был у мужчин [31].

В РФ МС регистрируется у каждого второго пациента в возрасте старше 70 лет [25, 32]. В США (штат Огайо) и Канаде заболеваемость возрастной группы старше 70 лет была в 3,2 раза выше, чем у лиц среднего возраста (28,1% против 8,7%) [29]. В Индии ониомикозы чаще регистрировались у мужчин, средний возраст которых составлял 34,5 года [33].

Данные проекта «Горячая линия», проведенного Национальной академией микологии РФ, напротив, свидетельствуют, что среди обратившихся по поводу ониомикоза 2/3 составляли женщины [34]. Аналогичные данные получены Г.Ю. Курниковым и соавт. (2006) (68% против 32%) [35] и М.Л. Escobar (2003) (62% против 38%) [36]. В Армении ониомикоз у женщин регистрировался в 2,6 раза чаще, чем у мужчин (72% против 28%) [37]. В то же время в Колумбии не выявили статистически достоверной разницы между полом и частотой ониомикоза [38].

В настоящее время МС и ониомикозы нередко выявляются у детей. В РФ у детей до 6 лет заболеваемость МС в 2000 г. по сравнению в 1973 г. увеличилась с 0,18% до 4% [39, 40]. Дети, как правило, инфицировались от взрослых – родителей, родственников, гувернанток. В Европе и Америке ча-

стота ониомикоза при массовых обследованиях детей находится в пределах от 0,3% до 30,7% [41, 42]. При обследовании школьников ониомикоз регистрировался редко (0,18%) с преобладанием у мальчиков и детей, проживающих в сельской местности [43].

МС и ониомикозы резко снижают качество жизни больных [44–48]. Доказано влияние МС на трудовую адаптацию: умеренное снижение трудоспособности зарегистрировано у $35,0 \pm 2,1\%$ пациентов, резкое, с длительной утратой трудоспособности – у $19,3 \pm 1,8\%$, сопровождающееся неврозами и депрессией – у $55,7 \pm 2,2\%$, чувством стыда в связи с косметическим дефектом кожи – у $21,4 \pm 1,8\%$ [13].

Этиология МС на современном этапе. Данные литературы свидетельствуют, что возбудителями МС являются дерматофиты, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые грибы. Однако их роль в патогенезе МС и ониомикозов менялась с течением времени.

В 30-е годы XX в. в США и Канаде в этиологии МС лидировал *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (*Tr. m. var. interdigitale*). *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) выделяли лишь в 8–10% случаев. В 40–50-е гг. соотношение *Tr. m. var. interdigitale*/*T. rubrum* было уже 5:1, а к 1966 г. достигло 1:11 [49]. Рассмотрим это на примере и других стран мира. В Болгарии дерматофиты при МС выделялись у 90,9% больных, в т. ч. *T. rubrum* – только у 14,8% больных, *Tr. m. var. interdigitale* – у 34,3%, *E. inguinale* – у 1,8%, грибы рода *Candida* – у 3%, комбинированная дрожжевая и плесневая флора – у 1,8% [50]. В Индии в 1970–80-х гг. при МС *T. rubrum* высевался в 47,6% случаев, *Tr. m. var. Interdigitale* – в 21,4% [51]. В Испании (Барселона) в 1986 г. *T. rubrum* в структуре возбудителей МС составлял 50%, *Tr. m. var. Interdigitale* – 29%, *E. inguinale* – 9% [19]. В Дании *T. rubrum* был причиной МС в 48%, *Tr. m. var. in-*

terdigitale – в 14%, *E. inguinale* – в 10,3% случаев. У 92% больных в процесс вовлекались кожа и ногти стоп, у 6% – кожа и ногти кистей [31]. В Румынии эти показатели составляли 52%, 41% и 6,5% соответственно. Важно отметить, что ногти, особенно первых пальцев стоп, поражались как дерматофитами, так и плесневыми грибами рода *Scopulariopsis* [20]. В Италии лидерство *T. rubrum* зарегистрировано с 80-х гг. XX в. Он верифицировался у 41,6% больных ПМК, в т.ч. в 100% случаев из очагов на коже и ногтей стоп [52].

В 90-х гг. XX в. *T. rubrum* был основной причиной МС в странах Юго-Восточной Азии, Западной Африки и Северной Австралии. В начале XX в. он начал стремительно распространяться в России, Европе, Северной и Южной Америке [53]. В Греции в конце XX в. (1994–1998 гг.) при обследовании 791 пациента с онихомикозом дерматофиты с преобладанием *T. rubrum* выделялись в 72,3% случаев, плесневые грибы – 9,6%, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – в 2%, смешанная флора – в 16,1% случаев. Причиной поражения ногтевых пластинок на кистях, наоборот, чаще были дрожжеподобные грибы рода *Candida* (72%), реже – дерматофиты (10%), плесневые грибы (5,6%) и смешанная флора (12,4%) [54]. В РФ доля *T. rubrum* в структуре выделенных культур дерматофитов составляла 80% [7]. При обследовании 271 пациента с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов в Дании онихомикоз выявлен у 22% пациентов, дерматофиты вызывали заболевание в 93% случаев, грибы рода *Candida* – только в 7% [55].

Для конца XX в. и первого десятилетия XXI в. характерно преобладание в структуре возбудителей микозов и онихомикозов стоп дерматофитов. В то же время одни исследователи указывают на их лидирующее значение, другие отмечают снижение их доли на фоне роста таковой возбудителей дрожжевой и плесневой флоры. Так, в Москве в структуре выде-

ленных культур дерматофитов на долю *T. rubrum* при онихомикозах приходится 80%, *Tr. m. var. interdigitale* – только 8% [54]. В Санкт-Петербурге основным возбудителем МС у 91,5–92% больных является *T. rubrum* [8, 56]. В Сургуте преобладал *T. rubrum* (75%), доля *Tr. m. var. interdigitale* составляла 23%, *Candida albicans* – 2% [57]. В Республике Татарстан в патогенезе МС ведущее место занимают дерматомицеты (65,7%), преимущественно грибы рода *Trichophyton*: *T. rubrum* (48,1%) и *Tr. m. var. interdigitale* (13,8%), выявляемые как отдельно, так и в виде ассоциаций с дрожжеподобными и/или плесневыми грибами [12]. Использование метода ПЦР для определения этиологии онихомикозов у военнослужащих позволило выявить *T. rubrum* и *Tr. m. var. interdigitale* у 72,9% больных, что на 27,9% выше, чем при использовании культурального метода [58].

Интересные данные получены при обследовании ветеранов подразделений особого риска, подвергшихся ионизирующему излучению [59]. В 78% случаев причиной МС были дерматофиты. *T. rubrum* высевался практически у всех пациентов (96%), в единичных случаях – *Tr. m. var. interdigitale* (3,2%) и *E. floccosum* (0,6%). *Candida spp.* были самостоятельным этиологическим агентом в 16,5% случаев. Ассоциации дерматофитов, дрожжеподобных грибов, бактерий и плесени встречались в 5,5% случаев [59].

В РФ доля *T. rubrum* в структуре возбудителей МС снизилась до 65,2%. Увеличилось значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* (34,8%) и плесневых грибов (6,3%) [60]. Аналогичная ситуация отмечена в Тайване (60,5%, 31,5% и 8% соответственно) [61]. В Турции при онихомикозах дерматофиты высевались в 59–78% случаев, а дрожжеподобные грибы рода *Candida* – в 22–41% [62, 63].

Следует отметить ряд регионов мира, где дрожжеподобные

грибы рода *Candida* начали превалировать над дерматофитами. Так, в Республике Башкортостан с 2000 по 2006 г. отмечено снижение роли *T. rubrum* в этиологии МС на 14,3% и значительное увеличение удельного веса грибов рода *Candida* (в 6,9 раза) и плесневых грибов (в 6,2 раза) [11]. В Казахстане доля *T. rubrum* в этиологии МС составила всего 47,9%, причем он преобладал у лиц старшего возраста, а *E. interdigitale* – молодого [64]. В Индонезии при МС *T. rubrum* высевался в 50,1% случаев, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – в 26,2%. Редкими были находки плесневых грибов (3,1%) и смешанной флоры (1,8%). В 18,7% случаев вид возбудителя установить не удалось [65]. В Колумбии дрожжеподобные грибы при МС были выделены в 40,7%, дерматофиты – в 38%, плесени – в 14%, смешанная флора – в 7,3% случаев [38]. Существенно, что дрожжевая флора преобладала у женщин, дерматофиты – у мужчин. В Бразилии и на Филиппинах на долю дерматофитов при онихомикозах стоп приходилось всего 13% при доминировании дрожжевой флоры [66].

Экзогенные факторы, способствующие распространению МС, многочисленны и достаточно хорошо изучены. Преобладание заболеваемости МС в крупных мегаполисах дает возможность называть их «болезнями цивилизации» [8, 67, 68]. Существенно, что городские жители, агрегируясь в сельских районах, сохраняют прежние устои жизни. Рост заболеваемости МС связывают с ухудшением экологической обстановки, материальных и социальных условий жизни большинства населения России, несоблюдением санитарно-гигиенических условий в быту и местах общественного пользования. Это особенно типично там, где люди ходят босиком или пользуются обезличенной обувью (боулинги, прокат коньков, лыж, тапочки при посещении квартир друзей), спальными мешками [69]. Войны,

национальные конфликты способствуют перемещению больших потоков людей. Это способствует ухудшению санитарно-гигиенических условий жизни населения и, как следствие, росту инфекционной заболеваемости, в т.ч. и МС. Миграция населения наблюдается при работе вахтовым методом, во время коммерческих и туристических поездок внутри страны и за ее пределами. В перечисленных ситуациях увеличивается вероятность тесных контактов между людьми, использования обезличенных предметов индивидуальной гигиены, более частого посещения общественных бань, бассейнов, пляжей и т.д. [32, 70].

Важную роль в эпидемиологии МС играют климатические условия. Заболевание наиболее часто регистрируется в странах с субтропическим и тропическим климатом. Этому способствует высокая температура окружающей среды и влажность [67, 71–75]. На заболеваемость МС влияют профессиональные факторы [76]. Они часто возникают у шахтеров, рабочих металлургической, текстильной промышленности, поражая до 28,2–54,3% работающих [67, 69, 79–82]. А у работников нефтехимической промышленности заболеваемость МС достигает 65% [83]. Предрасполагают к возникновению МС производственные вредности в электронной промышленности и на производствах, связанных с вибрацией [84, 85].

В последние годы увеличивается число сообщений о высокой частоте развития МС у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Ядерные испытания в СССР на протяжении многих лет не освещались в широкой печати. Ветераны подразделений особого риска работали на разных полигонах: Семипалатинский, Тоцкий, Северный испытательный полигон (Новая Земля). Это сборщики ядерных зарядов, участники испытаний на Ладоге, испытатели на урановых рудниках, мелких полигонах, ликвидаторы аварий на атомных электро-

станциях и подводных лодках [86–91].

К группам риска относятся военнослужащие и спортсмены [21, 92–95]. Факторами, влияющими на распространение инфекции, являются использование закрытой и обезличенной обуви, общие душевые, раздевалки, частые травмы пальцев стоп и т.д. Так, у военнослужащих Западно-Сибирского региона заболеваемость МС (25,7%) почти в 2 раза выше, чем у гражданского персонала Российской Армии (13,7%) [58]. В Дании заболеваемость военнослужащих к концу службы достигала 91% [31]. Во Вьетнаме в условиях высокой температуры и влажности заболеваемость солдат МС возросла с 1,5% до 74%. Основной причиной являлось использование обезличенной обуви [96].

Нередко люди инфицируются в результате частого посещения мест общественного пользования – бассейны, бани, сауны, спортзалы [67, 97]. Эпидемиологические исследования в рамках национального проекта «Горячая линия» показали, что таким путем заразились МС 28% больных [98]. Постоянное травмирование кожи и ногтей стоп у пациентов среднего и старшего возраста при плоскостопии, мозолях, натоптышах, hallux valgus, остеоартрозах способствует внедрению патогенных грибов при посещении бассейнов, бань, саун, спортивных клубов, фитнес-центров [98]. Определенную роль в эпидемиологии МС играет посещение парикмахерских и косметических салонов, где при уходе за стопами используются обрезные процедуры ногтевого сервиса [67]. Причиной МС могут быть микротравмы стоп любой этиологии, ношение закрытой, синтетической, резиновой и тесной обуви [97].

Внутрисемейное заражение наблюдается достаточно часто. Инфицирование *T. rubrum* достигает 87,7–88% [7]. При обследовании более 8,5 тыс. больных онихомикозами в Дании семейный характер заболевания установлен

в 22% случаев [99]. Зарубежные исследователи даже считают, что внутрисемейный путь передачи инфекции преобладает над инфицированием в общественных банях, бассейнах и спортивных залах [100, 101].

Эндогенные факторы играют значимую роль в патогенезе МС. Поэтому данная патология становится важной междисциплинарной проблемой. Эндогенные факторы, способствующие возникновению МС, многочисленны. К ним относятся недостаточность функции сосудов нижних конечностей, эндокринные заболевания, иммунодефициты, вегето-сосудистые дистонии, анатомические особенности стоп, гиповитаминозы, хронически протекающие дерматозы и др. [7, 8, 102–105].

Изучению встречаемости МС у больных с различными заболеваниями посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных ученых. По данным эпидемиологических исследований в рамках проекта «Ахиллес», в 16 странах мира лидирующими заболеваниями, предрасполагающими к возникновению МС у взрослых, являются СД (треть пациентов), сосудистая патология нижних конечностей (21%), ожирение (16%), патология стопы (15%) [105].

У больных СД онихомикоз встречается в 1,5 раза чаще, чем в основной популяции [106], а МС – в 58,6–62,4% случаев [26, 107–109]. Стопа при СД является органом-мишенью в связи с развитием периферической полинейропатии и ангиопатии, выраженными нарушениями трофики, протекающими на фоне длительной и стойкой декомпенсации, метаболического дисбаланса, нарушения иммунитета и деформации стопы [110–113]. Частота регистрации МС у больных СД с нарушением магистрального кровообращения, выявленного методом ультразвуковой доплерометрии, составила 73,6%, а у пациентов с нормальной проходимость сосудов – 53,5%

[108]. МС у больных СД развивается на фоне выраженных нарушений микрогемодинамики, а частота его регистрации возрастает с увеличением степени тяжести сенсорных расстройств в нижних конечностях [113].

Повышенное содержание сахара в крови при СД создает благоприятные условия для гиперколонизации организма больного микотической флорой. Этиологическим фактором в большинстве случаев (89,3%) является *T. rubrum* [109]. Другие авторы указывают на преобладание микстинфекции над моноинфекцией, что следует учитывать при выборе тактики лечения. Так, *T. rubrum* в виде моноинфекции верифицировался только в 38,0±5,8% случаев, а смешанное инфицирование с *C. Albicans* – в 51,0±6,0% и с *Aspergillus* – в 11,3±3,7% [114]. Имеются указания, что в половине случаев *T. rubrum* образует ассоциации с *Candida spp.* и *Penicillium spp.* [113].

Группой риска в возникновении МС являются больные с сосудистыми нарушениями в области нижних конечностей – хронической венозной недостаточностью (ХВН), облитерирующим эндартериитом, синдромом Рейно и т. д. [115–119]. Клинические проявления МС у больных с сосудистой патологией обнаружены в 75,6±3,9% случаев [114]. Использование осциллографии и реовазографии при МС позволило выявить сосудистые нарушения у 90–95% больных. При этом 2/3 пациентов имели функциональные нарушения, остальные – стойкие спастические состояния, облитерирующий эндартериит, синдром Рейно, ХВН вплоть до развития варикозного симптомокомплекса [116, 119, 120]. С другой стороны, при ХВН нижних конечностей МС диагностировался у 38% больных, а при хронических облитерирующих заболеваниях артерий – у 16% [115]. Грибы при ХВН выявлены у 2/3 (60,9%) больных [118].

Интересные данные получены при сравнении микроциркуляции ногтевого ложа пальцев стопы с

использованием компьютерного капилляроскопа у пациентов с МС и здоровых добровольцев. Выявлена эндотелиальная дисфункция на фоне воспалительного процесса. При МС увеличивались степень извитости капилляров (2,0±0,9 против 1,1±0,8) и размер периваскулярной зоны (111,2±18,4 мкм против 99,4±14,4 мкм), отмечено снижение скорости кровотока [121].

Сведения о влиянии нарушений функций вегетативной нервной системы у больных МС представлены рядом авторов [122, 123], и нередко данные нарушения являются ключевыми звеньями патогенеза. Изменения функционального состояния периферической вегетативной нервной системы характеризуются снижением амплитуды кожного симпатического потенциала в 1,4 раза и удлинением его латентного периода в 2,9 раза. Это способствует формированию трофических и метаболических расстройств в очагах поражения у больных с данной патологией [11]. Существенно, что наиболее выраженные изменения ($p<0,05$) отмечаются у больных со сквамозно-гиперкератотической формой МС. С другой стороны, выраженный гипергидроз в области стоп предрасполагает к возникновению экссудативных форм заболевания [124].

МС уверенно лидируют в структуре дерматологической патологии стоп [7, 125, 126]. В то же время МС нередко регистрируются у больных с различными дерматозами. У больных псориазом МС выявляется в 46,5% случаев [127]. При этом МС с онихомикозом диагностирован у 18,9% больных, а миконотительство – у 13,4%. Аналогичные данные приводят зарубежные авторы – 13% [128]. При псориазических поражениях ногтей онихомикозы наблюдались в 63,3% случаев [129]. У больных с кератозами (45% наследственной и 55% приобретенной этиологии) онихомикозы верифицированы в 54,4% случаев [130]. Частота возникновения онихомикоза у па-

циентов с аутоиммунными кожными заболеваниями в 1,5 раза выше, чем у пациентов без подобных состояний [131]. Сочетания мелкоточечного кератолита с МС наблюдалось в 63,3% случаев [57], при этом преобладала дисгидротическая форма заболевания, часто возникала экзematизация, а клиническая картина МС вуалировалась проявлениями мелкоточечного кератолита.

В последние два десятилетия проведены многочисленные исследования, подтверждающие связь между микозами кожи и заболеваниями аллергического генеза. Доказана роль грибов в патогенезе атопического дерматита, бронхиальной астмы, крапивницы, аллергического ринита и конъюнктивита, микробной экземы и др. заболеваний [7, 132–137]. Способность компонентов *Trichophyton* связываться с IgE-антителами выявлена несколькими методами – радиоаллергосорбентным, твердофазным иммуноферментным анализом, вестерн-блоттингом, методом радиоиммунопреципитации [138]. Отмечена высокая частота регистрации повышенного уровня IgE-антител (31%) и увеличения чувствительности к *Trichophyton* (16,5%) у специалистов, занимающихся педикюром, контактирующих с кожей и вдыхающих грибковый аллерген [139]. Специфическая терапия в случае развития гиперэргической реакции замедленного типа к *Trichophyton* должна быть пролонгированной с использованием антимикотиков, не влияющих на активность стероидов (тербинафин и флуконазол) [133]. Сухость кожи при атопическом дерматите является причиной частых микротравм и инфицирования [98]. Микогенная сенсibilизация к *C. albicans* выявлена у больных псориазом в 77,9% случаев, она коррелировала с тяжестью процесса и преобладала при экссудативной форме заболевания [127].

У ветеранов подразделений особого риска, имеющих МС и

подвергшихся ионизирующему излучению, спектр соматической патологии с учетом иммуносупрессии достаточно широк. Преобладали хронические заболевания опорно-двигательного аппарата – 69% (остеохондроз различных отделов позвоночника – 63%, артрозы различных суставов – 21%), сосудистые заболевания нижних конечностей – 71% (облитерирующий атеросклероз – 12%, варикозная болезнь – 67%). Патология ЖКТ встречалась у 55% больных (хронический гастродуоденит – 39%, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 9%, панкреатит – 26%) [59].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению ПМК у больных, получающих системные глюкокортикостероиды (СГКС) [140–143]. В настоящее время контингент таких пациентов значительно увеличился. СГКС применяют при шоковых состояниях, лечении ревматических заболеваний, бронхиальной астмы, аллергодерматозов, саркоидоза, заболеваний крови, при трансплантации органов и многих других патологиях. Многие авторы относят применение СГКС к факторам риска развития ПМК [7, 144–146].

МС на фоне приема СГКС отличаются несвойственным спектром возбудителей и атипичными клиническими проявлениями [147]. Лидирует *T. rubrum* (92,1%), редки – *Candida spp.* (7,4%), и *Tr. m. var. interdigitale* (2,1%). У 1/3 пациентов МС сочетается с кандидозом слизистых оболочек ЖКТ и гениталий. В 96,4% случаев возбудителем является *C. albicans*, в 3,6% – *C. tropicalis*.

Клиническая эффективность лечения онихомикоза стоп не превышает 67%, при этом этиологическое излечение отмечено у 46%, полное – у 33% пациентов; при онихомикозе кистей – у 83%, 71% и 67% соответственно. Рецидив онихомикоза стоп в течение 12 мес. возникает у 47%, онихомикоза кистей – у 25% больных.

МС нередко осложняются вторичной пиодермией. Выявлена связь между дерматофитами и пиогенными бактериями. Синергизм пиококков и грибов, с одной стороны, способствует глубокому проникновению дерматофитов в кожу. А персистенция МС, с другой, повышает возможность инфицирования кожи бактериями за счет нарушения трофики и целостности кожи при наличии трещин, эрозий. Клинические проявления интертригинозной формы МС являются результатом взаимодействия дерматофитов и бактериальной флоры, а соотношение дерматофиты/бактерии меняется в пользу последних, что усиливает воспалительную реакцию в очаге [93, 148]. Присоединение вторичной пиодермии при дисгидротически-экссудативных формах МС наблюдается у 25–30% больных. В этих случаях микозы протекают торпидно и труднее поддаются терапии [92, 149, 150]. В республике Татарстан МС, осложненные вторичной пиодермией, регистрируются в 14,8% случаев и являются серьезной дерматологической проблемой [12].

МС являются актуальной проблемой при рождистом воспалении нижних конечностей [151–153]. Встречаемость МС с онихомикозом у данного контингента больных достигает 72–91% [154]. На роль МС в патогенезе рождистого воспаления имеются две точки зрения. Одни авторы не считают МС фактором риска рождистого воспаления [155], другие определяют его как весьма значимый [156, 157]. Основным возбудителем МС у больных с рецидивирующим рождистым воспалением нижних конечностей является *T. rubrum* (96%). В 44% случаев он ассоциируется с *C. albicans*. Важную роль в патогенезе заболевания играет дефицит цинка, содержание которого у больных МС с рецидивами рождистого воспаления в 2 раза ниже, чем без них. С увеличением частоты рецидивирования рождистого воспаления содержание цинка в

сыворотке крови у больных МС неуклонно снижается [157].

МС кандидозной этиологии по сравнению со здоровыми людьми чаще регистрируются у больных гипотиреозом и гипертиреозом [158]. Назначение антибиотиков, гормонов, цитостатиков, химиотерапевтических и других препаратов при ряде заболеваний также способствует персистенции микотической флоры, обуславливая хронизацию МС и неудачи в лечении [5]. У пациентов, получающих иммунодепрессанты, онихомикоз выявлялся в 24% случаев [131]. В Исландии выявлено, что больные с онкологической патологией чаще страдают онихомикозом, чем здоровые люди [101].

Важную роль в инфицировании МС и возникновении рецидивов заболевания играет иммунная недостаточность [159]. Недаром МС и онихомикозы являются дерматологическими маркерами ВИЧ/СПИДА [160–164].

По данным Л.Э. Ибрагимовой, половина ВИЧ-инфицированных юношей призывного возраста в Ульяновской области имели МС в сочетании с онихомикозом [165]. При этом происходит отягощение как соматического заболевания, так и МС.

Заключение

Обзор многочисленных публикаций отечественной и зарубежной литературы по эпидемиологии МС свидетельствует об актуальности данной проблемы в междисциплинарном масштабе. Организация помощи этому контингенту больных должна строиться с учетом всех перечисленных факторов, которых, в действительности, значительно больше. Существенное значение имеет проведение научно-практических конференций, симпозиумов, конгрессов, семинаров, круглых столов с участием смежных специалистов под эгидой дерматологов, микологов, микробиологов.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 8/2014
www.rmj.ru

Сифилис на современном этапе: этиология, патогенез, эпидемиология, пути инфицирования и основные клинические проявления



Баев А.И.

НИКВИ МЗ и Соц.Развития РК, г. Алматы

Сифилис – инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*), передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Заболевание может протекать как в манифестной, так и в скрытой формах.

В силу особенностей течения и многообразия клинических проявлений сифилис является актуальной проблемой современного здравоохранения, несмотря на существенные достижения в борьбе с этим заболеванием. Сифилитическая инфекция включена в перечень социально-значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих.

Сифилис делится на приобретенный и врожденный. Приобретенный сифилис подразделяется на ранний и поздний. Ранний сифилис делится на первичный, вторичный и ранний скрытый. По классификации Центра по контролю и предотвращению заболеваний (Centre for Diseases Control, CDC): ранний скрытый – если заражение произошло менее чем за год до обнаружения [1], по классификации ВОЗ – если заражение произошло менее чем за 2 года до обнаружения [2]. Поздний сифи-

лис делится на поздний скрытый (по классификации CDC, приобретенный более 1 года назад; по классификации ВОЗ, приобретенный более 2 лет назад), третичный, включая гуммозный, кардиоваскулярный и нейросифилис.

Врожденный сифилис подразделяется на ранний (первые 2 года жизни) и поздний (проявляется в более позднем возрасте), сопровождающийся признаками врожденного сифилиса.

Сифилис характеризуется длительным течением, системностью поражений, способностью приводить к необратимым поражениям внутренних органов и нервной системы, инвалидности и летальным исходам.

В последние годы изменилось клиническое течение сифилиса: преобладают скрытые, латентные формы заболевания. По данным специалистов, более чем в половине случаев сифилис сочетается с другими инфекциями, такими как

гонорея, трихомониаз, хламидиоз. Особое внимание следует уделить вирусным инфекциям частично или преимущественно передаваемым половым путем (ИППП): герпесу, папилломовирусной инфекции, гепатитам – В и С, ВИЧ-инфекции, а также туберкулезу, зачастую также протекающими одновременно с сифилисом, осложняя диагностику и лечение последнего.

Эпидемиология

По данным официальной государственной статистической отчетности, эпидемиологическая ситуация по сифилису в целом по Казахстану характеризуется постепенным снижением заболеваемости. Уровень заболеваемости сифилисом в 2013 году в РК составил 38,5 на 100 тыс. населения, превышая аналогичный общереспубликанский показатель 1991 года, в среднем, более чем в 17 раз. Пик заболеваемости сифилисом

приходился на 1997 г. и составил 258,5 на 100 тыс. населения; средний уровень заболеваемости составил 95,9 на 100 тыс. населения за последние 22 года [3].

Заболеваемость врожденным сифилисом на протяжении указанного промежутка времени также характеризовалась периодами подъема и спада. Первый резкий подъем заболеваемости врожденным сифилисом отмечался с 1991 года по 1999 г. (до 335 случаев в 1999 году – пик заболеваемости), второй существенно ($p < 0,05$) менее выраженный – с 2001 года по 2009 год (до 30 случаев в 2009 году). Однако, начиная с 2011 года, вновь отмечается тенденция к росту заболеваемости врожденным сифилисом. Основной причиной роста заболеваемости врожденным сифилисом являются отсутствие должного дородового наблюдения и позднего обращения. В 90-х годах это было в основном ассоциировано с реорганизацией женских консультаций в РК, в результате чего была резко снижена до 50–60% водосерманизация беременных. В последние годы действие этих причин по-прежнему сохраняется.

С начала 90-х годов до 2000 г. в РК отмечался рост заболеваемости сифилисом среди детей. Однако за последние 9 лет показатели заболеваемости детским сифилисом в стране снизились с 86 (2,3 на 100 тыс. детского населения) в 2004 году – до 22 (0,5 на 100 тыс. детского населения) случаев в 2012 году. Инфицирование сифилисом детей 0–14 лет происходило в основном бытовым путем, трансплацентарный и половой пути передачи инфекции, встречались крайне редко.

Общеизвестно, что рост общей заболеваемости сифилисом происходит за счет увеличения заболеваемости манифестных форм раннего сифилиса и, наоборот, в межэпидемический период возрастает удельный вес скрытого сифилиса в структуре сифилитической патологии.

Так, пик общей заболеваемости в стране (258,5 на 100 тыс. населения), имевший место в 1997 году, совпадал с пиком заболеваемости манифестных форм сифилиса (267,6 на 100 тыс. населения). И, наоборот, с 2003 года отмечается рост заболеваемости скрытого раннего (54,7 на 100 тыс. населения), позднего (0,07 на 100 тыс. населения) сифилиса.

Однако заболеваемость сифилисом в Казахстане значительно превышает аналогичный показатель стран Евросоюза и США – 3,5 и 3,3 на 100 тысяч населения, соответственно [4, 5].

Этиология

Возбудитель сифилиса – бледная трепонема (*Treponema pallidum*) была открыта в 1905 году учеными Schaudinn и Hoffman и является микроорганизмом прокориотной природы.

Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetaeaceae*, роду *Treponema*, виду *Treponema pallidum* (син.: *Spirochaeta pallidum*). *Treponema pallidum* имеет спиралеобразную форму длиной от 4 до 14 мкм и в поперечнике 0,25 мкм, число оборотов спирали 8–12, количество завитков может меняться в ту или иную сторону во время движения. *Treponema pallidum* – грамотрицательный анаэроб или микроаэрофил, каталазо-, уреазо-, оксидазо-отрицательный. Свое название «бледная» трепонема получила из-за слабой способности воспринимать все анилиновые красители.

Бледная трепонема легко разрушается под влиянием внешних факторов: высыхание, прогревание при 55°C в течение 15 мин., воздействие 50–56° этилового спирта. Низкая температура способствует выживанию бледной трепонемы: так, отмечена ее патогенность после года содержания при температуре минус 78°C. Бледной трепонеме свойственны четыре характерных движения: вращательное вокруг продольной оси, поступатель-

ное, сгибательно-разгибательное (маятникообразное) и контрактильное (волнообразное, сократительное), что наряду с числом и формой завитков является ее дифференциальным (от других трепонем) признаком. Размножается преимущественно поперечным делением на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает затем во взрослую особь. Деление трепонем происходит каждые 30–33 часа, рост занимает в среднем 1–1,5 часа. Может распространяться гематогенным и нейrogenным путем, однако наиболее интенсивное деление микроорганизма отмечено в лимфатической системе, где содержание кислорода не превышает 0,1%, тогда как в венозной и артериальной крови оно значительно выше (от 8–12% до 20%).

Бледная трепонема имеет наружную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму, рибосомы, мезосомы, ядерную вакуоль, фибриллярный аппарат. Микроорганизм также может существовать в виде цист и L-форм. Циста является формой выживания бледной трепонемы в неблагоприятных условиях среды и рассматривается как стадия покоя *T. pallidum*; обладает антигенной активностью. L-форма является способом выживания бледной трепонемы, обладает слабой антигенной активностью.

Условия и пути инфицирования

Бледная трепонема попадает в организм человека через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Входные ворота могут быть столь незначительными, что остаются незамеченными.

Считается, что сифилисом болеют только люди, однако известен опыт создания экспериментальной модели сифилиса на обезьянах и кроликах. Источником заражения здорового человека является больной, степень заразительности зависит от длительности течения сифили-

тической инфекции. Наиболее эпидемиологически опасными являются больные со свежими формами сифилиса. Механизм передачи – прямой контакт. Основной формой прямого контакта при сифилитической инфекции является половой. Условиями инфицирования являются достаточное количество вирулентных штаммов бледных трепонем в организме больного, повреждение кожи и слизистой оболочки.

В настоящее время различают половой, бытовой, гематрансфузионный, транспланцетарный, профессиональный пути заражения. Не исключается заражение плода от больной матери при прохождении через родовые пути. Доказана заразительность слюны, спермы и женского молока, даже в случаях отсутствия клинических проявлений сифилиса.

- Половой – наиболее частый и типичный путь инфицирования.
- Транспланцетарный – передача инфекции от больной матери плоду через плаценту, ведущая к развитию врожденного сифилиса. Инфекция передается плоду от нелеченной матери, которая была инфицирована в ранние сроки беременности. При инфицировании в более поздние сроки ребенок может родиться без проявлений сифилиса и заболевает в первые месяцы жизни.
- Трансфузионный – при переливании крови от донора, больного сифилисом в любой стадии, включая инкубационный период.
- Бытовой (является редкостью) – при тесном бытовом контакте с больным, имеющим заразные проявления сифилиса.
- Профессиональный – заражение сифилисом персонала лабораторий, работающего с зараженными экспериментальными жи-

вотными, а также акушеров-гинекологов, хирургов, стоматологов, патологоанатомов при выполнении профессиональных обязанностей с нарушением санитарно-гигиенических норм.

Сифилис распространен во всех частях земного шара, но чаще болеют люди сексуально активного возраста (16–35 лет), практикующих беспорядочные половые связи с многочисленными половыми партнерами [2, 6, 7, 8].

В результате перенесенной инфекции специфический иммунитет не развивается, поэтому возможно неоднократное повторное инфицирование.

Патогенез

Несмотря на то что сифилитическая инфекция известна с незапамятных времен, патогенез ее до настоящего времени недостаточно изучен.

Основными путями распространения бледной трепонемы в организме являются лимфатическая и кровеносная системы. Патогистологические исследования показали, что в первые дни после заражения бледные трепонемы заполняют лимфатические щели и периваскулярные лимфатические пространства. Лишь после этого они обнаруживаются в просветах мелких кровеносных сосудов и их стенках. Объяснение такого тропизма бледной трепонемы, являющейся факультативным анаэробом, видят в значительно меньшем содержании кислорода в лимфе по сравнению с артериальной и венозной кровью.

Наряду с продвижением по лимфатической системе трепонемы разносятся с током крови по всем органам и тканям. Подтверждением этого служат известные случаи заражения реципиентов кровью доноров, находящихся в инкубационном периоде болезни.

Для сифилиса характерен так называемый незавершенный

фагоцитоз: благодаря особенностям структурно-функциональной организации патогенные бактерии, проникая в различные клетки-эукариоты (лимфоциты, фибробласты, мягкотные периферические нервные волокна и другие), формируют иммунопротективные ниши и соответственно, не подвергаются действию Т-эффекторов, фагоцитирующих клеток, антител, антибиотиков.

Клиническая картина Инкубационный период

Инкубационный период начинается с внедрения через поврежденную кожу или слизистую оболочку возбудителя сифилиса и заканчивается появлением первичного аффекта. При симптоматическом сифилисе, в среднем 10–90 дней до появления шанкра (первичный сифилис). Вторичный сифилис развивается через 3–6 недель после появления шанкра.

Сокращение инкубационного периода наблюдается при реинфекции и массивном инфицировании (внедрение возбудителя сифилиса в организм из нескольких ворот – биполярный шанкр). Удлинение инкубационного периода наблюдается в результате применения небольших доз трепонемоцидных антибиотиков по поводу интеркуррентных заболеваний.

Первичный сифилис

Первичный сифилис длится, в среднем, 6–7 недель и характеризуется появлением язвы (шанкра), обычно с региональной лимфаденопатией. Язва единичная, безболезненная и плотная с чистым основанием, выделяющая прозрачную сыворотку, расположена в аногенитальной области. Иногда язвенный процесс проявляется атипично: язвы могут быть множественными, язва может быть болезненной, гнойной, деструктивной, располагаться экстрагенитально. Любая аногенитальная язва считается сифилитической, если не доказано ее другое происхождение.

Вторичный период сифилиса

Вторичный период сифилиса наступает, в среднем, через 9–10 недель от момента заражения или через 6–7 недель после появления твердого шанкра. Для этого периода сифилиса характерно мультисистемное поражение, обусловленное бактериемией, которое может рецидивировать и на втором году после заражения. Генерализованная, не сопровождающаяся зудом, полиморфная (розеолезные, папулезные, пустулезные элементы) сыпь, часто поражающая ладони и подошвы, широкие кондиломы, очаги на слизистых, генерализованная лимфаденопатия. Реже встречается гнездная алопеция, передний увеит (сифилис глаз, который может быть причиной склерита, ирита, ретинита, папиллита, неврита зрительного нерва), менингит, паралич черепно-мозговых нервов, гепатит, спленомегалия, периостит и гломерулонефрит. В некоторых клинических классификациях вторичный сифилис кожи и слизистых делится на вторичный свежий – первое появление сыпи и вторичный рецидивный – повторное (многократное) появление сыпи.

Скрытый сифилис

Как указывалось выше, скрытый сифилис делится на ранний и поздний скрытый. Больных ранним скрытым сифилисом в эпидемическом отношении следует считать опасными, так как у них могут возникнуть заразные проявления раннего сифилиса. Диагноз устанавливается на основании результатов исследования сыворотки крови с помощью серологических методов (нетрепонемные и трепонемные тесты) и анамнестических данных.

Третичный сифилис

Третичный сифилис развивается непосредственно за сифилисом вторичным, но в большинстве случаев между вторичным и третичным периодами наблюдается скрытый период. Возможно развитие симптомов третичного

сифилиса спустя многие годы после заражения при бессимптомном течении инфекции. Проявляется высыпаниями на коже/слизистых оболочках (бугорковый и гуммозный сифилиды, третичная розеола Фурнье), поражениями внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

Сифилис внутренних органов (висцеральный)

По срокам от момента заражения условно разделяют на ранние (до 2 лет с момента заражения) и поздние (свыше 2 лет) формы.

При ранних формах чаще всего развиваются только функциональные расстройства пораженных органов, а при поздних формах наблюдаются деструктивные изменения внутренних органов.

Кардиоваскулярный сифилис: сифилитический аортит, сифилитическая недостаточность аортальных клапанов, сифилитическая аневризма аорты, сифилитический миокардит, стеноз устьев коронарных артерий, гуммозные эндо- и перикардит, реже – поздние гепатиты (ограниченный хронический эпителиальный, хронический интерстициальный гуммозный, милиарный гуммозный гепатит и др.) [9].

Сифилис опорно-двигательного аппарата

Сифилис опорно-двигательного аппарата характеризуется табетической артропатией и гуммозными поражениями костей (специфические остеоартриты) и суставов (специфические синовиты). Наиболее ранний симптом поражения опорно-двигательного аппарата – ночные боли в длинных трубчатых костях конечностей.

Нейросифилис

Различают асимптомный и манифестный нейросифилис. По срокам от момента заражения нейросифилис условно разделяют на ранний (до 5 лет с момента заражения) и поздний (свыше 5 лет). Однако такое деление полностью не определяет всех сто-

рон поражения нервной системы, так как клинические проявления нейросифилиса представляют собой единую динамическую систему с комбинацией симптомов ранних и поздних форм.

Асимптомный характеризуется отсутствием клинических проявлений. Диагноз основывается на данных ликворологического обследования.

С симптомами: любые неврологические или психические нарушения. Чаще всего из ранних форм нейросифилиса встречается менингovasкулярный сифилис – сифилитические менингит, увеит (хориоретинит, ирит), васкулярный нейросифилис (инсульт), менингомиелит. К поздним формам нейросифилиса относят прогрессивный паралич, спинную сухотку, табопаралич, атрофию зрительных нервов и гуммозный нейросифилис с преобладанием симптомов поражения паренхимы мозга.

Врожденный сифилис

Развивается вследствие инфицирования плода во время беременности. Источником заражения плода является больная сифилисом мать. Различают: ранний (первые 2 года жизни) и поздний (проявляется в более позднем возрасте) врожденный сифилис.

Ранний врожденный сифилис с симптомами: характеризуется 3 группами симптомов:

Патогномоничные для врожденного и не встречающиеся при приобретенном сифилисе – сифилитическая пузырчатка, диффузная инфильтрация кожи Гош-зингера, специфический ринит (сухая катаральная и язвенная стадии) и остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера (I, II, III степени, выявляется при рентгенологическом исследовании).

Типичные проявления сифилиса, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе – папулезная сыпь на конечностях, ягодицах, лице, иногда по

всему телу; в местах мацерации эрозивные папулы и широкие кондиломы; розеолезная сыпь; алопеция; поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов в виде специфического гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндо- и перикардита; поражения центральной нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалита.

Общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях – «старческий вид» новорожденного (кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета); новорожденный малой длины и массы тела с явлениями гипотрофии, вплоть до кахексии; ги-

похромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия. Плацента при сифилитической инфекции увеличена, гипертрофирована.

Поздний врожденный сифилис с симптомами

Достоверные признаки – триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, зубы Гетчинсона).

Вероятные признаки – саблевидные голени, хориоретиниты, деформации носа, лучистые рубцы вокруг рта, ягодицеобразный череп, деформации зубов, сифилитические гониты, поражение нервной системы в виде гемипарезов и гемиплегий, расстройств речи, слабоумия, церебрального

детского паралича и джексоновской эпилепсии.

Дистрофии – утолщение грудинного конца ключицы, дистрофии костей черепа в виде олимпийского лба, высокое «готическое» или «стрельчатое» небо, отсутствие мечевидного отростка грудины, инфантильный мизинец, широко расставленные верхние резцы, бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти. Кроме того, характерны специфические поражения на коже, слизистых оболочек, поражения органов и систем, особенно костной (периостит, остеопериостит, гуммозный остеомиелит, остеосклероз), печени и селезенки, сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной.

Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47(RR1): 1–116.
2. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections Management Guidelines 1999. Geneva: WHO, 1999 [http://www.who.int/HIV_AIDS].
3. А.Е. Ешимов и соавт. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости ИППП на территории Республики Казахстан // Вопросы дерматологии и венерологии. – №3–4, 2013. С. 4–13.
4. Trends in Reportable Sexually Transmitted Diseases in the United States, 2006. <http://www.cdc.gov/std/stats/trends2006.htm>.
5. Amato-Gauci A., Ammon A. Annual Epidemiological on communicable diseases in Europe. Report on the status of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries. European centre for disease prevention and control. June 2007. http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2007.pdf/.
6. HIV AIDS. Европейское руководство по ведению больных по ЗППП. 2001. Журнал 12, №3. 111 с.
7. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем и урогенитальными инфекциями. 2011. с. 109.
8. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports December 17, 2010. Vol. 59. No. RR-12, p. 114.
9. Idsoe O., Guthe T., Willcox R.R. Penicillin in the treatment of syphilis. The experience of three decades. Bull WHO 1972; 47:1–68.

Ассоциация *Helicobacter pylori* с атопическим дерматитом и угревой болезнью: клиническое значение и оптимальные схемы терапии



Супрун Э.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) является одной из самых распространенных хронических бактериальных инфекций человека. Проводимые во многих странах исследования показали, что около 60% населения земного шара инфицированы HP.

История активного изучения HP начинается с 1983 г., когда Б. Маршалл и Р. Уоррен в опытах на себе доказали патогенность данного бактериального агента. В настоящий момент доказана роль HP в развитии гастрита, дуоденита, эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, в последние годы изучается роль HP в развитии MALT-лимфомы и рака желудка. В 1994 г. в Нью-Йорке хеликобактер был определен как канцероген первого класса, а в 2005 г. за вклад в развитие этой темы австралийцы получили Нобелевскую премию.

Helicobacter pylori – микроорганизм, который сосуществует с человеком уже на протяжении многих тысячелетий. *H. pylori* – представитель группы бактерий, адаптировавшихся к жизни в слизистой оболочке пищеварительного канала позвоночных. Вероятно, желудочный хеликобактер эволюционировал из кишечных бактерий, когда у позвоночных появился желудок, а HP стал специфичным видом для человека. Источником хеликобактерной инфекции является человек – больной или бактерионоситель. Для HP характерны орально-оральный или фекально-оральный пути передачи.

H. pylori является грамотрицательной палочкой спиралевидной формы диаметром 0,5–1,0 мкм

и длиной 2,5–5,0 мкм с 4–6 жгутиками. Средой обитания хеликобактерий являются глубокие слои слизи желудка. Большинство микроорганизмов HP свободно обитают в слизи желудка, но около 10% адгезированы к цилиндрическому эпителию антрального отдела желудка или метаплазированному эпителию двенадцатиперстной кишки. Адгезия HP способствует реализации патогенного действия хеликобактерий, уменьшает вероятность элиминации из организма, и, следовательно, способствует персистенции хеликобактерной инфекции. В редких случаях HP может проникать между эпителиоцитами в глубь слизистой оболочки. Некоторые микроорганизмы способны к внутрикле-

точной инвазии в эпителиоциты, что делает их недоступными для защитных сил организма и может объяснять отдельные случаи неэффективности эрадикационной терапии.

Последние два десятилетия отмечены значительным прогрессом в понимании роли инфицирования человека HP. При множестве факторов, способных изменять состояние гастродуоденальной зоны, доказано: именно эта бактерия является первичным инициатором ряда заболеваний пищеварительной системы. Клинически у большинства носителей HP инфекция протекает бессимптомно, но у ряда пациентов развиваются заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, к которым относятся хронический гастрит,

язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Инфекция *HP* вызывает хронический воспалительный процесс в желудке, при этом обладает не только местными, но и некоторыми системными эффектами, может оказывать опосредованное влияние на различные органы и системы. Результаты многочисленных исследований дают основание предполагать возможную патогенетическую роль инфекции *H. pylori* в развитии и течении заболеваний, не относящихся к пищеварительной системе.

Имеются доказательства роли *HP* в патогенезе железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, задержке физического развития у детей, очаговой алопеции. Установлена ассоциация возбудителя с такими патологиями, как бронхиальная астма, глаукома, бесплодие, отсутствие аппетита при старении, болезнь Паркинсона и др. Предполагается, что данный микроорганизм имеет отношение к развитию таких соматических патологических состояний, как сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, синдром Рейно), аутоиммунные болезни и синдромы (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена).

В настоящее время хеликобактер рассматривается не только как триггер гастроэнтеропатий, но и как фактор, обуславливающий кожные заболевания. В этом случае особое значение уделяют следующим факторам. Связь кожи и пищеварительной системы обеспечивается высокой степенью разветвленности кровеносной системы, соединяющей между собой органы, ответственные за элиминацию из организма шлаков и токсинов. В желудке достаточно интенсивно происходят процессы накопления пищи, ее первоначального переваривания и частичного всасывания веществ, поступающих в него. Так как под воздействием хеликобактера в желудке развивается патологиче-

ская воспалительная реакция, то в системе кровообращения увеличивается масса циркулирующих иммунных комплексов и сенсибилизация организма к тем аллергенам, которые в нем накапливаются. Происходит «встреча» острого (собственно стресс) и хронического (хеликобактер) триггеров, которая обуславливает возникновение клинической картины дерматоза.

Также обсуждается возможность в формировании аутоантител в результате персистирования *HP*. На основании многочисленных исследований, проведенных для выявления участия *HP* в патогенезе аутоиммунных процессов, выяснилось, что данный возбудитель может вызывать антигенную мимикрию, и тем самым, может predispose к образованию патогенетически значимых аутоантител. Кроме того, *HP* может участвовать в патогенезе аутоиммунных процессов, активируя тучные клетки иммунными и неиммунными механизмами. Реализация неиммунных механизмов может осуществляться путем повышения проницаемости слизистой желудка, неспецифической гиперреактивности сосудов и тучных клеток. Также известно, что при длительном существовании *H. pylori* приводит к дисбалансу между Th1 и Th2 лимфоцитами со сдвигом в сторону Th2, в результате чего повышается синтез IgE.

По результатам многочисленных исследований можно сделать вывод о том, что одновременное наличие у пациента заболевания кожи, инфекции *HP* и иммунных нарушений свидетельствует о патогенетической связи между бактериальной инфекцией и кожными изменениями при различных дерматозах. Ассоциация *HP* с различными хроническими дерматозами является одной из наиболее часто встречающихся в дерматологической практике. В настоящее время имеется достаточное количество информационных источников, свидетельствующих об улучшении течения или излечении различных дерматозов после

эрадикации *HP*. В данной статье мы остановимся на некоторых вопросах обсуждения, имеющих литературных данных об ассоциации *H. pylori* с atopическим дерматитом и угревой болезнью, а также на вопросах значимости антихеликобактерной терапии при лечении этих заболеваний.

Атопический дерматит (АД, син.: синдром atopической экземы/дерматита – САЭД), atopическая экзема, детская экзема, конституциональная экзема, нейродермит, пруриго Бенье) – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. АД часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями.

Сопутствующая патология органов ЖКТ (гастрит поверхностный или эрозивный, ассоциированные с *H. pylori*, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, кандидозы слизистой оболочки ротовой полости и кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, ферментопатия, дисбактериоз кишечника и др.) в той или иной степени определяется у 70–90% больных АД. Кроме того, обострение хронических заболеваний органов ЖКТ провоцирует обострение АД, а при коррекции нарушений существенно снижается объем поддерживающей терапии.

В исследованиях Г.Д. Фадеенко (2006) доказана роль *H. pylori* в качестве пускового фактора при развитии АД как у детей, так и у взрослых. Данное заболевание обусловлено образованием высокого



уровня IgE при сенсibilизации организма некоторыми экзогенными аллергенами. При взаимодействии аллергена с IgE происходит активация тучных клеток с высвобождением медиаторов аллергии (триптазы, гистамина, фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты), что приводит к повышению сосудистой проницаемости, отеку, гиперсекреции слизистых желез, стимуляции миграции эозинофилов и Th2 клеток в кожу и слизистые оболочки. В исследованиях многих авторов доказана непосредственная взаимосвязь между антителами к *H. pylori* и atopическим дерматитом. Так, G. Corrado et al. (2000) продемонстрировал данную взаимосвязь у 30 детей, страдающих atopическим дерматитом. При изучении Gal-ladari et al. 20 пациентов с atopическим дерматитом выяснили, что распространенность хеликобактерной инфекции среди них была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Murasami et al. (1996) описали случай atopического дерматита у 14-летней девочки, у которой после эрадикации хеликобактерной инфекции atopический дерматит был успешно устранен без какого-либо дополнительного лечения данного заболевания. В последующем доказана прямая корреляция между степенью инфицированности *H. pylori* и тяжестью дерматита. Так, при высокой степени обсемененности *H. pylori* рецидивирующее течение atopического дерматита становится непрерывным, при отсутствии бактерий тяжесть дерматита минимальна, и больные с непрерывным течением заболевания не обнаруживаются.

Угревая болезнь (синоним – вульгарные угри, акне) относится к особой группе кожных заболеваний – психосоматическим дерматозам. Акне (асне от греч. ἀκμή – разрыв кожи) – полиморфное мультифакториальное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. Применя-

емый термин «угревая болезнь» (УБ) подчеркивает хроническое, часто рецидивирующее течение дерматоза, сложность его этиопатогенеза и необходимость комплексного подхода к терапии заболевания. Фоном для развития акне является себорея – особое состояние, связанное с гиперпродукцией кожного сала и изменением его состава и степени жирности кожи.

В исследованиях многих зарубежных авторов доказана роль хеликобактерной инфекции в патогенезе розовых угрей. Так, розовые угри – хроническое кожное заболевание, часто ассоциирующееся с гастроинтестинальными симптомами и гастритом В – рассцениваются как внежелудочное проявление хеликобактерного гастрита. При этом выявляют CagA+ штаммы бактерий. О роли *HP* в патогенезе заболевания можно судить по улучшению состояния кожи после применения специфической антихеликобактерной терапии. Так, при проведении исследований A. Szlachcic et al. (2002) были обследованы 60 пациентов с диагнозом розацеа. У 53 из них (88,3%) была обнаружена хеликобактерная инфекция, а санация очагов от *H. pylori* привела к исчезновению угрей у 51 из 52 леченых пациентов. На сегодняшний день терапия, направленная на подавление *H. pylori*, считается возможным рутинным лечением больных с розовыми угрями при отсутствии эффекта от общепринятой стандартной терапии. Считается, что после санации *H. pylori*, обычно через 2–4 недели, исчезают угревые высыпания и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта.

Врач-дерматолог, обнаружив у своего пациента признаки АД и УБ, должен отработать конкретный алгоритм действий – в плане диагностики хеликобактерной ассоциации при указанных состояниях всегда должно проводиться обследование органов ЖКТ (в том числе дыхательный тест на *Helicobacter*) и назначаться кон-

сультация гастроэнтеролога. При обнаружении хеликобактера рекомендуется проведение эрадикационной терапии, направленной на уничтожение патогена (от лат. *eradication* – искоренение, истребление). При этом у пациента старше 40 лет в действие вступает принцип *cancerprevention*, подразумевающий профилактику рака желудка. Назначение терапевтических рекомендаций находится в компетенции специалистов, что обуславливает целесообразность тесного взаимодействия дерматолога и гастроэнтеролога. Таким образом, роль врача-дерматолога сводится к деятельности специалиста широкого профиля, который способен не только на выполнение специфических манипуляций с кожными покровами, но также на проведение качественного первичного квалифицированного обследования пациента с целью оптимизации взаимодействия со специалистами смежных сфер. При этом стоит помнить, что хеликобактер запускает на уровне желудка топический аутоиммунный каскад, который способен автономно действовать до полугода даже при отсутствии самой хеликобактерной инфекции, тем самым поддерживая воспалительные явления как в верхних отделах ЖКТ, так и во всем организме. Таким образом, потребуются с одной стороны, длительный период лечения основной патологии в комбинации и, с другой стороны, обязательное воздействие на *HP*.

Эрадикация *H. pylori* является основой лечения ассоциированных с данной инфекцией заболеваний. Доказано, что эрадикация *HP* способствует заживлению 83% язв желудка и 96% язв двенадцатиперстной кишки. При этом частота рецидивирования заболеваний в течение года снижается соответственно с 49 до 9% и с 56 до 12% [19]. Применение антихеликобактерной терапии (АХТ) во многих странах Западной Европы, Северной Америки и Дальнего Востока способство-

вало значительному уменьшению случаев язвенной болезни, многократному снижению ее осложненных форм, в первую очередь – перфораций и кровотечений. На примере Японии за последние годы прослеживается тенденция неуклонного снижения смертности от рака желудка. Многоцентровые исследования, проведенные в Европе, Японии и США, показывают, что распространенность *HP* снизилась за десятилетие на 25%.

Рекомендации по тактике ведения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, используют в странах Европы около 20 лет. Первые рекомендации были разработаны в городе Маастрихт в 1996 г., в связи с чем, получили свое название – «Первый Маастрихтский консенсус». По мере получения новых данных о *H. pylori*, каждые пять лет, проводится пересмотр документа, регламентирующего тактику и стратегию ведения пациентов, страдающих хеликобактер-ассоциированными заболеваниями. По традиции, все согласительные совещания не зависимо от места их проведения стали носить название Маастрихтских консенсусов. Под эгидой EHSG были проведены конференции и выработаны рекомендации Маастрихт-II (2000 г.) и Маастрихт-III (2005 г.). Последний пересмотр рекомендаций прошел в 2010 г. в городе Флоренция (Маастрихт-IV). Эксперты еще раз подтвердили, что показания для АХТ, определенные в первых трех Маастрихтских соглашениях, актуальны до настоящего времени. В отличие от других микроорганизмов *H. pylori* *in vitro* чувствителен к большинству антимикробных препаратов. Так, *H. pylori* чувствителен к подавляющему большинству антибиотиков пенициллинового ряда и большинству цефалоспоринов (цефуроксиму, цефокситину, цефалексину), причем их минимальная подавляющая концентрация для 90% бактерий (МПК-90) не

превышает 0,5 мг/л. Макролиды и фторхинолоны *in vitro* также проявляют достаточно высокую активность в отношении *H. pylori*, их МПК-90 ниже 0,5 мг/л.

В настоящее время схемы лечения инфекции *HP* определены региональными рекомендациями, которые созданы на основе Маастрихтского Консенсуса-4 (2013 г.). Согласно этим рекомендациям, лечение *HP* (*H. pylori*-ассоциированных заболеваний) проводится по двухступенчатой схеме, в которой базисными препаратами являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) в сочетании с антибактериальными препаратами. В соответствии с рекомендациями ESPGHAN и NASPGHAN, оптимальными дозами препаратов, входящих в стандартные схемы, являются следующие: омепразол – 1 мг/кг до 20 мг 2 раза, амоксициллин 50 мг/кг до 1 г 2 раза, кларитромицин, джозамицин, рокситромицин 15 мг/кг до 500 мг 2 раза, метронидазол 20 мг/кг до 500 мг 2 раза, тетрациклин (с 12 лет) 50 мг/кг до 1 г 2 раза, трикалия дицитрат висмута (КСВ) 120 мг 3–4 раза.

Традиционным вариантом эрадикационной терапии первого выбора, при условии резистентности *H. pylori* к кларитромицину <15%, является протокол: ингибитор протонной помпы (ИПП) + амоксициллин + кларитромицин. Поскольку компоненты первой схемы были наиболее удачно сбалансированы по эффективности и минимальны по побочным действиям, она получила название «стандартной тройной терапии».

Применение ИПП (в частности, омепразола в стандартной дозе 20 мг 2 раза в день) с одной стороны, способствует подавлению кислотно-пептического фактора, с другой стороны, повышая внутрижелудочный pH, создает наиболее благоприятные условия для действия антибиотиков. ИПП, увеличивая число вегетативных форм бактерий, делает их более уязвимыми для

антибактериальных препаратов. Кроме того, активность многих антибактериальных препаратов повышается при сдвиге значений pH из кислой среды в щелочную, а уменьшение объема секрета повышает концентрацию антибактериальных препаратов в желудочном соке. ИПП не только угнетают *HP* в антральном отделе, но и стимулируют защитные механизмы макроорганизма, направленные против бактерии. Антитела к *H. pylori*, секретируемые на поверхность слизистой оболочки желудка, быстро деградируют под влиянием протеолитических ферментов желудочного сока. Сдвиг pH в щелочную сторону заметно снижает протеолитическую активность содержимого желудка и удлиняет период полужизни антител и их концентрацию. Таким образом, ИПП составляют важный элемент в многофакторных антихеликобактерных схемах, поскольку обеспечивают оптимальный уровень снижения желудочной секреции (pH>3,0) и длительное сохранение достигнутого эффекта, удовлетворяя требованиям для идеальных антисекреторных средств. Кроме того, ИПП, кроме выраженного антисекреторного эффекта, обладают и антихеликобактерным действием – прямым бактериостатическим и опосредованным бактерицидным.

Кларитромицин – представитель группы макролидов (группа эритромицина), отличается от своего предшественника большей кислотоустойчивостью, лучшим проникновением в ткани и расширенным спектром активности. Обладает бактериостатическим и при определенных условиях бактерицидным действием, хорошо всасывается в кишечнике вне зависимости от приема пищи, биотрансформация препарата происходит в печени. Эффект кларитромицина в схемах АХТ обусловлен устойчивостью препарата в кислой среде желудка, способностью



подавлять синтез белка в рибосомах бактерий, синергическим действием с иммунной системой, обусловленным повышением чувствительности бактерий к фагоцитозу, усилением процесса внутриклеточного уничтожения бактерий в фагоцитах, умеренно выраженной прокинетической активностью.

Амоксициллин относится к антибактериальным средствам группы полусинтетических пенициллинов с широким спектром бактерицидного действия. Он активен в отношении *HP*. Амоксициллин-резистентных штаммов *H. pylori* до настоящего времени практически не выявлено.

Сочетание амоксициллина и омепразола способствует преодолению резистентности бактерий, а комбинация амоксициллин + омепразол + кларитромицин характеризуется высоким эффектом синергизма препаратов. Уровень эрадикации при использовании этой комбинации препаратов составил 78–91%. Именно поэтому комбинация ИПП с амоксициллином и кларитромицином – наиболее широко применяющаяся схема в западных странах.

В настоящее время оптимальным препаратом для эрадикации *HP* является комбинированный препарат Пилобакт НЕО производства компании «Ранбакси».

Пилобакт НЕО содержит 7 комбинированных блистеров, рассчитанных на семидневный курс лечения. Каждый блистер имеет 2 капсулы омепразола (20 мг), 2 таблетки кларитромицина (500 мг) и 2 таблетки амоксициллина (1000 мг). Курс лечения предусматривает прием трех препаратов 2 раза в 1 сут. в течение 7 суток. Эрадикационная эффективность



Пилобакта НЕО составляет 85–86%.

Важным преимуществом Пилобакта НЕО является удобство в применении, что позволяет существенно повысить комплаенс больных и эффективность лечения. Так, удобная форма выпуска позволяет пациенту каждый день принимать содержимое 1 блистера Пилобакта НЕО – три препарата расположены в блистере

рядом, а на покровной фольге имеется маркировка «Утро» и «Вечер». Количество таблеток в одной упаковке строго рассчитано на курс лечения, что повышает его экономическую доступность, так как стоимость курса лечения Пилобактом НЕО существенно ниже, чем тремя отдельными препаратами разных фирм. Также удобным представляется сочетание Пилобакта НЕО с Де-нолом в качестве терапии 2-й линии («квадротерапия»).

Таким образом, хеликобактериоз представляет собой пространственно-временную ассоциативную последовательность взаимосвязи состояния здоровья человека и условий, определяющих вероятность возникновения той или другой патологии, а также развитие ее осложнений, приводящих к неуклонному

ухудшению состояния пациента и даже к смерти. Многочисленные литературные данные подтверждают патогенетическую связь *H. pylori* с atopическим дерматитом и угревой болезнью, что предполагает наличие четкой и тесной взаимосвязи дерматолога и гастроэнтеролога, в том числе в вопросах своевременного назначения эффективных схем антихеликобактерной терапии.

Список литературы

1. Бардахчян Э.А. Роль *Helicobacter pylori* при развитии экстрагастроудоденальных заболеваний / Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. 2005; 3: 20–7.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Пути оптимизации лечения *Helicobacter pylori*-инфекции. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии используемых в качестве схем первой линии / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 5: 15–18.
3. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: рекомендации Консенсуса Маастрихт III и комментарии. Пособие для врачей / Пиманов С.И., Макаренко Е.В. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2007. – 48 с.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М., Медпрактика, 2003. – 412 с.
5. Фадеенко Г.Д. Внежелудочные эффекты инфекции *Helicobacter pylori* / Здоров'я України. 2006; 21: 1–4.
6. Циммерман Я.С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Клин. мед. 2006; 4: 63–7.
7. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. (eng) By Hernando-Harder A.C., Bookan N., Goerd S., Singer M.V., Harder H. / European Journal Of Dermatology: EJD [Eur J Dermatol]. 2009; 19 (5): 431–44.
8. Shiotani A., Sakurane M., Furukawa F. Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in *Helicobacter pylori* positive Japanese patients / J. Dermatol. 2002; 29: 23–7.
9. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea / J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2002; 16: 328–33.

Буллезный пемфигоид Лёвера



ФМБА России
Федеральное Медико-Биологическое Агентство

Григорьев Д.В.

Федеральное медико-биологическое агентство России, г. Москва

Основные характеристики

Буллезный пемфигоид (БП) является самым распространенным аутоиммунным субэпидермальным пузырным заболеванием; он преимущественно поражает пожилых людей.

В большинстве случаев это хроническое заболевание со спонтанными обострениями и ремиссиями, которое может сопровождаться значительной степенью распространенности болезни.

БП связан с фиксированными в тканях и циркулирующими антителами, направленными против антигена BP180 (BP180 или коллаген XVII типа) или антигена BP230, компонентами соединительных комплексов адгезии, называемыми полудесмосомами, которые поддерживают эпидермальное соединение.

Спектр клинических проявлений весьма широкий. В типичных случаях БП проявляется сильно зудящей сыпью с широко распространенным формированием пузырей. В начальных стадиях или при атипичных вариантах этого заболевания присутствуют только эксфолиированные, экзематозные или уртикарные очаги поражения (локализованные или генерализованные).

Диагноз основывается на иммунопатологических исследованиях, особенно прямой и непрямой иммунофлуоресцентной микроскопии, а также иммуноферментном анализе антител к антигенам BP180/BP230.

Вступление

БП является самым распространенным аутоиммунным субэпидермальным пузырным заболеванием кожи. Это заболевание обычно наблюдается у пожилых лиц в виде распространенной зудящей пузырной сыпи, оно потенциально связано со значительным уровнем смертности. Клиническая картина может быть довольно полиморфной, особенно на ранних стадиях болезни или при атипичных вариантах, при которых полностью развившиеся буллезные высыпания могут отсутствовать. В этих случаях установление диагноза БП требует высокой степени настороженности. БП представляет собой образец органоспецифического аутоиммунного заболевания. Антигены, на которые нацелены антитела больных, представляют два компонента полудесмосом – соединительных комплексов адгезии, находящихся в коже и на слизистых оболочках.

История

В течение XVIII столетия термин «пемфигус» часто использовали, чтобы охарактеризовать любой тип пузырной сыпи. И только в 1953 г. Лёвер на основе специфических клинических и гистологических признаков распознал БП как нарушение, отличное от различных типов «истинного» пемфигуса. Десятилетием позже Jordon, Beutner с коллегами продемонстрировали, что больные БП име-

ют связанные в тканях и циркулирующие антитела, направленные против зоны базальной мембраны кожи. Это наблюдение навело на мысль, что эпидермальная отслойка обуславливается антителами, направленными против структур кожи, которые поддерживают дермоэпидермальное соединение. Следующие вехи нашего понимания БП включали иммунохимическую характеристику белковых мишеней, клонирование их генов, создание животных моделей этого заболевания.

Эпидемиология

БП в типичных случаях является болезнью пожилых людей с началом после 60 лет. Приблизительно подсчитано, что ежегодная заболеваемость составляет по крайней мере 6–13 новых случаев на 1 млн. населения (с быстрым повышением после 60 лет); однако эти цифровые данные требуют дальнейшего уточнения (например, используя подобранных по возрасту лиц в качестве знаменателя). По-видимому, относительный риск для пациента старше 90 лет приблизительно в 300 раз выше, чем для пациента 60 лет или моложе с явным более высоким преобладанием у мужчин, чем у женщин.

Это заболевание также встречается у детей, но редко. В настоящее время имеются данные менее чем о 100 случаях ювенильного БП. Были зарегистрированы слу-

чаи БП в первые несколько месяцев постнатальной жизни, но трансплацентарной передачи не описано. Четко не идентифицированы пусковые факторы для ювенильного БП; сообщалось о временных связях с вакцинациями, повторной трансплантацией органа, гипер-IgE-синдромом и хронической реакцией отторжения почечного трансплантата.

Некоторые аллели второго класса главного комплекса гистосовместимости более распространены у больных БП, чем в общей популяции. У европеоидов достоверная связь обнаружена с аллелем DQB1*0301, в то время как увеличенную частоту аллелей DRB1*04, DRB1*1101 и DQB1*0302 наблюдали у больных японцев.

Патогенез

БП является примером опосредованного иммунной системой заболевания, которое связано с гуморальным и клеточным ответом, направленным против двух хорошо изученных аутоантигенов: антиген БП 180 (БП180, БПАГ2 или коллаген XVII типа) или антиген БП 230 (БП230 или БПАГ1). В то время как первый является трансмембранным белком с большим коллагеновым внеклеточным доменом, второй – цитоплазматическим белком, принадлежащим к семейству плакинов. Эти два антигена являются компонентами полудесмосом, которые представляют собой комплексы адгезии, поддерживающие эпителиально-стромальное соединение в стратифицированном и других сложных эпителиях. Рисунок 1 демонстрирует расположение и взаимодействие молекул БПАГ1 и БПАГ2 в базальной мембране эпидермиса.

Исследования *in vitro* и модели на животных *in vivo* обеспечили веским доказательством патогенетическую роль антител при БП. Кроме того, при герпесе беременных – заболевании, тесно связанном с БП, трансплацентарная передача антител к БПАГ2 от матери к плоду может приводить к транзиторной буллезной сыпи. Наконец, аутоиммунная этиология БП косвенно поддерживается его связью с определенными гапло-

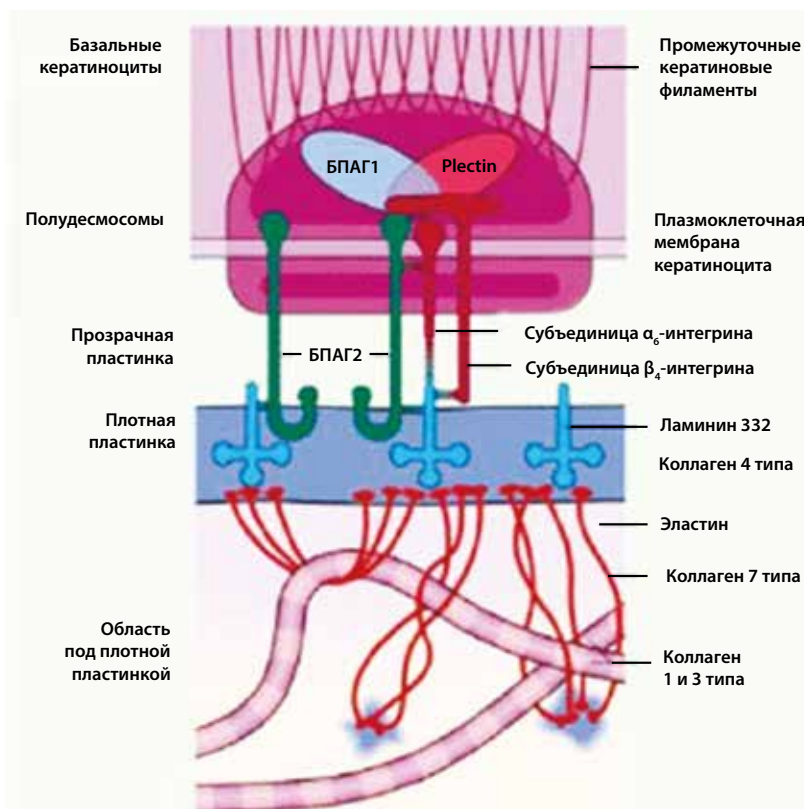


Рисунок 1. Взаимодействие некоторых молекул в зоне базальной мембраны кожи

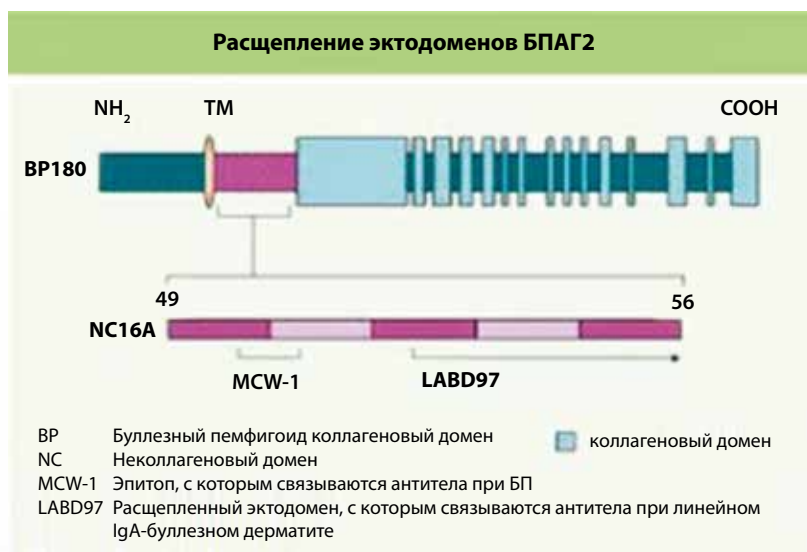


Рисунок 2. Линейная схема эктодоменов БПАГ2

типами второго класса главного комплекса гистосовместимости и его ответом на иммуносупрессивную терапию.

Гуморальный и клеточный ответы

Почти у всех пациентов с БП имеются циркулирующие антитела IgG, которые связываются с БПАГ2. Точнее, именно неколла-

геновый NC16A домен, область БПАГ2, локализованного внеклеточно, но вплотную к трансмембранному домену, образует иммунодоминантную область (рис. 2). Однако дополнительные антигенные участки существуют в пределах как внеклеточных, так и внутриклеточных доменов БПАГ2, и они распознаются сыворотками до 70% больных БП.

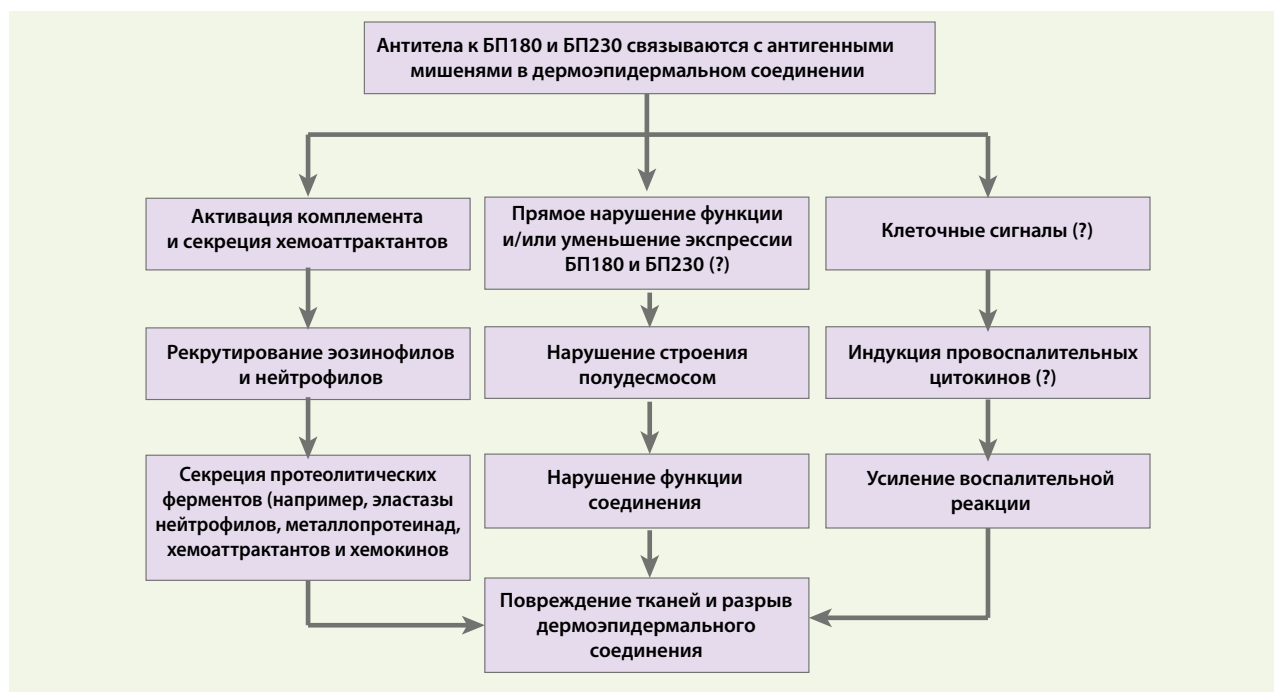


Рисунок 3. Возможные механизмы формирования пузыря при БП

Пациенты с БП также проявляют значительную аутореактивность к внутриклеточному БПАГ1. БП230-реактивные антитела связываются преимущественно, но не исключительно, с С-концевой областью этого аутоантигена. Наличие нескольких антигенных участков по всей длине БП180 и БП230, наиболее вероятно, является результатом явления, известного как «расширение эпитопа». Также это явление может объяснить выводы исследования, что сыворотка больных редко содержит антитела, направленные на дополнительные компоненты зоны базальной мембраны.

Пациенты с БП обнаруживают аутореактивный Т-клеточный ответ на БПАГ2 и БПАГ1, и, возможно, это является решающим для стимулирования В-клеток, чтобы производить антитела. Эта аутореактивность анти-БП180-аутореактивных Т-клеток ограничена определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости второго класса (например, HLA-DQB1*0301), которые распространены у больных БП. Эти Т-лимфоциты, чьи значимые составляющие – большей частью эпитопы, по-видимому, скрываются

в пределах домена NC16, имеют фенотип CD4+ и секретируют как Th1- (например, интерферон- γ), так и Th2-цитокины (например, интерлейкины 4, 5 и 13). Th2-цитокины могут быть чрезвычайно важными в атофизиологии БП; они преобладают в очагах поражения и сыворотке больных. К тому же, субкласс IgG4, секреция которого регулируется Th2-цитокинами, является одним из составляющих большую часть изотипов анти-БП180-антител.

После связывания антител с антигенными мишенями формирование субэпидермального пузыря происходит в результате каскада событий, который включает активацию комплемента, рекрутирование воспалительных клеток (главным образом нейтрофилов и эозинофилов) и высвобождение различных хемокинов и протеаз, таких как матриксная металлопротеиназа-9 и эластаза нейтрофилов. Эти протеиназы протеолитически разрушают различные внеклеточные матриксные белки, а также БП180. Инфильтрирующие тучные клетки и эозинофилы (которые могут активироваться специфическими IgE-анти-БП180-антителами) также значительно

вовлекаются в вызывание тканевого повреждения посредством секреции протеаз и провоспалительных медиаторов, например ИЛ-5 и эотаксина. Антитела к БП180 также, возможно, могут усиливать воспалительный ответ, непосредственно стимулируя кератиноциты вырабатывать различные цитокины (например, ИЛ-6 и ИЛ-8). Наконец, IgG-антитела уменьшают содержание БП180 в полудесмосомах и таким способом могут вызывать ослабление дермоэпидермального сцепления. На рисунке 3 представлены механизмы формирования пузыря при БП.

Повреждение тканей и разрыв дермоэпидермального соединения

Несколько животных моделей обеспечили веские доказательства, что антитела против БП180 являются патогенными. Когда человеческие антитела против домена NC16A (иммунодоминантная детерминанта человеческого БП180) перенесли новорожденным мышам (у которых БП180 был полностью или частично гуманизированы генной инженерией), они смогли вызвать пузырное заболевание, которое воспроизвело все основные симптомы БП. В отличие от этого, антитела против

БП230 вызвали воспалительную реакцию у кроликов только после дополнительной травмы их эпидермиса; однако последние данные наводят на мысль, что анти-БП230-антитела могут вызывать воспалительную реакцию и субэпидермальное образование пузыря у мышиной модели. Совместно эти исследования привели к теории, что антитела к эктодомену БП180 являются патофизиологически важными, в то время как выработка антител против БП230 является вторичным явлением, которое способствует повреждению ткани.

Клинические признаки Предпузырная (небуллезная) фаза

Кожные проявления БП могут быть чрезвычайно полиморфными. В продромальной, небуллезной фазе этого заболевания, признаки и симптомы часто неспецифичны с трудноизлечимым – от умеренного до сильного – зудом или в сочетании с экскорирированными, экзематозными, папулезными и/или уртикарными высыпаниями, которые могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. Эти неспецифические кожные симптомы могут оставаться в качестве единственных признаков заболевания.

Пузырная (буллезная) фаза

Буллезная стадия характеризуется развитием пузырьков и пузырей на визуально здоровой или покрасневшей коже вместе с уртикарными или инфильтрированными узелками и бляшками, которые порой обретают кольцевидный характер. Эти пузыри напряженные, до 1–4 см в диаметре, содержат прозрачную жидкость и могут сохраняться в течение нескольких дней, оставляя эрозированные или покрытые корками участки. Иногда пузырная жидкость становится кровянистой. Очаги поражения часто имеют симметричный характер распределения и преобладают на сгибательных поверхностях конечностей и нижней части туловища, включая жи-

Таблица 1. Необычные клинические варианты БП

Дисгидрозиформный пемфигOID – ладонно-подошвенные пузырьки и буллы
Вегетирующий пемфигOID – межскладочные вегетирующие бляшки
Узловой пемфигOID – зудящие узловатоподобные очаги поражения
Везикулезный пемфигOID – подобный герпетическому дерматиту картину с маленькими сгруппированными пузырьками
Большие эрозивные, подобные ТЭН, поражения
Узелковый пемфигOID
Экзематозный пемфигOID
Эритродермический пемфигOID
ПемфигOIDная форма красного плоского лишая
Локализованные поражения <ul style="list-style-type: none"> • претибиальные • вульварные • рколоротовые • пупочные • дистальная часть ампутированной конечности* • парализованная конечность • места лучевой терапии** • форма Брюстинга-Перри***

* Также называется пемфигOID культи.

** Лучевая терапия также может вызвать генерализованные формы БП.

*** Также вариант рубцующегося пемфигOIDа.

вот. В интертригинозных участках могут наблюдаться вегетирующие бляшки. Резидуальные поствоспалительные изменения включают гипер- и гипопигментацию и, исключительно редко, милиум. Поражение полости рта встречается у 10–30% пациентов. Слизистые оболочки глаз, носа, глотки, пищевода и аногенитальной области поражаются реже. Приблизительно у 50% больных отмечается эозинофилия в периферической крови.

Клинические варианты

Несколько клинических вариантов БП описаны и в общих чертах обрисованы в таблице 1. Герпес беременных также является вариантом БП, который типично встречается во время беременности.

В то время как отдельные очаги БП у детей младшего возраста и подростков (инфантильный и подростковый БП) подобны очагам, наблюдаемым у пожилых, локализация мест поражения может

отличаться. У детей младшего возраста пузыри впервые часто появляются на акральных участках и затем распространяются на другие места, включая лицо. Поражение половых органов (например, вульварный подростковый пемфигOID), а также других участков слизистых оболочек наблюдали у подростков.

Связь с другими заболеваниями

Связь злокачественных опухолей внутренних органов с БП, вероятно, соотносится с более пожилым возрастом этих больных. Несмотря на то, что немало сообщений навели на мысль о повышенной частоте определенных видов рака (например, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, легких), а также лимфо-пролиферативных заболеваний, в 3-х исследованиях случай-контроль тенденция к повышенному риску злокачественной опухоли, по-видимому, была минимальной.

Однако пациентов с БП необходимо обследовать с помощью современных скрининговых тестов для выявления рака, рекомендованных для общей популяции.

Редко БП описывался у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, дерматомиозит, системная красная волчанка и аутоиммунная тромбоцитопения. Полагают, что эти связи не случайны, а свидетельствуют о генетически предопределенной повышенной восприимчивости к развитию аутоиммунных заболеваний. Однако одно исследование случай-контроль не выявило никакого повышенного риска аутоиммунных заболеваний для пациентов с БП.

У немногих пациентов, по-видимому, БП инициируется травмой, ожогами, лучевой терапией или ультрафиолетовым излучением (включая ПУВА). Также БП выявлен в связи с определенными дерматозами, такими как псориаз и красный плоский лишай, и пузыри могут располагаться на псориатических бляшках. Предположили, что хронический воспалительный процесс в дермоэпидермальном соединении приводит к воздействию антигенов на аутореактивные Т-лимфоциты, являясь причиной вторичного иммунного ответа (феномен расширения эпитопа).

Следует подчеркнуть, что БП часто сочетается с неврологическими заболеваниями, например болезнью Паркинсона, деменцией, психиатрическими заболеваниями (униполярными и биполярными расстройствами) и параличом. Также была замечена сильная связь с рассеянным склерозом в одном популяционном исследовании. Следует отметить, что нейронные варианты БП230 экспрессируются в центральной и периферической нервной системах.

Лекарственно-индуцированный БП

У некоторых пациентов системные лекарственные средства могут вести к возникновению БП. Лекарства-виновники многочисленны, включая диуретики (например, фуросемид), анальгетики (фенацетин), D-пеницилламин, антибиотики (амоксциллин, ципрофлоксацин), калия йодид, золото и кап-

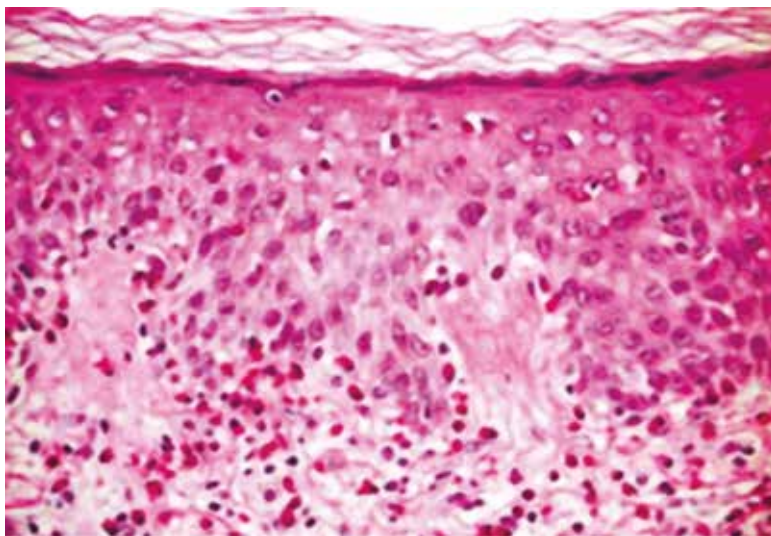


Рисунок 4. Уртикарная фаза буллезного пемфигоида – гистологические признаки. Эозинофилы присутствуют в дерме, а также в эпидермисе (эозинофильный спонгиоз). Некоторые эозинофилы выстроились вдоль эпидермодермального соединения типичной находкой уртикарной стадии БП

топрил. Воспроизведение высыпаний БП после повторного применения лекарства наблюдали с некоторыми препаратами (например, фуросемид), но для других связь основывается на меньших основаниях. В одном исследовании случай-контроль, оценивавшем лекарства, применяющиеся на долгосрочной основе, предшествовавшей началу этого заболевания, обнаружили, что два класса из этих препаратов – диуретики и нейролептики, использовались чаще больными БП, чем субъектами из группы контроля. Из числа диуретиков риск был связан с антагонистами альдостерона. Поэтому у всех пациентов обязателен подробный лекарственный анамнез, чтобы исключить пусковой эффект какого-то препарата, т.к. незамедлительная отмена может привести к быстрому улучшению.

Механизм, с помощью которого лекарственные препараты способствуют развитию БП, остается прояснить. Вероятно, что эти лекарства действуют в качестве триггера у больных с основной генетической восприимчивостью посредством или модификации иммунного отве-

та, или изменения антигенных свойств базальной мембраны эпидермиса.

Диагноз

Диагноз БП основывается на типичной клинической картине, гистологических особенностях и, наиболее важно, – на положительных данных микроскопических исследований прямой и непрямой иммунофлуоресценции или иммуноферментного твердофазного анализа БП180 (ELISA). В большинстве случаев иммунофлуоресцентная микроскопия обеспечивает критерии, которые необходимы и достаточны для правильной классификации больных. Тем не менее, особенно у пациентов, у которых непрямая иммунофлуоресцентная микроскопия отрицательная, дополнительные иммунохимические исследования (например, ELISA) используются и требуются, чтобы продемонстрировать антителный ответ на мишени этого заболевания – БП180 и/или БП230. В отсутствие полностью развившихся буллезных высыпаний, например на ранних стадиях или при атипичных вариантах этой болезни, диа-

гноз БП однозначно зависит от положительных результатов прямой иммунофлуоресцентной микроскопии и характеристики антигенных мишеней.

Световая микроскопия и электронная микроскопия

В небуллезной фазе или при атипичных вариантах БП световые микроскопические исследования могут обеспечить меньше специфической информации, т.к. можно обнаружить только эпидермальную щель, эозинофильный спонгиоз и/или дермальные инфильтраты из эозинофилов (рис. 4). В биопсийных образцах пузыря в начальной стадии развития типично наблюдается субэпидермальный пузырь, сопровождаемый дермальным воспалительным инфильтратом, состоящим из эозинофилов и мононуклеарных клеток (рис. 5). Инфильтрат чаще всего находится в самых верхних слоях дермы, а полость пузыря содержит сеть фибрина с непостоянным воспалительным инфильтратом. Электронно-микроскопические исследования продемонстрировали, что формирование субэпидермального пузыря наблюдается на уровне *lamina lucida*.

Иммунофлуоресцентная микроскопия

Почти у всех пациентов прямые иммунофлуоресцентные микроскопические исследования неповрежденной кожи, расположенной вблизи очагов поражения, обычно характерно демонстрируют присутствие тонких, линейных, непрерывных депозитов IgG и/или C3 (и, реже, иммуноглобулинов других классов) вдоль эпидермальной базальной мембраны (рис. 6). IgG4 и IgG1 являются преобладающими субклассами IgG. Подробный анализ картины линейной флуоресценции в зоне базальной мембраны, а также исследование кожи вблизи очагов поражения после обработки с 1М раствором NaCl (называемое «расщепленная солью кожа») может использоваться для отличия БП от других аутоиммунных пузырных заболеваний. При БП иммунные депозиты обнаруживаются на эпидермальной стороне (покрышке) или как на эпидермальной, так и дермальной сторонах расщепленных слоев (рис. 7). Несмотря на то, что в повседневной практике отсутствует метод антигенного картирования, характер флуоресценции позволяет точнее определить локализацию депонированных иммунореактантов.

У 60–80% пациентов можно выявить циркулирующие антитела к базальной мембране класса IgG и, реже, классов IgA и IgE. Эти антитела типично связываются с эпидермальной стороной или, реже, как эпидермальной, так и дермальной сторонами расщепленной солью нормальной кожи человека. Для непрямых иммунофлуорес-

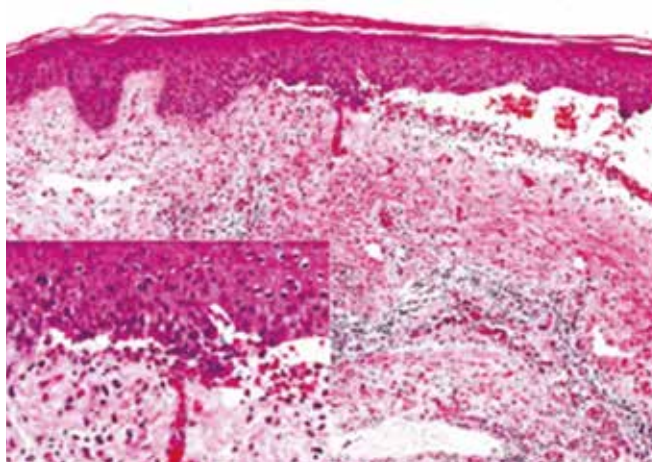


Рисунок 5. Буллезный пемфигоид – гистологические признаки. Субэпидермальный пузырь, который содержит фибрин, эозинофилы и мононуклеарные клетки (вставка)

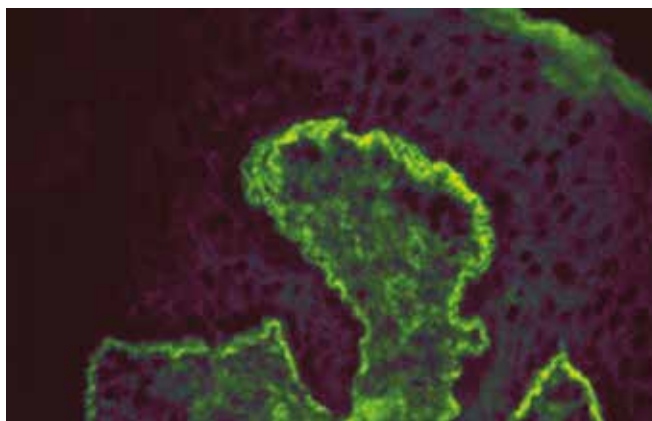


Рисунок 6. Иммунофлуоресценция, демонстрирующая IgG в зоне базальной мембраны у больного с БП

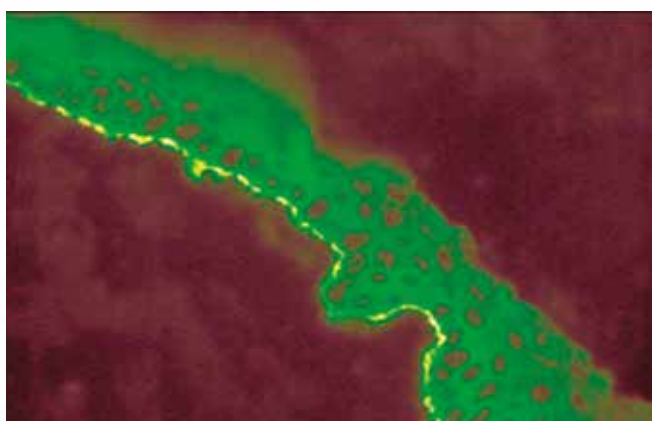


Рисунок 7. Иммунофлуоресценция IgG в покрышке пузыря в препарате кожи, расщепленном раствором натрия хлорида

центных исследований расщепленная солью нормальная человеческая кожа является субстратом выбора. Наконец, если доступно, исследование циркулирующих антител против кожных субстратов или клеточных линий кератиноцитов, которые отсутствуют среди специфических белков базальной мембраны, например, BP180 или

VII тип коллагена, представляет легкий метод для определения их точного характера реактивности.

Иммуноэлектронная микроскопия

Несмотря на то, что они реже применяются в настоящее время, иммуноэлектронные микроскопические исследования, использующие мечение золотом, демонстрируют, что *in vivo* депонированные антитела IgG преимущественно локализируются на наружной части базальной мембраны клетки под полудесмосомами, в распределении соответствуя локализации внеклеточного домена БП180. С помощью непрямой иммуноэлектронной микроскопии циркулирующие антитела к БП180 и БП230 можно видеть в связи с бляшками полудесмосом и на уровне *lamina lucida* под полудесмосомами соответственно.

Иммунохимические исследования

При исследовании методом иммуноблота и иммунопреципитации экстрактов кератиноцитов сыворотка 60–100% пациентов содержит антитела IgG, которые связываются с БП180 и БП230 соответственно. Также сыворотка пациентов часто содержит специфические IgA и IgE-антитела. Все больше и больше используются рекомбинантные формы БП180 и БП230, экспрессируемые на про- и эукариотических системах, для выявления аутоантител.

Установлено, что твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), использующий рекомбинантные белки, которые включают специфические области антигенов БП (например, домен NC16A БП180 или C-конец БП180 или БП230), является весьма специфичным (>90%). Иногда в низких титрах ложноположительные результаты наблюдаются у здоровых лиц или пожилых пациентов с зудящими кожными высыпаниями. В целом чувствительность ELISA к NC16A БП180, вероятно, сопоставима с чувствительно-

стью непрямой иммунофлуоресценции (с расщепленной соевым раствором кожей в качестве субстрата), когда тест выполняется у неопределенных по БП пациентов. Чтобы увеличить общую чувствительность, различные ELISA для белков БП180 и БП230 необходимо комбинировать. В отличие от иммуноблотинга антигены ELISA тестируются при естественных условиях, и в итоге активность связывания с конформационными антигенами не теряется. В настоящее время эти тесты изготавливаются промышленностью и дают возможность быстрого описания реактивности сыворотки пациента.

Дифференциальный диагноз

Так как клинические признаки в предпузырной стадии могут быть неспецифическими, то они способны иметь сходство с целым рядом дерматозов, включая лекарственные реакции, контактный дерматит, чесотку, крапивницу, реакции на укусы членистоногих и чесотку. Эти заболевания обычно отличают на основе анамнеза и общего контекста, патологических признаков и отрицательных результатов иммунофлуоресцентной микроскопии. Наличие пузырей увеличивает вероятность буллезных реакций на укусы членистоногих, аллергического контактного дерматита, синдрома Стивенса-Джонсона, буллезной формы лекарственных сыпей, дисгидротической экземы, псевдопорфирии и поздней кожной порфирии. У детей необходимо учитывать буллезное импетиго, врожденный буллезный эпидермолиз и буллезную форму мастоцитоза.

Пемфигοидную группу, паранеопластический пемфигус, герпетический дерматит Дюринга можно дифференцировать на основе характерных иммунопатологических данных и клинического контекста. Результаты одного современного исследования свидетельствуют, что у больных с

субэпидермальным пузырьным заболеванием, сочетанным с линейным отложением IgG или C3 вдоль базальной мембраны эпидермиса, наличие нижеперечисленных четырех клинических критериев в большой степени указывает на диагноз БП:

- отсутствие атрофии кожи;
- отсутствие поражения слизистых оболочек;
- отсутствие поражения головы и шеи;
- возраст более 70 лет.

Тем не менее, разграничение БП от следующих аутоиммунных субэпидермальных заболеваний может иногда оказаться сложным:

- приобретенный буллезный эпидермолиз имеет широкий спектр клинических проявлений. В то время как классическая невоспалительная форма приобретенного буллезного эпидермолиза достаточно характерна, воспалительная форма имеет большое сходство с БП. Как и при БП, может присутствовать поражение слизистых оболочек;
- линейный IgA-буллезный дерматоз представляет группу субэпидермальных пузырьных заболеваний, а не отдельную нозологию. В то время как признаки линейного IgA-буллезного дерматоза у взрослых полиморфны, в детстве это состояние часто связано с кольцевидными или полициклическими очагами поражения, а также поражением генитальной и околоротовой области. Однако такие же признаки также наблюдаются при ювенильном БП;
- пемфигοид слизистых оболочек (рубцующий) является гетерогенной группой заболеваний, которые имеют в совокупности преимущественное поражение слизистых оболочек, хроническое течение и склонность к рубцеванию. Поражения кожи обнаруживаются только у

25–30% пациентов, и они обычно располагаются на голове и верхней части туловища. У пациентов как с поражением полости рта, так и кожными очагами дифференциация пемфгоида слизистых оболочек от БП трудна и классифицирование зависит от наличия явной склонности к рубцеванию вовлеченных участков слизистой оболочки и ограниченного поражения кожи и иногда – от результатов иммунологических анализов;

- начинающийся пемфгоид. Трудный вопрос состоит в том, как категоризировать группу пожилых пациентов с генерализованным зудом (с наличием или отсутствием кожных высыпаний), у которых циркулирующие антитела к базальной мембране эпидермиса и реактивность к БП180 и/или БП230 обнаруживаются, но рутинная иммунофлуоресцентная микроскопия остается негативной. У части этих пациентов с первоначально негативными данными прямой иммунофлуоресцентной микроскопии со временем действительно развивается БП и можно считать, что у них начинающийся пемфгоид;
- анти-р200 пемфгоид. Описана небольшая группа пациентов с признаками, идентичными признакам, наблюдаемым при БП, т.е. с везикулами и напряженными пузырями, а также экзематозными и уртикарными папулами и бляшками. Иногда присутствуют сгруппированные папуловезикулы с картиной, подобной герпетическому дерматиту. Также может наблюдаться поражение слизистых оболочек. У этих пациентов имеются циркулирующие антитела, которые специфически связываются с дермальной стороной расщепленной солью

человеческой кожи. Эта белковая мишень в базальной мембране массой 200 кДа является гамма 1 цепью ламинина.

БП является хроническим заболеванием, характеризующимся спонтанными обострениями и ремиссиями. Наблюдения в докортикостероидную эру указывают, что это заболевание самоограничивается у 30% пациентов и самокупирование у взрослых обычно наблюдается в течение 5–6 лет. Из-за трудноизлечимого зуда, наличия пузырей, эрозированных и инфицированных очагов поражения данное заболевание часто сопровождается существенным поражением кожи с сильным влиянием на качество жизни. Хотя большинство пациентов в конечном счете достигают ремиссии с помощью лечения, смертность значительна среди пожилых больных. Приблизительный уровень смертности в течение первого года колеблется между 10 и 40%, в зависимости от групп пациентов. Установлено, что возраст и показатель по шкале Karnofsky (шкала от 0 до 100), который составляет меньше 40, значительно влияют на прогноз. Вероятно, что коморбидные состояния и схемы лечения (использование кортикостероидов и/или иммуносупрессивных препаратов) также оказывают воздействие на общую заболеваемость и смертность.

Прогноз ювенильного БП благоприятный, и большинство зарегистрированных случаев имели продолжительность болезни 1 год или менее, хотя иногда течение заболевания может быть более затяжным.

Исследования, основанные на ELISA, недавно установили, что сывороточные уровни антител IgG и IgE к БП180 коррелировали с тяжестью болезни. Более того, реактивность IgG как к домену NC16A, так и к C-концу БП180 была связана с особым клиническим фенотипом БП, имеющим преимущественное поражение слизистых оболочек.

В то время как практическое использование результатов ELISA в качестве средства управления лечением остается установить, одно недавнее исследование обнаружило, что высокий показатель BP180-NC16A в ELISA (и в меньшей степени) положительные данные прямой иммунофлуоресценции до окончания лечения являются надежными указателями будущего рецидива БП.

Лечение

Лечение БП основывается больше на клиническом опыте, чем на контролируемых исследованиях.

Рекомендуемая начальная доза преднизолона составляет 20 мг/сут., или 0,3 мг/кг/сут. – при локализованном или легком течении заболевания, 40 мг/сут., или 0,6 мг/кг/сут. – при заболевании средней степени тяжести и 50–70 мг/сут., или 0,75–1,0 мг/кг/сут. – при тяжелой болезни. Контроль над течением заболевания обычно достигается за 1–2 нед., иногда за 28 дней.

Эта доза затем постепенно уменьшается в течение периода 6–9 мес. или иногда дольше. Существуют различные схемы снижения дозы преднизолона. При прекращении появления пузырей и наступлении полной эпителизации эрозий можно предложить такой вариант: снижать преднизолон с шагом в 20 мг 1 раз в неделю на дозах более чем 60 мг/сут., с шагом в 10 мг 1 раз в неделю между дозами преднизолона 30 и 60 мг/сут. и с шагом 5 мг 1 раз в неделю между дозой преднизолона 30 мг/сут. и физиологическим уровнем доз. Существует мнение, что при достижении дозы преднизолона 10–15 мг/нед. ее нужно сохранять не менее 6 мес. и при отсутствии признаков активности заболевания можно продолжить снижение преднизолона вплоть до полной отмены. При достижении дозы преднизолона ниже 10 мг/нед. его снижение рекомендуется делать с шагом 1–2,5 мг/нед. для

восстановления функции коры надпочечников.

Вторым способом снижения дозы преднизолона при БП является начало снижения, когда в течение недели не появилось ни одного пузыря и эрозии зажили на 80%, тогда снижение производится на 20% от исходной дозы каждые 2 нед. до появления свежего пузыря.

Применение кортикостероидов у пожилых лиц, однако, связано со значительными побочными эффектами. Новейшие большие контролируемые исследования подчеркнули роль сильнодействующих топических стероидов, которые, по-видимому, контролируют даже генерализованный БП с той же самой эффективностью, как кортикостероиды *per os* и, более существенно, с меньшими системными побочными эффектами. Однако эти исследования не определили способность пациента достичь полной свободной от болезни ремиссии по сравнению с системными кортикостероидами. Иногда пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15 мг/кг в течение 3 последовательных дней требуется для быстрого контроля над этим заболеванием.

Использование иммуносупрессивных препаратов остается предметом обсуждения. Некоторые клиницисты предпочитают использовать их исключительно как терапию второй линии, когда одни кортикостероиды не контро-

лируют заболевание или последние противопоказаны, а также если поддерживающая доза кортикостероидов неприемлемо высокая. Примерно половине больных требуется сопутствующая иммуносупрессивная терапия. Самыми часто применяемыми средствами являются азатиоприн, микофенолата мофетил (1,5–3 г/сут.), метотрексат, хлорамбуцил (0,1 мг/кг/сут., часто – 4–6 мг/сут.) и циклофосфамид (1–3 мг/кг/сут.). Дозировку азатиоприна (0,5–2,5 мг/кг/сут.) необходимо подбирать в соответствии с уровнем тиопуринметилтрансферазы, для того чтобы увеличить эффективность и уменьшить токсичность. Выбор конкретного иммуносупрессивного препарата зависит от профиля побочного действия, общего состояния пациента и опыта врача. Метотрексат в низких дозах может быть эффективной альтернативой у больных с генерализованным БП.

Комбинация никотинамида (500–2000 мг/сут.) и миноциклина или тетрациклина была применена с некоторым успехом у небольшой группы пациентов и может служить терапевтическим выбором при легком течении заболевания, когда существуют явные противопоказания к кортикостероидам. Если нет дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, применение дапсона также может быть оправданно, особенно при наличии поражения слизистых оболочек. Пользу топических им-

муномодуляторов, например такролимуса, остается подтвердить. При резистентных к терапии случаях можно использовать внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез или анти-CD20 иммунотерапию (ритуксимаб).

Плазмаферез с двукратной фильтрацией может быть более эффективным, чем стандартный плазмаферез, возможно, потому, что он удаляет патогенные цитокины. Плазмаферез с двукратной фильтрацией снижает концентрацию целого ряда цитокинов, включая интерлейкин 8, фактор некроза опухоли α или интерлейкин 2.

В то время как оптимальная продолжительность лечения не установлена, пациентов с БП необходимо лечить в течение приблизительно 12–18 мес. Это время включает поддерживающую фазу, при которой низкие дозы преднизолона внутрь (<10 мг/сут.) или топического клобетазона пропионата (10 мг/нед.) вводятся в течение 3–6 мес. после любого признака прекращения клинически активного заболевания. После прекращения терапии рецидив наблюдается у 10–15% пациентов.

В заключение следует сказать, что у всех пациентов с БП важно сводить к минимуму осложнения, как поражения кожи, так и системного лечения, включая профилактику остеопороза, гастропротекцию и оценку функции сердечно-сосудистой системы и риска инфекции.

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, Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer, Elsevier, 2012.
5. Pediatric dermatology, fourth edition, 2-volume set, edited by Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. Mosby, 2011.

Возможности клиохинола в терапии дерматозов, осложненных вторичной инфекцией



Лавров А.А.¹, Невозинская З.А.², Соркина И.Л.², Корсунская И.М.¹

¹ЦТП ФХФ РАН;

²Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения, г. Москва

Рассмотрены вопросы лечения дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, с применением топических глюкокортикостероидов в сочетании с препаратами антибактериального и антимикотического действия. Установлено, что применение комбинированных топических глюкокортикостероидов, в частности Лоринден® С, приводит к успешному устранению вторичной инфекции.

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, снижение иммунитета, нередко возникают бактериальные или микотические поражения кожи с более тяжелым течением, чем у соматически неотягощенных пациентов. Особенно это актуально у пациентов пожилого и старческого возраста, при наличии в анамнезе сахарного диабета, хронической венозной недостаточности.

При бактериальных поражениях кожи на фоне хронической экземы, атопического и аллергического дерматитов применяются

ГКС, содержащие антибиотики, но это может спровоцировать бурный рост сапрофитной кандидозной флоры, что естественно осложняет течение заболевания. Практически такая же картина складывается при лечении микозов на фоне аллергических заболеваний ГКС, содержащими антимикотик, – в этом случае процесс может осложниться присоединением бактериальной флоры.

Согласно отечественным данным, у больных, страдающих экземой, при лабораторном исследовании посева с кожи в 80% случаев обнаруживается *S.aureus*, в 14% – *S.haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжевые грибы, преимущественно рода *Candida* [8].

В этих случаях необходимо применение препаратов, обладающих как антибактериальным, так и антимикотическим действием.

При эндокринопатиях, особенно при сахарном диабете, ксероз кожи и частые травмы служат входными воротами для инфекции, поэтому пациенты часто используют антибактериальные средства самостоятельно, что служит дополнительным раздражающим фактором. Кроме того, бесконтрольное применение антибиотиков снижает чувствительность флоры к наиболее часто назначаемым топическим антибиотикам [1]. В таких случаях необходимо проводить лабораторные исследования флоры на чувствительность к антибиотикам. Но не всегда эти исследования возможны в поликлинической практике, тогда целесообразно применение комбинированных глюкокортикостероидов, в состав которых входит препарат, обладающий одновременно как антибактериальным, так и анти-



Фото 1.



Фото 2.

микотическим действием. Таким препаратом является Лоринден® С, в состав которого входят флуметазон и клиохинол.

Флуметазон – синтетический ГКС для наружного применения. Оказывает противовоспалительное, антиаллергическое, противозудное, противоотечное и сосудосуживающее действие. При воздействии на кожу предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что приводит к уменьшению воспалительного экссудата и продукции лимфокинов, торможению миграции макрофагов, уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Уменьшает продукцию простагландинов и лейкотриенов путем торможения активности фосфолипазы А2 и снижения высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны. Вызывает редукцию основного

вещества соединительной ткани, ослабляет пролиферативные и экссудативные реакции в коже. Является ингибитором клеточных кининов, обладающих протеолитической активностью.

Клиохинол (йодхлороксихинолин) является антисептиком, производным 8-оксихинолинов. Активен в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов (*Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., *Candida albicans*) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.). Усиливает антиэкссудативное действие флуметазона.

В отличие от антибиотиков, антисептики имеют несколько мишеней воздействия на микробную клетку, благодаря чему потенциал развития резистентности к ним значительно ниже. Проведенное исследование *in vitro* чув-

ствительности микробной флоры к антибиотикам, антисептикам и комбинированным препаратам показало высокую активность клиохинола в отношении культур *C.albicans*, *E.coli*, *S.aureus*, *S.epidermidis* и *S.Pyogens* [3, 7].

В результате суммарного действия флуметазона и клиохинола (йодхлороксихинолина) Лоринден® С подавляет развитие воспалительно-аллергических реакций со стороны кожи, осложненных бактериальной и грибковой инфекцией [5,6].

В дерматологической практике при топическом применении клиохинол в сочетании с кортикостероидами может быть оптимальным вариантом в терапии пиодермии сопровождаемой острым воспалительным процессом, эритемой, отеком, зудом, а также зудящих дерматозов, осложненных вторичной пиодермией. [2, 4] Принимая



Фото 3.



Фото 4.



Фото 5.



Фото 6.

во внимание рост антибиотикорезистентности, комбинация ТГКС с антисептиком может быть разумной альтернативой антибиотикосодержащим препаратам.

Под нашим наблюдением находилось 22 пациента с диагнозом аллергический дерматит, осложненный вторичной инфекцией в возрасте от 36 до 62 лет. Все пациенты на фоне десенсибилизирующей терапии получали местно Лоринден® С. На 5–7 день отмечалось исчезновение отека и пустулезных элементов, ко-

рок. Полностью высыпания разрешились к 10 дню (фото 1, 2, 3, 4).

В качестве примера приводим историю болезни пациентки Ж. 54 лет с диагнозом аллергический дерматит, осложненный вторичной инфекцией. Сопутствующее заболевание: сахарный диабет. После применения обезболивающей мази появились гиперемия и пузырьки. Больная применяла тетрациклиновую мазь, после чего количество высыпаний увеличилось (фото 5). На фоне десенсибилизирующей терапии и топиче-

ского применения Лориндена® С 2 раза в день высыпания разрешились через 7 дней (фото 6).

Все вышеизложенное позволяет считать, что Лоринден® С остается высокоэффективным препаратом при лечении дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, особенно у лиц с соматической отягощенностью, а также при невозможности проведения лабораторных исследований на выявления чувствительности флоры к антибиотикам и антимикотикам.

Список литературы

1. Simor A.E., Stuart T.L., Louie L., Watt C., Ofner-Agostini M., Gravel D., et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3880–3886
2. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:147–179.
3. Susceptibility testing (Swedish Reference Group for Antibiotics). 2004 [cited 2009 Jul 26]. Available from: <http://www.srga.org/RAFMETOD/BASMET.HTM>
4. Mao X., Schimmer A.D. The toxicology of clioquinol. *Toxicol Lett* 2008; 182:1–6.
5. Eifler-Bollen R., Fluhr J.W. Antimikrobiell wirksame Magistralrezepturen. Stellenwert in der Praxis und kritische Anmerkungen. *Hautarzt* 2005; 56: 752–758.
6. Faergemann J., Hedner T., Larsson P. The in vitro activity of pentane-1,5-diol against aerobic bacteria. A new antimicrobial agent for topical usage? *Acta Derm Venereol* 2005; 85:203–205.
7. Karami N., Alsterholm M., Faergemann J. In vitro activity of chlorhexidine and pentane-1,5-diol and their combination on *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:514–515.
8. Шibaева Е.В., Пышкина Е.И., Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата, Эффективная фармакотерапия, №8, 2013 стр. 10–15

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **ЛОРИНДЕН С**

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «13» апреля 2010 г.

№209

Торговое название

Лоринден С

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Мазь 15 г

Состав

1 г мази содержит

активные вещества: флуметазона пивалат 0,2 мг, клиохинол 30 мг,

вспомогательные вещества: воск белый, вазелин белый

Описание

Белая со светло-желтым или серым оттенком, жирная масса. Допускается наличие единичных мягких скоплений кристаллов

Фармакотерапевтическая группа

Кортикостероиды умеренноактивные в комбинации с антисептиками. Флуметазон в комбинации с другими препаратами.

Код АТХ D 07 BB 01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Флуметазона пивалат легко проникает в роговой слой эпидермиса, где накапливается. Не подвергается метаболизму в коже. В незначительной степени может проникать в организм после местного применения и оказывать общее действие. После всасывания метаболизируется, главным образом, в печени. Выделяется с мочой и в меньшем количестве с желчью в виде соединений с глюкуроновой кислотой и в небольшом количестве в неизменном виде.

Всасывание флуметазона пивалата через кожу увеличивается после применения на кожу в области складок или кожу лица, на кожу с поврежденным эпидермисом или поврежденную в результате воспалительного процесса. Применение окклюзивной повязки, вызывающей повышение температуры и влажности кожи, также увеличивает всасывание флуметазона пивалата. Кроме того, всасывание увеличивается при частом применении препарата или при его применении на большой поверхности кожи. Всасывание через кожу у молодых людей более сильное, чем у взрослых.

Фармакодинамика

Лоринден С – комбинированный препарат; оказывает противовоспалительное, противоотечное, противоаллергическое, вазоконстрикторное, противогрибковое и противомикробное действие. Флуметазон – глюкокорти-



костероид тормозит высвобождение медиаторов воспаления; при воздействии на кожу происходит предупреждение краевого скопления нейтрофилов, что приводит к уменьшению воспалительного экссудата и продукции цитокинов, торможению миграции макрофагов, уменьшению процессов инфильтрации и грануляции.

Клиохинол обладает противомикробным, бактериостатическим действием, увеличивает антиэкссудативный эффект Флуметазона, активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, грибов и грамположительных бактерий (стафилококков). В отношении грамотрицательных бактерий он малоэффективен.

Мазь обладает водоотталкивающим действием и образует защитную пленку, предохраняющую кожу от воздействия внешней влаги; обладая глубоким жиронасыщающим действием, мазь наиболее пригодна для лечения больных с сухой и истонченной кожей.

Показания к применению

Лоринден С в виде мази применяется местно при сухих воспалительных состояниях кожи, особенно на аллергическом фоне, осложненных вторичной бактериальной инфекцией, сопровождающихся гиперкератозом и упорным зудом:

- себорейный и атопический дерматит
- экзема
- мультиформная эритема
- красная волчанка
- псориаз
- красный плоский лишай
- крапивница

Способ применения и дозы

Наносить тонкий слой мази на пораженные участки кожи, не чаще чем 1–2 раза в сутки. Лечение не должно продолжаться без перерыва более 2 недель. При выраженной лихенизации или гиперкератозе допускается применение окклюзионной повязки, которую следует менять 1 раз в сутки.

У детей старше 10 лет применять только в исключительных случаях на ограниченных участках кожи, избегать нанесения препарата на кожу лица.

Побочные действия

- угри, постстероидная пурпура
- угнетение роста эпидермиса, атрофия подкожной клетчатки, гипертрихоз или облысение
- депигментация или гиперпигментация кожи, атрофия и растяжение кожи – телеангиэктазии, периоральный дерматит
- фолликулит, вторичная инфекция
- крапивница или пятнисто-папулезная сыпь, либо обострение существующих изменений.

После применения под закрытой повязкой препарат,

ввиду увеличенного всасывания, может вызвать сильное общесистемное воздействие, проявляющиеся в отеках, гипертонии, снижении иммунитета. После местного применения на коже век иногда может появиться глаукома или катаракта. При применении на обширные поверхности кожи возможны системные побочные эффекты, характерные для глюкокортикостероидов.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к глюкокортикостероидам, клиохинолу и компонентам основы препарата
- вирусные инфекции кожи
- туберкулез кожи
- рак кожи
- вульгарные и розовые угри
- ветряная оспа
- трофические язвы голени, связанные с варикозным расширением вен
- обширные повреждения кожного покрова с дефектом кожи (ожоги)
- I триместр беременности
- детский возраст до 10 лет
- поствакцинальные реакции
- бактериальные, вирусные и грибковые инфекции кожи
- кожные проявления сифилиса
- мокнущие и экссудативные кожные заболевания
- периоральный дерматит

Лекарственные взаимодействия.

Не известны взаимодействия с другими лекарственными средствами при местном применении глюкокортикостероидов.

Во время лечения препаратом не следует проводить прививки против оспы и другие виды иммунизации, в связи с опасностью появления иммунологического дефицита.

Лоринден С мазь может усилить действие иммуносупрессивных и ослаблять действие иммуностимулирующих лекарственных средств.

Особые указания

Следует избегать длительного применения препарата. При длительном применении на большой поверхности тела увеличивается частота возникновения побочных эффектов.

В результате местного применения Лориндена С может снизиться выделение гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ) за счет угнетения оси гипофиз-надпочечники, снизиться уровень кортизола в крови и возникнуть ятрогенный синдром Кушинга, который исчезает после прекращения лечения. Рекомендуется проводить периодический контроль работы коры надпочечника путем определения кортизола в крови и в моче после стимуляции надпочечников АКТГ.

В случае появления инфекции в месте нанесения мази следует применить противобактериальное или противогрибковое лечение. Если симптомы не исчезнут, следует прекратить применение мази до времени излечения инфекции.

Следует избегать нанесения препарата на веки или на кожу в области век у лиц с глаукомой с закрытым или открытым углом камеры глаза, а также у лиц с катарактой, так как возможно усиление симптомов болезни.

На кожу лица, а также на кожу подмышечной и паховой областей препарат применять только в крайне необходимых случаях из-за увеличенного всасывания и большой возможности возникновения побочных эффектов (телеангиэктазия, *dermatitis perioralis*), даже после кратковременного применения.

Не следует применять мазь под окклюзионной повязкой, так как это может привести к атрофии эпидермиса, стриям и суперинфекции. Осторожно применять при уже существующих атрофических состояниях подкожной ткани, в частности у лиц пожилого возраста.

Беременность и период лактации

Лоринден С мазь может применяться местно у беременных женщин только кратковременно, на небольшую поверхность кожи, если предлагаемая польза может превысить потенциальный риск применения препарата. Препарат категорически нельзя применять в первый триместр беременности.

Рекомендуется соблюдать особенную осторожность при применении мази Лоринден С у кормящих женщин.

В необходимых случаях применять лишь только кратковременно на небольшую поверхность кожи, не применять на кожу груди.

Влияние на способность управления транспортными средствами и обслуживания потенциально опасных устройств

Лоринден С мазь не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механические устройства.

Передозировка

Симптомы – усиление побочных эффектов в виде отеков, гипертонии, снижения иммунитета, а в тяжелых случаях может возникнуть болезнь Кушинга.

Лечение – отмена препарата и применение терапии с меньшим содержанием глюкокортикостероидов.

Форма выпуска и упаковка

По 15 г в тубы алюминиевые с лакированной поверхностью.

По 1 тубе вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Фармзавод Jelfa A.O.

58-500, Еленя Гура, ул. В. Поля, 21, Польша.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Валеант», Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство ООО «Валеант» в РК

Казахстан, 050059, г. Алматы,

проспект Аль-Фараби, д. 17,

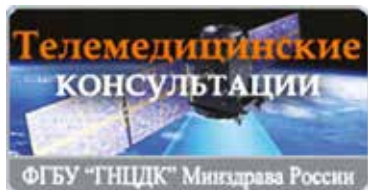
Бизнес-Центр «Нурлы-Тау» Блок 4Б, офис 1104

Телефон: + 7 727 3 111 516

Факс: + 7 727 3 111 517

Электронная почта: Office.KZ@valeant.kz

Склеромикседема Арндта–Готтрона



Львов А.Н., Шеклакова М.Н., Матушевская Ю.И., Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И., Катунина О.Р., Чикин В.В., Яковлева А.О.
ФГБУ «ВНИИДК» Минздрава России, г. Москва

Представлены обзор литературы и описание наблюдения крайне редкого дерматоза – склеромикседемы Арндта–Готтрона, ассоциированной с моноклональной гиперпродукцией Ig-каппа, у больной 44 лет. Приведены современные представления об этиологии и патогенезе склеромикседемы, клинической картине, рассмотрены существующие методы терапии. Описан положительный эффект комбинированной терапии, включавшей плазмаферез, метотрексат, преднизолон.

Склеромикседема Арндта–Готтрона (СМАГ; син.: микседематозный лишай, папулезный муциноз) – редкий дерматоз из группы микседематозного лишая, в основе развития которого лежит идиопатический муциноз кожи, не связанный с нарушением функции щитовидной железы [1]. В целом к муцинозам кожи относят поражения кожи, характеризующиеся отложением в ней муцина – вещества, состоящего из кислых гликозаминогликанов, в норме продуцируемых в малом количестве.

Первое наблюдение склеромикседемы, относящееся к началу прошлого века, принадлежит Г. Арндту [2] и было представлено им как заболевание, требующее дифференциальной диагностики с прогрессирующей склеродермией. Первоначально термины «микседематозный лишай», «папулезный муциноз» и «склеромикседема» не различались и использовались как синонимы. Впервые представления о микседематозном лихене систематизировали в 1953 г., когда было выделено 4 типа этого заболевания: 1) генерализованное лихеноидное поражение кожи, позже названное склеромикседемой; 2) дискретная

папулезная форма; 3) локализованная или генерализованная лихеноидная бляшечная форма и 4) уртикарно-бляшечная форма [3]. Практически сразу после появления этой классификации немецкий дерматолог Г. Готтрон в 1954 г. описал генерализованную лихеноидную форму микседематозного лишая как склеромикседему, после чего это заболевание стали рассматривать как склеромикседему Арндта–Готтрона [2, 4].

Новая классификация, предложенная в 2001 г. Ф. Ронгиолетти и А. Ребора, определила микседематозный лишай более широко, а именно как состояние, включающее в себя склеромикседему (диффузная, системная форма) и папулезный муциноз (фокальная форма) (рис. 1) [5].

Этиология и патогенез

Этиология склеромикседемы неизвестна. Предполагается, что важную роль в развитии СМАГ играет парапротеинемия. Парапротеинами являются иммуноглобулины класса G, содержащие исключительно цепи типа лямбда или каппа, которые вырабатываются плазматическими клетками. Моноклональный белок – парапротеин – обнаружива-

ется в периферической крови практически у всех больных СМАГ, а у больного с отсутствием парапротеина в крови моноклональный белок был выявлен в пораженной коже [6].

Другой особенностью СМАГ является пролиферация фибробластов и синтез ими большого количества гликозаминогликанов. Связываясь с белком, гликозаминогликаны формируют высокомолекулярные углеводно-белковые комплексы – протеоглики, участвующие вместе с коллагеном, эластином и гликопротеидами в формировании межклеточного матрикса соединительной ткани. Избыточное отложение муцина при СМАГ происходит не только в коже, но и во внутренних органах [7]. Это приводит к развитию сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярных и церебральных нарушений, свидетельствуя о системном характере заболевания [8].

Учитывая явную ассоциацию СМАГ и парапротеинемии, были предприняты попытки оценить патогенное значение парапротеинов в развитии заболевания. Показано, что сыворотка крови, взятая у больных СМАГ, стимулирует пролиферацию фибробластов [9, 10]. Тем не

менее значение этих результатов подвергается сомнению в связи тем, что их не удалось воспроизвести при использовании очищенного иммуноглобулина из сыворотки больного [11]. Это подразумевает, что степень влияния парапротеина на деятельность тканевых фибробластов не играет определяющей роли в патогенезе склеромикседемы. Отсутствие ассоциации между клиническим улучшением после трансплантации стволовых клеток периферической крови больным СМАГ и исчезновением моноклональности добавляет сомнений в значимости парапротеина в патогенезе болезни [12].

В настоящее время предполагается, что в основе патогенеза СМАГ может лежать внутренний дефект фибробластов или, возможно, иной пока еще не идентифицированный циркулирующий фактор(ы), который может активировать фибробласты [11].

Эпидемиология

Точные показатели заболеваемости СМАГ неизвестны, так как формальные эпидемиологические исследования никогда не проводились. СМАГ считается очень редким заболеванием, причем в 2008 г. отмечалось, что в англоязычной медицинской литературе описано всего около 150 случаев болезни. Тем не менее и это число подвергается сомнению, так как описание данного

состояния менялось со временем, и многие случаи могли быть неправильно интерпретированы. Например, до того, как нефрогенный системный фиброз был выделен в качестве самостоятельного заболевания, его первые случаи могли ошибочно рассматриваться как склеромикседема [11].

СМАГ страдают, как правило, женщины в возрасте 40–50 лет. Прогрессирование заболевания может быть спровоцировано различными инфекционными заболеваниями (пневмония, энцефалит, ангины и др.) [13].

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания довольно типичны. Характерная локализация микседематозных высыпаний – лицо, шея, верхняя часть туловища, разгибательная поверхность конечностей. В дебюте заболевания высыпания представлены мелкими блестящими полушаровидными папулами, нередко располагающимися на фоне эритемы с четкими границами. По мере прогрессирования процесса количество лихеноидных узелков возрастает, они группируются, сливаются, формируя очаги поражения с восковидным блеском и выраженным уплотнением подлежащей кожи, которая приобретает синюшно-розовую окраску. В результате плотного отека кожа с трудом собирается в складку, при надавлива-

нии не образует ямки. Лицо может принимать маскообразный вид с утолщенными губами и носом, напоминая *facies leonina*. Нередко наблюдается разреженность волос на голове и наружной части бровей – симптом Хартога. Кожный процесс может сопровождаться парестезиями или зудом [14, 15].

Может наблюдаться склеродактилия. Кроме поражения кожи у больных иногда обнаруживается поражение внутренних органов, напоминающее таковое при склеродермии. Были описаны синдром Рейно, дисфункция пищевода и миопатия [8]. Менее частым, но потенциально угрожающим жизни осложнением может стать поражение нервной системы в форме энцефалопатии, комы и психоза [16–19]. Изредка СМАГ может привести к смерти, главным образом вследствие неврологических осложнений [8, 20].

Патогистологическая картина

Гистологические изменения кожи при СМАГ характеризуются очаговым отложением муцина и разрыхлением коллагеновых волокон, главным образом в верхней трети дермы. При использовании специальных красителей в поверхностных слоях дермы определяются скопления муцина между пучками коллагеновых волокон, а также звездчатой конфигурации фибро-



Рисунок 1. Классификация микседематозного лихена (МЛ) [5]

бласти, которые, как предполагается, и продуцируют муцин [21]. Существует прямая связь между характером этих изменений и степенью выраженности клинических проявлений заболевания [13, 22].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз СМАГ проводят с диффузной склеродермией, склеродермой Бушке, эозинофильным фасциитом [23]. Диффузная склеродермия отличается от СМАГ отсутствием папулезных элементов, характерным течением, при котором за стадией отека следует стадия уплотнения кожи, а не ее инфильтрация, частым развитием акросклероза. Отличительными признаками склеродермы Бушке являются внезапное начало после перенесенной инфекции и отсутствие поражения кожи кистей. Эозинофильный фасциит отличается выраженным уплотнением кожи без инфильтрации и папулезных элементов, сгибательными контрактурами конечностей, эозинофилией периферической крови.

Клиническую картину СМАГ могут напоминать проявления нефрогенного системного фиброза (нефрогенной фиброзирующей дермопатии) – заболевания, описанного в виде самостоятельной нозологической формы в 1997 г. В анамнезе у больных нефрогенным системным фиброзом присутствует заболевание почек, осложнившееся острой или хронической почечной недостаточностью. Развитие болезни связывают с применением препаратов гадолиния в качестве контрастных средств при проведении магнитно-резонансной томографии [11].

Лечение

Лечение СМАГ представляет собой трудную задачу. Для лечения склеромикседемы с переменным успехом использовались различные методы терапии. Традиционно применяемая терапия системными глюкокортикостероидными препаратами (преднизолон 20–30 мг/сут.), цитостатиками (мелфалан), ароматическими ретиноидами (изо-

третиноин и др.) не всегда бывает успешной.

Мелфалан ранее был препаратом выбора при СМАГ, однако часто проявлялась его выраженная гемато- и нефротоксичность [24]. Другие иммунодепрессанты – циклофосфамид и циклоспорин – использовали с переменным успехом [25–27].

В сочетании с иммуносупрессивной терапией для лечения больных СМАГ оказался эффективен плазмаферез, с помощью которого достигалась нормализация реологических свойств крови и элиминация парапротеинов из крови [28]. В случае использования только цитостатиков отмечается нормализация функциональной активности фибробластов, однако сохраняется высокий уровень парапротеинов в сыворотке крови. Возможно, сочетание иммуносупрессивной терапии и активного «вымывания» основного патогенетического фактора – парапротеина – из крови и обеспечивает некоторый клинический эффект у больных СМАГ.

Описана эффективность применения фотохимиотерапии у больных СМАГ и особенно экстракорпоральной фотохимиотерапии, выразившаяся в уменьшении выраженности индурации кожи и количества очагов поражения [7, 29].

Современные данные указывают на терапевтическую эффективность трансплантации аутологичных стволовых клеток [12, 30]. Данная методика применяется только в упорных случаях. Описано клиническое улучшение больных СМАГ после внутривенных вливаний иммуноглобулина [16]. В последнее время изучается эффективность при лечении СМАГ ингибитора протеасом бортезомиба [31].

Приводим собственное клиническое наблюдение (пациентка продемонстрирована на заседании Московского общества дерматовенерологов №1057 от 15 сентября 2011 г.).

Пациентка 44 лет, жительница Ставропольского края, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 9 августа 2011 г. с жалобами

на высыпания на коже лица, верхних и нижних конечностей, туловища, а также на общую слабость и снижение работоспособности.

Считает себя больной с начала 2009 г., когда впервые отметила появление множественных мелких высыпаний на коже голеней, передней поверхности бедер, наружной поверхности плеч. В марте 2009 г. больная перенесла острый гнойный менингоэнцефалит тяжелого течения, осложненный комой 1-й степени (в течение 6 дней). Спустя месяц после разрешения инфекционного процесса лихеноидные высыпания, аналогичные предшествовавшим, появились на коже разгибательной поверхности верхних конечностей и спины. Ухудшение состояния кожи больная отметила в апреле 2010 г., когда появились высыпания на коже лица, сопровождающиеся отечностью и покраснением.

Больная неоднократно обращалась за медицинской помощью, предполагались диагнозы фолликулит, распространенный ксантоматоз кожи, кожная форма гиперпаратиреоза, синдром Берта-Хогга-Дьюба. Проведенное обследование какой-либо патологии липидного и кальциевого обмена не выявило.

В ноябре 2010 г. была консультирована на кафедре дерматовенерологии и косметологии Ставропольской государственной медицинской академии, где была проведена диагностическая биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием, согласно которому морфологическая картина соответствовала муцинозу кожи. При повторной консультации был поставлен диагноз склеромикседема и назначено лечение: преднизолон в дозе 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы в течение 5 мес. до полной отмены. На фоне терапии отмечалась слабовыраженная положительная динамика в виде уменьшения интенсивности окраски кожи лица. На протяжении последующих 3 мес. пациентка к врачу не обращалась, самостоятельно не лечилась.

В июне 2011 г. пациентка была консультирована врачом-ревматологом. Было рекомендовано имму-

нохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, по результатам которого оказалась выявлена моноклональная секреция IgG-каппа (4,2 г/л) без снижения уровня поликлональных иммуноглобулинов. Секреция белка Бенс-Джонса не выявлена. Содержание β_2 -микроглобулина, С-реактивного белка, ревматоидного фактора – в пределах нормы. При повторной консультации врачом-ревматологом был поставлен диагноз склеромикседема, ассоциированная с моноклональной гиперпродукцией IgG-каппа, и назначено лечение: преднизолон в дозе 40 мг в сутки, препараты кальция. В полном объеме пациентка рекомендации не выполняла.

В конце июня 2011 г. для верификации диагноза и выбора адекватной терапии пациентка обратилась в Клинико-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, где был поставлен диагноз склеромикседема Арндта-Готтмана и рекомендовано лечение в условиях стационара учреждения. На момент поступления в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России пациентка принимала преднизолон в дозе 40 мг в сутки.

Кожный статус на момент поступления характеризовался распространенными высыпаниями с поражением кожи лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже лица на фоне разлитой эритемы ярко-красного цвета располагались множественные лихеноидные узелки бледно-розового цвета размером до 2 мм в диаметре. В периорбитальной и периоральной областях имелись резко возвышающиеся грубые складки, придающие лицу вид *facies leonina* (рис. 2). В области переносицы отмечались темно-розового цвета с восковидным блеском вертикальные складки, также отек и массивные очаги инфильтрации. В очагах поражения на лице определялся отек кожи, не оставлявший ямок при надавливании. Волосные фолликулы расширены, втянуты, подчеркнуто выражен симптом «апельсиновой корки». На коже жи-



Рисунок 2. Поражение кожи периорбитальной (а, в) и периоральной (б, г) областей: а, б – до лечения. На коже лица на фоне эритемы ярко-красного цвета отмечаются множественные лихеноидные узелки. В периорбитальной и периоральной областях определяются выраженные грубые складки кожи; в, г – после лечения. Уменьшение интенсивности эритемы. Уплотнение складок кожи и сглаживание узелковых элементов



Рисунок 3. Множественные лихеноидные узелки на коже плеч (а), после лечения значительно уплостились (б)

вота, спины, наружной поверхности верхних конечностей, передней поверхности бедер и голени на фоне четко отграниченной эритемы отмечались мелкие узелки диаметром до 3–5 мм полукруглых очертаний, блестящие при боковом освещении (рис. 3). Отмечена склонность вы-

сыпаний к слиянию с образованием очагов поражения с утолщенной, плотной, не собирающейся в складку кожей. Пушковые волосы в очагах поражения отсутствуют.

Для уточнения диагноза проведено гистологическое исследование кожи из очага поражения лопа-

точной области слева (рис. 4). В биоптатах эпидермис обычной толщины, слои дифференцированы. В верхних и средних отделах дермы наблюдается фибробластическая реакция, разволокненные пучки коллагена ориентированы в различных направлениях, по ходу коллагеновых пучков выявляется умеренно выраженная инфильтрация из гистиоцитов и фибробластов. При дополнительной окраске толуидиновым синим по ходу пучков выявляется умеренно выраженная метахромазия. Заключение: выявленные изменения характерны для склеромикседемы Арндта-Готтрона.

В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи патологически значимых отклонений не выявлено.

Перед началом терапии было проведено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи: при электрофоретическом исследовании белков концентрированной мочи определяются следы альбумина, белок Бенс-Джонса не выявлен. Заключение: моноклональная секреция IgG типа каппа (4,2 г/л) без снижения уровня поликлональных иммуноглобулинов. Секреция β_2 -микроглобулина, показатель С-реактивного белка и активность ревматоидного фактора в пределах нормы.

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов иммунохимического анализа, гистологического исследования биоптата кожи был поставлен диагноз склеромикседема Арндта-Готтрона.

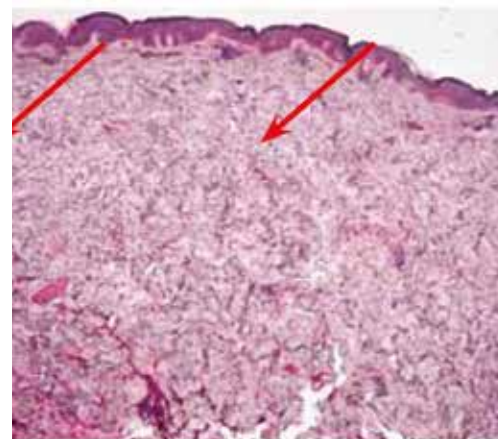
Проведено лечение: 8 процедур фильтрационного плазмафереза, методжект в дозе 10 мг подкожно 1 раз в неделю №3, преднизолон в дозе 40 мг/сут., альбумин 10% – 100 мл внутривенно капельно №4, антигистаминные препараты,

ингибиторы протонного насоса, витаминно-минеральные препараты, а также топические глюкокортикостероидные препараты, кремы и мази, содержащие нафталин и ихтиол.

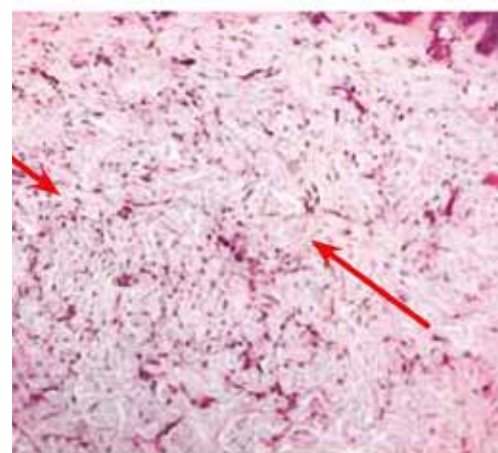
После выписки из стационара пациентка продолжила прием преднизолона в дозе 15 мг в сутки с марта 2012 г., метотрексата в дозе 7,5 мг 1 раз в 7 дней, наружно применяла увлажняющие и кератолитические мази.

Спустя 6 мес. от начала лечения отмечается положительная динамика: улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности эритемы, индurations и отека на коже лица и туловища (см. рис. 2, 3). При повторном иммунохимическом исследовании сыворотки крови от 29.03.2012 г. отмечено снижение уровня парапротеинов IgG типа каппа до 3,2 г/л.

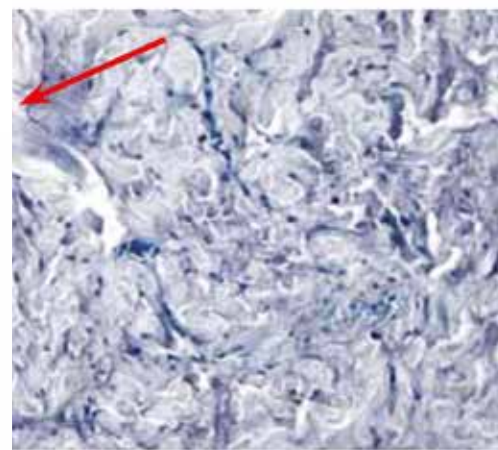
Таким образом, СМАГ является тяжелым системным заболеванием, трудно поддающимся терапии. Обращает на себя внимание, что вскоре после манифестации проявлений дерматоза у нашей пациентки развился менингоэнцефалит, осложнившийся комой, после чего наступило ухудшение кожного процесса. Хотя патология нервной системы, в том числе кома, может быть проявлением СМАГ, в данном случае можно предполагать, что перенесенный менингоэнцефалит стал сопутствующим фактором, ухудшившим течение заболевания кожи. Учитывая, что в основе патогенеза лежит парапротеинемия, патогенетически обоснованным является назначение плазмафереза. Назначение системных глюкокортикостероидов и цитостатиков одновременно с плазмаферезом позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта. Прогноз определяется длительностью течения и наличием осложнений, характерных для этого заболевания.



а



б



в

Рисунок 4. Гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения: а – фибробластическая реакция в верхних и средних отделах дермы. $\times 50$. Окраска гематоксилином и эозином; б – пучки коллагена ориентированы в различных направлениях, по ходу пучков выявляется умеренно выраженная инфильтрация из гистиоцитов и фибробластов (указано стрелками). $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином; в – метахромазия в зонах отложения муцина. $\times 200$. Окраска толуидиновым синим

Список литературы

1. Елькин В.Д., Митроковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь; 2004.
2. Gotttron H.A. Skleromyxedem (Eine eigenartige Erscheinungsform von Myxothesaurodermie). Arch. Derm. Syph. 1954; 199: 71–91.
3. Montgomery H., Underwood L.J. Lichen myxedematosus (differentiation from cutaneous myxedemas of mucoid state). J Invest Dermatol 1953; 20: 213–218.
4. Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989; 479–481.
5. Rongioletti F., Rebor A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 2001; 44 (2): 273–281.
6. Clark B.J., Mowat A., Fallowfield M.E. et al. Papular mucinosis: is the inflammatory cell infiltrate neoplastic? The presence of a monotypic plasma cell population demonstrated by in situ hybridization. Br J Dermatol. 1996; 135 (3): 467–470.
7. Чистякова И.А., Самсонов В.А. О муцинозах кожи. Вестн. дерматол. и венерол. 2003; (2): 28–30.
8. Dinneen A.M., Dicken C.H. Scleromyxedema. J Am Acad. Dermatol. 1995; 33 (1): 37–43.
9. Harper R.A., Rispler J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. Science 1978; 199 (4328): 545–547.
10. Ferrarini M., Helfrich D.J., Walker E.R. et al. Scleromyxedema serum increases proliferation but not the glycosaminoglycan synthesis of dermal fibroblasts. J Rheumatol 1989; 16 (6): 837–841.
11. Boin F., Hummers L.K. Scleroderma-like fibrosing disorders. Rheum Dis. Clin. North. Am 2008; 34 (1): 199–220.
12. Lacy M.Q., Hogan W.J., Gertz M.A. et al. Successful treatment of scleromyxedema with autologous peripheral blood stem cell transplantation. Arch. Dermatol. 2005; 141 (10): 1277–1282.
13. Кузнецова Н.П., Кривошеев Б.Н., Чашин А.Ю., Кривошеев А.Б. Муцинозы кожи. Склеромикседема Арндта-Готтрона. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2012; (2): 15–21.
14. Нечаев О.С., Данилов С.И., Пирятинская В.А. и др. Клинические наблюдения редкой формы муциноза кожи – генерализованного микседематозного лишена. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2006; (5): 30–32.
15. Karim A., Black M.M., Lawlor F. Clinicopathological cases. Case 5. Clin. Exp. Dermatol. 2003; 28: 343–344.
16. Shergill B., Orteu C.H., McBride S.R. et al. Dementia associated with scleromyxoedema reversed by high-dose intravenous immunoglobulin. Br J Dermatol. 2005; 153 (3): 650–652.
17. Berger J.R., Dobbs M.R., Terhune M.H. et al. The neurologic complications of scleromyxedema. Medicine (Baltimore) 2001; 80 (5): 313–319.
18. Nieves D.S., Bondi E.E., Wallmark J. et al. Scleromyxedema: Successful treatment of cutaneous and neurologic symptoms. Cutis 2000; 65 (2): 89–92.
19. Webster G.F., Matsuoka L.Y., Burchmore D. The association of potentially lethal neurologic syndromes with scleromyxedema (papular mucinosis). J Am Acad. Dermatol. 1993; 28 (1): 105–108.
20. Godby A., Bergstresser P.R., Chaker B. et al. Fatal scleromyxedema: report of a case and review of the literature. J Am Acad. Dermatol. 1998; 38 (2): 289–294.
21. Pomann J.J., Rudner E.J. Scleromyxedema revisited. Int J Dermatol. 2003; 42 (1): 31–35.
22. Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Патология кожи. М. 1993; 1: 259–260.
23. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. М.: Медицинское информационное агентство. 2009; 304.
24. Helm F., Helm T.N. Iatrogenic myelomonocytic leukemia following melphalan treatment of scleromyxedema. Cutis 1987; 39 (3): 219–223.
25. Rongioletti F., Hazini A., Rebor A. Coma associated with scleromyxoedema and interferon alfa therapy. Full recovery after steroids and cyclophosphamide combined with plasmapheresis. Br J Dermatol. 2001; 144 (6): 1283–1284.
26. Saigoh S., Tashiro A., Fujita S. et al. Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporine A. Dermatology 2003; 207 (4): 410–411.
27. Kuldeep C.M., Mittal A.K., Gupta L.K., et al. Successful treatment of scleromyxedema with dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy. Indian J Dermatol. Venereol. Leprol. 2005; 71 (1): 44–45.
28. Потекаев Н.С., Халдин А.А., Шкребец С.В., Потекаев Н.Н., Варламова Е.Ю. Плазмаферез в терапии склеромикседемы Арндта-Готтрона. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; (2): 18–20.
29. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В., Боровая О.В. Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; (4): 39–48.
30. Illa I., de la Torre C., Rojas-Garcia R. et al. Steady remission of scleromyxedema 3 years after autologous stem cell transplantation: an in vivo and in vitro study. Blood 2006; 108 (2): 773–774.
31. Migkou M., Gkatzamanidou M., Terpos E. et al. Response to bortezomib of a patient with scleromyxedema refractory to other therapies. Leuk Res 2011; 35 (11): 209–211.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник дерматологии и венерологии», №5, 2012 г., стр. 71–77.

Современные подходы к наружной терапии псориаза



Хлебникова А.Н.

Кафедра кожных и венерических болезней
ФППОВ МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

В наружной терапии псориаза ведущее место занимают топические глюкокортикостероиды. При выборе препарата необходимо учитывать чувствительность заболевания к различным классам топических стероидов. Дермовейт (клобетазола пропионат) является наиболее эффективным средством наружной терапии псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. При включении его в комплексную терапию псориаза регресс высыпаний отмечали в течение 3 нед. у 97,4% больных, при локализации процесса в области ладоней и подошв – у 91,5%. Основными показаниями к его использованию являются торпидность к предшествующей терапии, локализация в области ладоней и подошв, значительное снижение качества жизни.

Псориаз представляет собой одно из наиболее частых кожных заболеваний, которым в среднем страдают от 2 до 7% жителей планеты. Причины возникновения псориаза до сих пор точно не установлены. В соответствии с современными представлениями псориаз рассматривается как заболевание мультифакториальной природы с участием генетических, иммунных и средовых факторов. В основе заболевания лежит гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение дифференцировки кератиноцитов, нарушение функционирования иммунной системы, сопровождающиеся образованием иммунозависимых цитокинов и медиаторов воспаления, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме.

Самым ранним событием в развитии псориаза является приток активированных CD4+ клеток, которые индуцируют иммунные реакции, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр про-

воспалительных медиаторов, в первую очередь фактор некроза опухоли- α [1]. Он в свою очередь запускает цитокиновый каскад, стимулирующий клеточную активность эпидермиса, благодаря которой формируются эпидермальная гиперплазия, акантоз, эритема, клинически проявляющиеся формированием псориатических папул и бляшек [2].

Современные исследования свидетельствуют о том, что у больных псориазом отмечаются значительные нарушения функции эпидермального барьера, причем их выраженность коррелирует с тяжестью течения заболевания. Риск развития псориаза связан с мутациями генов в хромосоме 1q21, приводящими к дефекту синтеза белка филагрина, обеспечивающего процесс нормальной кератинизации. Гистологические признаки и молекулярные маркеры, выявляемые в коже лабораторных мышей, имеющих дефекты белков, ответственных за построение эпидермального

барьера, аналогичны изменениям кожи больных псориазом [3]. В частности, отмечается снижение экспрессии Е-кадгерина, удерживающего клетки друг с другом. Кроме того, в коже, пораженной псориазом, резко снижено количество керамидов и изменен их качественный состав за счет повышения доли фракций, содержащих сфингозин [4].

Для лечения псориаза используют различные лекарственные препараты, которые, как правило, имеют направленное действие на различные звенья патогенеза заболевания. В основе наружной терапии заболевания лежит подавление гиперпролиферации эпидермиса, нормализация дифференцировки кератиноцитов, ликвидация воспалительной реакции в дерме и, кроме того, восстановление эпидермального барьера. Ведущее место в наружной терапии псориаза занимают топические глюкокортикостероиды (ТГКС), что обусловлено их фармакологическими эффектами

ми. Глюкокортикостероиды взаимодействуют со стероидными рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток кожи, за счет чего осуществляется противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное, антиаллергическое действие. Выраженность этих эффектов определяется степенью связывания молекул стероида с определенными рецепторами.

Чувствительность к ТГКС зависит от клинической формы и локализации псориаза: высокочувствителен к ним интертригиозный псориаз, менее чувствителен обычный псориаз с локализацией на туловище и конечностях, малочувствителен псориаз ладоней, подошв, ногтей пластин [5]. При высокочувствительных к ТГКС разновидностях псориаза эффективны слабодействующие, при менее чувствительных – умеренно действующие, при малочувствительных – сильные и очень сильные ТГКС [5].

Клобетазола-17-пропионат является аналогом преднизолона с молекулярной массой 467 и химической формулой $C_{25}H_{32}O_5ClF$ [6]. При создании клобетазола был использован ряд трансформаций молекулы, значительно повысивших ее активность: прежде всего введение фтора в положение C9, метилирование в положении C16 и этерификация в положении C17 [7]. Это значительно повысило тропность молекулы к глюкокортикоидному рецептору альфа и увеличило ее липофильность, благодаря которой она обладает хорошей диффузией и способностью встраиваться в биологические мембраны [8]. Благодаря высокой активности клобетазола пропионат в виде крема и мази включен в группу «очень сильных» ТГКС. По способности вызывать сосудосуживающий эффект клобетазола пропионат в 1800 раз превосходит гидрокортизон [9]. Средний индекс вазоконстрикции при нанесении

клобетазола пропионата значительно превосходил аналогичный показатель, полученный при нанесении не только «сильных» ТГКС флюоцинида и бетаметазона валерата, но и «очень сильного» топического стероида бетаметазона дипропионата [6].

Клобетазола пропионат рекомендовал себя как высокоэффективное средство в лечении псориаза умеренного и тяжелого течения, резистентного к другим топическим стероидам [6]. В настоящее время в США он остается, несмотря на появление новых лекарственных средств, препаратом выбора наружного лечения псориаза [10]. При лечении псориаза клобетазола пропионат значительно превосходил по эффективности «сильные» топические кортикостероиды (II и III классы по американской классификации) [11, 12]. Использование мази клобетазола пропионата в течение 2 нед. позволило добиться значительного улучшения процесса у 95% больных, эффективность мази флюоцинида (II класс) в аналогичные сроки не превысила 64% ($p < 0,05$) [13]. Через неделю после лечения достигнутый эффект сохранялся у 89% больных, получавших клобетазола пропионат, и только у 41% больных, использовавших флюоцинид ($p \leq 0,001$) [13]. При сравнении мази клобетазола пропионата и бетаметазона валерата (III класс) было установлено, что ремиссия в первой группе пациентов была на 1–2 нед. продолжительнее [12]. Кроме того, ряд исследователей отмечали более стойкий терапевтический эффект после применения клобетазола пропионата у больных псориазом по сравнению с бетаметазона дипропионатом, который включен в группу «очень сильных» ТГКС [14]. Значительно улучшало результаты лечения псориаза использование мази клобетазола в сочетании с УФ-лучами спектра В и в качестве предварительного лечения перед фотохимиотерапией [15].

Наиболее распространенная методика лечения псориаза мазью и кремом клобетазола пропионата заключается в аппликациях 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед. Суммарная доза препарата не должна превышать 50 г/нед. затем рекомендуется переходить на интермиттирующие методики, позволяющие снизить стероидную нагрузку, продлить по времени лечение, свести к минимуму риск нежелательных явлений. Так, интермиттирующая методика аппликациями 3 раза в день крема клобетазола пропионата в 1, 4, 7, 11 и 13-й дни была эффективна у 70% больных псориазом [16]. Нанесение препарата 3 раза в день 1 раз в неделю на остаточные явления псориаза позволило продлить ремиссию до 21 нед. [16]. Из 132 больных псориазом, использовавших 2 раза в неделю клобетазол как поддерживающую терапию, у 75% межрецидивный период составил 3,8 мес., тогда как у больных, находившихся без лечения, после разрешения основных проявлений заболевания средняя продолжительность ремиссии варьировала от 2,2 до 3,3 мес. [17].

Соблюдение правил применения крема и мази клобетазола пропионата в лечении псориаза позволяет добиваться значительных терапевтических результатов без развития нежелательных побочных эффектов. Все случаи возникновения местных и системных побочных эффектов связаны с длительным его использованием на обширных участках кожи в дозировках, превышающих предельно допустимые. Выраженное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы отмечали у больных, страдающих тяжелым псориазом с поражением 10–50% кожного покрова, применявших 100–300 г/нед. крема или мази в течение длительного времени ежедневно (от 10 нед. до года) [18]. Описаны случаи развития синдрома Иценко-Кушинга у больных псориазом при нане-

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

сении более 100 г/нед., а также у больного псориазом с нарушением функции печени, лечившегося клобетазолом ежедневно 30 г/нед. в течение 5 лет [19, 20].

В последнее время в США широко используют новые лекарственные формы клобетазола пропионата, которые действуют достаточно поверхностно, а следовательно, более безопасны. При поражении кожи волосистой части головы доказана эффективность шампуня [21]. При умеренно выраженном процессе использование его 1 раз в день в течение 4 нед. позволяло добиться клинической ремиссии у 83,9% больных, применение 2 раза в неделю было достаточным у пациентов с минимальным поражением кожи волосистой части головы [21]. В терапии псориаза кожи волосистой части головы и гладкой кожи клобетазола пропионат также использовали в виде мыла. Применение его дважды в день в течение 2 нед. приводило к регрессу всех проявлений болезни и значительно превосходило по эффективности плацебо [23, 24]. Проведение 4-недельного курса терапии аэрозодем клобетазола пропионата у больных псориазом с поражением гладкой кожи привело к полной клинической ремиссии у 80% пациентов [22]. Безопасность лечения шампунем, мылом и аэрозодем клобетазола пропионата была сопоставима с безопасностью плацебо [21–24].

Представляем собственный опыт использования препарата Дермовеит в комплексном лечении вульгарного псориаза. Под наблюдением находились 35 больных (11 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 20 до 72 лет (средний возраст $51 \pm 2,5$ года). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 20 лет (в среднем $5,3 \pm 1,2$ года). Ранее все пациенты применяли различные топические кортикостероиды из группы «сильных» и «средней силы». Процесс у всех больных носил распространенный характер, локализовался на коже волосистой части головы, туловища и

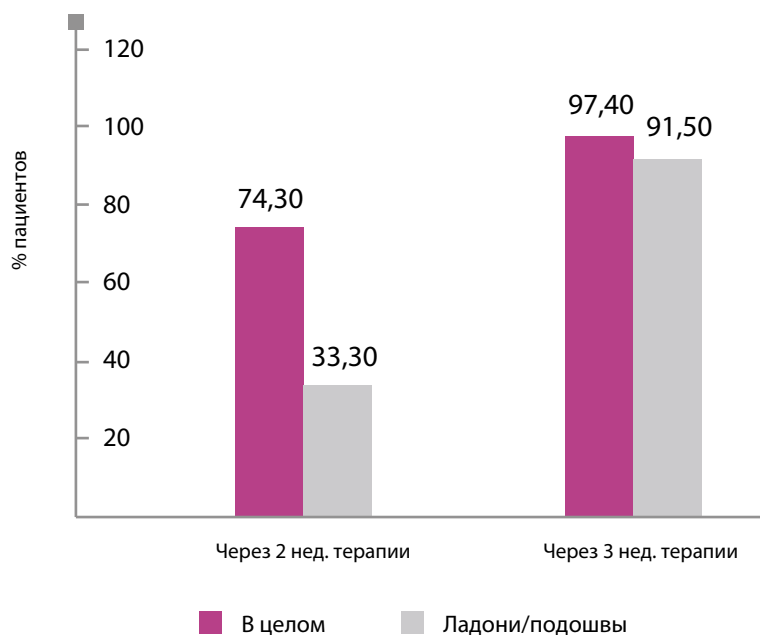


Рисунок 1. Доля пациентов с полным регрессом высыпаний при использовании Дермовеита

конечностей, у 12 пациентов отмечалось поражение ладоней и подошв. Оценку клинической картины заболевания проводили путем расчета индекса PASI, отмечался его разброс у пациентов от 14 до 32 (среднее значение $22,6 \pm 0,8$). Клинические показатели определяли до начала лечения, через 2 и 3 нед. терапии. Комплексное лечение проводили в течение 3 нед., оно включало гемодез 400 мл внутривенно (в/в) №5, тиосульфат натрия 30% 10 мл в/в №10, эссенциале 5 мл в/в №10, витамины B₂, B₆, B₁₂ внутримышечно (в/м) №10–15, сосудистые препараты, аксиолитики. Наружно назначали Дермовеит мазь 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед., затем 1 раз в день ежедневно на протяжении 1 нед. препарат наносили на очаги, локализующиеся на коже ладоней и подошв, а также на высыпания на гладкой коже, занимающие не более 30% поверхности кожного покрова. На остальные очаги назначали Кутивейт мазь 2 раза в день ежедневно. Однократно ежедневно рекомендовали увлажняющие средства.

Положительная динамика патологического процесса отмечалась в течение первой недели терапии и характеризовалась уменьшением

гиперемии, инфильтрации, шелушения. Через 2 нед. регресс псориазных очагов, на которые наносили Дермовеит, отмечен у 26 пациентов. У 8 больных для разрешения элементов понадобилось 3 нед. лечения (рис. 1). Снижение индекса PASI на 75% на фоне комплексной терапии отмечено у всех пациентов, после окончания лечения среднее значение индекса PASI составило $5,7 \pm 0,4$. Все больные хорошо переносили лечение, побочных реакций и осложнений, связанных с наружным лечением, отмечено не было.

У 12 пациентов с локализацией псориазных высыпаний на коже ладоней и подошв регресс высыпаний (уменьшение гиперемии, инфильтрации, шелушения), эпителизацию трещин и исчезновение субъективных ощущений констатировали на первой неделе лечения. Полное разрешение процесса на коже ладоней и подошв наблюдали через 2 нед. лечения у 4 пациентов и через 3 нед. – у 7 пациентов. У одного больного по окончании курса терапии минимальная инфильтрация и гиперемия в очагах сохранялись.

Ниже приводим собственные клинические наблюдения.

Пациент Р., 28 лет, обратил-



Рисунок 2. Вульгарный псориаз у больного Р., 28 лет: очаги поражения (а) полностью регрессировали после терапии (б)

ся с жалобами на высыпания на коже головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Страдает псориазом с 20-летнего возраста. Дебют заболевания развился после сильного нервного стресса, отмечались распространенные высыпания на коже волосистой части головы, туловища и конечностей. В результате терапии десенсибилизирующими средствами, витаминами и УФ-излучением была достигнута клиническая ремиссия. В дальнейшем отмечал ежегодные обострения преимущественно в осенне-зимний период. Как правило, процесс носил ограниченный характер, появлялись единичные высыпания на коже волосистой части головы, туловища, конечностях. По назначению врача получал витаминотерапию, антигистаминные препараты, салициловую мазь в сочетании с ТГКС (флуцидлар, преднизолоновая мазь). Настоящее обострение началось 2 мес. назад на фоне нервного стресса. Семейный анамнез – отец пациента страдает псориазом. Аллергоанамнез без особенностей. Вредные привычки – курит.

Объективное обследование. Процесс локализуется на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже волосистой части головы отмечаются единичные бляшки красного цвета с наложением чешуек желтого цвета на поверхности. По линии роста волос в лобно-височной и затылочной

областях сливающиеся псориазические бляшки переходят на гладкую кожу («псориазическая корона»). На коже туловища и конечностей определяются единичные отечные папулы красного цвета с наложением чешуек серебристого цвета на поверхности. Кроме того, отмечаются бляшки застойно-красного цвета размером от 1,5×3,0 до 4,0×6,0 см, покрытые чешуйками желтого цвета (рис. 2а). Субъективных ощущений нет. Индекс PASI равен 18,3.

При лабораторном исследовании в клиническом и биохимическом анализах крови отклонений от нормы не выявлено.

Диагноз: вульгарный псориаз, стационарная стадия.

Лечение: Тиосульфат натрия 30% – 10 мл в/в №5, эссенциале 5 мл в/в №10, витамин В₆ – 2 мл в/м через день, витамин В₁₂ 400 мкг в/м через день. Местно: на кожу волосистой части головы, туловища и конечностей – Дермовеит мазь 2 раза в день. Через 2 нед. лечения на коже волосистой части головы процесс регрессировал. На коже туловища и конечностей на месте псориазических папул и бляшек – очаги легкой гиперемии и гиперпигментации. Индекс PASI равен 2,3. В дальнейшем рекомендовано использование эмолентов.

Учитывая длительное хроническое течение заболевания, неоднократное использование ранее различных топических кортикостероидов, а также выраженную инфильтрацию элементов в

настоящее обострение, в качестве средства наружной терапии был выбран очень сильный топический глюкокортикостероид Дермовеит. Использование Дермовеита в комплексном лечении в течение 2 нед. привело к регрессу псориазических высыпаний на всех участках кожного покрова (гладкая кожа и волосистая часть головы); (рис. 2б). Необходимо отметить, что ранее пациент всегда применял в сочетании с топическими кортикостероидами кератолитики и регресс высыпаний, как правило, отмечал через 4 нед. от начала терапии.

Больной Т., 32 лет, поступил с жалобами на высыпания на коже туловища и конечностей. Страдает псориазом в течение 7 лет. Первые высыпания появились после сильного нервного стресса. Длительно процесс носил ограниченный характер, локализовался преимущественно на волосистой части головы, локтях. По назначению врача использовал кортикостероидные мази (синаflan, целестодерм). Настоящее обострение в течение 2 мес. пациент связывает с нервным стрессом (конфликт на работе). Для преодоления стрессовой ситуации употреблял алкогольные напитки. Подобное обострение отмечает впервые, высыпания распространились на кожу туловища и конечностей. Пациент обратился к дерматологу и был направлен на стационарное лечение. Семейный анамнез не отягощен. Аллергоа-



Рисунок 3. Псориаз у больного Т., 32 лет: высыпания на коже ладоней и предплечий (а) также полностью разрешились после терапии (б)

намнез – без особенностей. Вредные привычки – курит, употребляет алкогольные напитки.

Объективное обследование: процесс распространенный, локализуется на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен отечными папулами и бляшками размером от 1,5×1,5 до 3,0×3,0 см красного цвета с наслоением серебристых чешуек на поверхности. На ладонях отмечаются сливные псориазные бляшки, покрытые гиперкератотическими наслоениями, трещинами (рис. 3а). На ногтевых пластинах кистей определяются изменения по типу «масляного пятна». Субъективно – болезненность в области трещин на ладонях. Индекс PASI равен 30,5.

В клиническом и биохимическом анализах крови изменений не выявлено.

Диагноз: вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия.

Лечение: гемодез 400 мл в/в капельно №7, тиосульфат натрия 10% – 10 мл в/в №7, эссенциале 5 мл в/в, витамины группы В, трентал. Наружное лечение: Дермовейт 2 раза в день на кожу кистей и предплечий (2 нед.), затем 1 раз в день (1 нед.) в сочетании с увлажняющими средствами. На очаги поражения на других участках кожи – Кутивейт 2 раза в день.

На фоне лечения отмечается положительная динамика, псориазные высыпания на коже кистей и предплечий регресси-

ровали (рис. 3б). На остальных участках кожного покрова все элементы в стадии разрешения, отмечается незначительная гиперемия и минимальная инфильтрация. На 3-й нед. лечения индекс PASI равен 7,5.

В клинической картине заболевания выделялись сливные высыпания на коже кистей, покрывающиеся болезненными трещинами. Кроме того, высыпания на открытых участках кожного покрова служили причиной выраженного беспокойства больного. Учитывая снижение качества жизни больного из-за поражения кожи кистей и нижней трети предплечий, для достижения максимально быстрого терапевтического результата в качестве средства наружной терапии этих участков кожного покрова был выбран сверхсильный топический глюкокортикостероид Дермовейт. Использование Дермовейта в комплексном лечении в течение 2 нед. 2 раза в день ежедневно, затем в течение 1 нед. 1 раз в день в сочетании с увлажняющими средствами привело к полному регрессу псориазных высыпаний. Необходимо отметить, что разрешение процесса достигнуто в максимально короткие сроки без дополнительного использования кератолитиков.

Наш опыт свидетельствует, что Дермовейт (клобетазол пропионат) является высокоэффективным средством наружной терапии в комплексном лечении псориаза. Полный регресс клини-

ческих симптомов заболевания при аппликациях Дермовейта 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед. наблюдали у 74,3% больных, однократное ежедневное использование препарата в сочетании с эмолентами в течение последующей недели привело к разрешению процесса у 97,1% больных. Эффективность терапии Дермовейтом при локализации процесса на ладонях и подошвах составила 91,5%, при этом для достижения результата у 2/3 больных понадобилось 3 нед. терапии. Препарат хорошо переносится и при соблюдении правил назначения, практически не имеет побочных эффектов. Благодаря высокой антипролиферативной и иммуносупрессивной активности Дермовейта возможен регресс всех клинических симптомов заболевания без дополнительного назначения кератолитиков. В то же время необходимо помнить о важности присоединения эмолентов к наружной терапии псориаза. Назначение Дермовейта обосновано: 1) при среднетяжелом и тяжелом течении псориаза при локализации на гладкой коже и волосистой части головы; 2) при резистентных к стандартной терапии формах; 3) при локализации процесса на ладонях и подошвах. Кроме того, мы считаем целесообразным назначение препарата в случаях резкого снижения качества жизни больного, которое часто обусловлено локализацией высыпаний на открытых участках кожного покрова.

Список литературы

1. Krueger G., Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. Arch Dermatol 2004; 140: 218–225.
2. Glowacka E., Lewkowicz P., Rotsztein H. et al. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils-fibroblasts interaction in psoriasis. ADV Med Sci 2010; 55: 254–260.
3. Ghadially R., Reed J.T., Elias P.M. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. J Invest Dermatol 1996; 107: 558–564.
4. Lew B.L., Cho Y., Kim J. et al. Ceramides and cell signaling molecules in psoriatic epidermis: reduced levels of ceramides, PKC-alpha, and JNK. J Korean Med Sci 2006; 21: 95–99.
5. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориатический артрит. Товарищество научных изданий КМК, М., 2007; 300 с.
6. Olsen E.A., Cornell R.C. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 246–255.
7. Hehir M., duVivier A., Eilon L. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 143–151.
8. Portner M., Mollmann H., Rohdewald P. Glucocorticoid receptors in human synovial tissue and relative receptor affinities of glucocorticoid-21-esters. Pharm Res 1988; 5: 623–627.
9. Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C. A comparison of clobetasol propionate 0,05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0,05 percent ointment in the treatment of psoriasis. Cutis 1986; 37: 213–220.
10. Pearce D.J., Stealey K.H., Balkrishnan R. et al. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. Int J Dermatol 2006; 45: 370–374.
11. Bleeker J. Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0,1% and clobetasol propionate cream 0,05%. Curr Med Res Opin 1975; 3: 225–228.
12. Corbett M.F. The response of psoriasis to betamethasone valerate and clobetasol propionate: a 6-month controlled study. Br J Dermatol 1976; 94(suppl 12): 89–93.
13. Jegasothy B., Jacobson C., Levine N. Clobetasol propionate versus fluocinonide creams in psoriasis and eczema. Int J Dermatol 1985; 24: 461–465.
14. Gip L., Hamfelt A. Studies on the efficacy and adrenal effects of Diprolene ointment 0,05 percent and Dermovate ointment 0,05 percent in patients with psoriasis or other resistant dermatoses. Cutis 1984; 33: 215–223.
15. Gould P.W., Wilson L. Psoriasis treated with clobetasol propionate and photochemotherapy. Br J Dermatol 1978; 98: 133–136.
16. Hradil E., Lindstrom C., Moller H. Intermittent treatment of psoriasis with clobetasol propionate. Acta Derm Venereol 1978; 58: 375–377.
17. Svartholm H., Larsson L., Frederiksen B. Intermittent topical treatment of psoriasis with clobetasol propionate («Dermovate»). Curr Med Res Opin 1982; 8: 154–157.
18. Staughton R.C., August P.J. Cushing's syndrome and pituitary-adrenal suppression due to clobetasol propionate. Br Med J 1975; 24: 419–421.
19. Lawlor F., Ramabala K. Iatrogenic Cushing's syndrome – a cautionary tale. Clin Exp Dermatol 1984; 9: 286–289.
20. Gen R., Akbay E., Sezer K. Cushing syndrome caused by topical corticosteroid: a case report. Am J Med Sci 2007; 333: 173–174.
21. Poulin Y., Papp K., Bissonnette R. et al. Clobetasol propionate shampoo 0,05% is efficacious and safe for longterm control of moderate scalp psoriasis. J Dermatol Treat 2010; 21: 185–192.
22. Feldman S.R. Effectiveness of clobetasol propionate spray 0,05% added to other stable treatments: add-on therapy in the COBRA trial. Cutis 2007; 80(5 Suppl): 20–28.
23. Gottlieb A.B., Ford R.O., Spellman M.C. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0,05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. J Cutan Med Surg 2003; 7: 185–192.
24. Reid D.C., Kimball A.B. Clobetasol propionate foam in the treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 1735–1740.

Впервые опубликовано в журнале «Фармакотерапия в дерматовенерологии», 5/2010, с. 124-134

Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных пиодермиями



Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р.
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
г. Санкт-Петербург

Выбор наружной антибактериальной терапии пиодермий осуществляется преимущественно эмпирическим путем. Сульфатиазол серебра обладает выраженным противовоспалительным и антибактериальным свойствами в отношении широкого спектра микроорганизмов.

На коже человека существуют сложные сообщества бактерий, грибов и вирусов, объединяемых понятием «микробиота кожи». Численность и состав микробиоты кожи индивидуальны у каждого человека и зависят от влажности, местной температуры, уровня секреции кожного сала, действия экзогенных факторов. Различные анатомические области кожного покрова и слизистых оболочек представляют собой своеобразные экологические ниши, являющиеся средой обитания для определенных организмов. Микробиота постоянно взаимодействует с иммунной системой человека, и нарушения качественно-количественного баланса микроорганизмов, населяющих кожу, играют значимую роль в механизме развития многих дерматологических заболеваний [1].

Пиодермии (гнойничковые болезни кожи) – инфекционные за-

болевания кожи, развивающиеся в результате внедрения в нее бактерий – патогенных пиококков. Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) и стрептококки являются наиболее частыми возбудителями гнойничковых болезней кожи [2]. Во многих странах пиодермии включены в гетерогенную группу инфекций кожи и мягких тканей.

Гнойничковые болезни кожи занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний дерматоневрологического профиля. Лечение пиодермий обычно проводится в амбулаторных условиях, только в случае тяжелых, распространенных форм больных направляют в стационар. В настоящее время в развитых странах наблюдается увеличение случаев госпитализации пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей [3]. Од-

ной из причин данного повышения является рост частоты пиодермий, обусловленных внутрибольничным и в значительной степени внебольничным MRSA. Результаты глобального микробиологического мониторинга показали, что в период 1998–2004 гг. золотистый стафилококк доминировал в структуре возбудителей инфекций кожи и мягких тканей (44,6%), при этом доля MRSA составляла 35,9% от всех стафилококков [4]. Пик заболеваемости пиодермиями приходится на теплое время года (лето и осень). Основным резервуаром золотистого стафилококка является человеческий организм, а передача этих бактерий осуществляется главным образом путем прямого и непрямого контакта. Уровень колонизации этого возбудителя на коже существенно выше в области спины, аксиллярных впадин и стоп – участках с наиболее высокой локальной влажностью и температурой [5]. Адгезия золотистого стафилококка возможна только на поврежденных кератиноцитах в присутствии компонента клеточной стенки – фибронектина. Поэтому к развитию пиодермий predisполагают нарушения целостности кожных покровов – мацерация кожи, микротравмы, укусы насекомых [6].

А. В. Самцов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, МО РФ

И. Н. Теличко – д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, МО РФ

А. В. Стаценко – д.м.н., зам. по клинической работе заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, МО РФ

В. Р. Хайрутдинов – д.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, МО РФ

Среди стрептококков, приводящих к развитию первичных пиодермий, наиболее распространенным является *Streptococcus pyogenes* – бета-гемолитический стрептококк группы А. Этот возбудитель обладает наиболее выраженными инвазивными свойствами. Стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*) часто обнаруживают у пациентов с сахарным диабетом, стрептококки групп С, D и G обычно встречаются при смешанных (в первую очередь в сочетании с *Staph. aureus*) инфекциях кожи и мягких тканей [7].

До недавнего времени считалось, что колонизация грамотрицательных бактерий на коже здорового человека – редкое явление, развивающееся в результате контаминации содержимым желудочно-кишечного тракта. Современные исследования демонстрируют, что у здоровых людей эти микроорганизмы в изобилии встречаются даже на кожных покровах с относительным дефицитом влаги – предплечьях, бедрах и голених [1].

В качестве этиотропной терапии гнойничковых дерматозов назначают наружные и системные антибактериальные средства, при этом в подавляющем большинстве случаев выбор препаратов производится эмпирически [3, 8]. Исследования традиционными микробиологическими методами позволяют идентифицировать только 1% микробиота кожи, быстрорастущие бактерии вытесняют другие организмы при культивировании в стандартных лабораторных условиях. Преимуществом назначения антибактериальных средств эмпирическим путем является возможность быстрого начала лечения и снижение финансовых затрат на выполнение дополнительных исследований [8]. Препаратами выбора для системной антибактериальной терапии наиболее тяжелых пиодермий, обусловленных внебольничным MRSA, являются клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол, доксициклин и линезолид. При развитии внутрибольничной инфекции MRSA кожи и мягких тканей применяют ванкомицин, линезолид, даптомицин, телаванцин и клиндамицин [9]. В то же время на-

значение системных антибиотиков даже короткими курсами приводит к значительному снижению бактериального многообразия микробного пейзажа кожи и длительной потере ряда представителей микробиомов, что сопровождается улучшением условий для колонизации патогенными возбудителями [10].

Применение современных наружных антибактериальных средств при лечении пиодермий позволяет избежать многих побочных эффектов системной антибиотикотерапии и направленно воздействовать на восстановление физического и иммунологического барьера кожных покровов. Дезинфицирующие и антимикробные свойства серебра известны очень давно. Соединения серебра проявляют токсическое действие в отношении широкого спектра патогенных бактерий, вирусов, грибов. Наружные средства на основе соединений серебра и сульфаниламидов обладают не только антибактериальным, но и противовоспалительным свойством. Бактериостатический эффект сульфаниламидов многократно усиливается ионами серебра, способными подавлять жизнедеятельность широкого спектра бактерий и грибов путем взаимодействия с нуклеиновыми кислотами, повреждения структурных белков мембран и клеточной стенки [11–13]. Известно, что одним из факторов, повышающих устойчивость бактерий к неблагоприятному действию окружающей среды, является формирование специфически организованных биопленок на поверхности кожи. Биопленка имеет сложную архитектуру, а патогенные микроорганизмы в ее составе обладают более высокой резистентностью к действию антибактериальных препаратов. Введение солей серебра в различные соединения препятствует росту и образованию бактериальных биопленок [12]. Кроме того, сульфатазол серебра стимулирует регенерацию тканей путем усиления пролиферации кератиноцитов и активности фибробластов, повышения микроциркуляции, что приводит к ускорению эпителизации эрозий и рубцевания язв [13, 14]. Соединение сульфатазол серебра

характеризуется стабильностью, не разлагается под влиянием света и обладает незначительной растворимостью; при местном применении концентрация активного вещества длительно поддерживается в коже на высоком уровне.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности, безопасности и переносимости крема Аргосульфан[®], содержащего 2% сульфатазола серебра, в сравнении с 3% мазью тетрациклина в лечении больных с пиодермиями.

Материал и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов с гнойничковыми заболеваниями кожи, в том числе 31 (62%) мужчина и 19 (38%) женщин (средний возраст $23,5 \pm 4,1$ года). У 26 (52%) больных был установлен диагноз импетиго, у 11 (22%) – фолликулит, у 9 (18%) – остиофолликулит, у 4 (8%) – эктима. Пациенты в случайном порядке были разделены на две группы, рандомизированные по полу и возрасту: в 1-ю группу вошли 35 человек, во 2-ю группу – 15 человек. В обеих группах все пациенты применяли в виде монотерапии наружные антибактериальные средства 2 раза в сутки: в 1-й группе – 2% крем Аргосульфан[®], во 2-й – 3% мазь тетрациклина. Оценку клинической эффективности препаратов проводили на 5-е, 10-е и 14-е сутки лечения.

Всем больным до начала и на 10-е сутки терапии проводилось бактериологическое исследование отделяемого эрозий (забор осуществлялся с участка кожи площадью 1 см²). Материал в стерильных пробирках с транспортной средой AMIES доставлялся в лабораторию в течение 24 часов с соблюдением рекомендованного температурного режима. Посев бактериологического материала проводили количественным методом на питательную среду (кровяной агар) с последующей инкубацией в течение 24–48 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии со стандартными лабораторными методиками [15]. Патогенные микроорганизмы и условно-патогенные в высоком титре расценивались как этиологически значимые. Статисти-

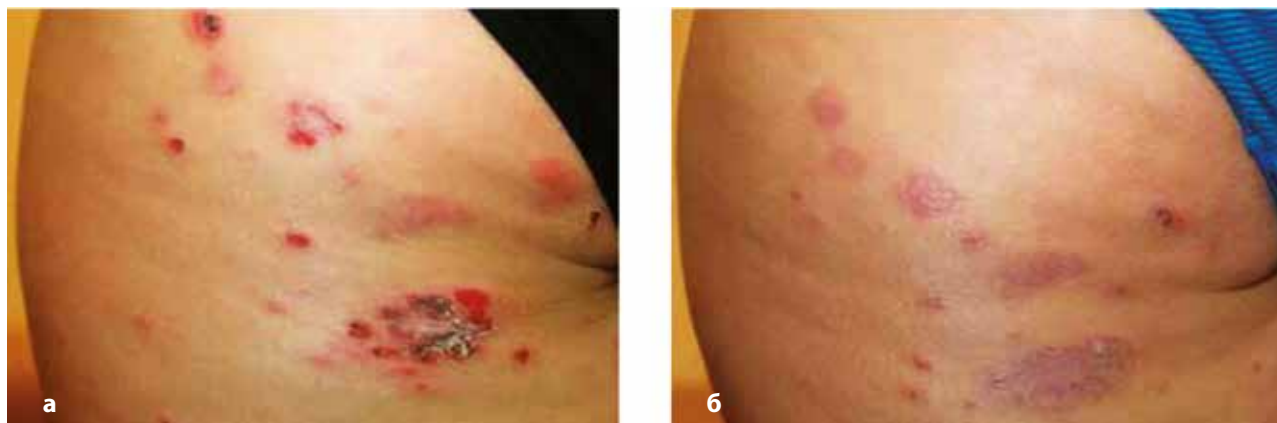


Рисунок 1. Импетиго у больной до начала терапии (а) и через 10 дней после начала лечения (б): а – очаги поражения представлены гнойно-геморрагическими корками на эритематозном основании, часть высыпаний регрессировала с формированием постэруптивной эритемы; б – отмечается полный регресс высыпаний с образованием постэруптивной эритемы

ческая обработка данных проводилась с использованием статистической программы «SPSS Statistics 17.0» (SPSS Inc, 2008).

Результаты

Анализ результатов исследования по оценке эффективности терапии показал, что на 5-е сутки клиническое выздоровление в 1-й группе наступило у 19 (54,3%) больных: 6 (17,1%) – с остиофолликулитом, 5 (14,3%) – с фолликулитом, 8 (22,9%) – с импетиго; улучшение – у 16 (45,7%) пациентов: 3 (8,6%) – с фолликулитом, 10 (28,6%) – с импетиго, 3 (8,6%) – с эктимой. Во 2-й группе клиническое выздоровление отмечалось у 4 (26,7%) пациентов: 3 (20,0%) – с остиофолликулитом, 1 (6,7%) – с фолликулитом; улучшение – у 7 (46,7%) больных: 2 (13,3%) – с фолликулитом, 5 (33,3%) – с импетиго; отсутствие эффекта зарегистрировано у 4 (26,7%) больных: 3 (8,6%) – с импетиго, 1 (6,7%) – с эктимой.

мой ($p < 0,01$).

К 10-м суткам клиническое выздоровление в 1-й группе было достигнуто у 33 (94,3%) больных: 6 (17,1%) – с остиофолликулитом, 8 (22,9%) – с фолликулитом, 18 (51,4%) – с импетиго, 1 (3,0%) – с эктимой; улучшение – у 2 (6,1%) пациентов с эктимой (рис. 1,2). Во 2-й группе клиническое выздоровление отмечено у 8 (53,3%) пациентов: 3 (20,0%) – с остиофолликулитом, 2 (13,3%) – с фолликулитом, 3 (20,0%) – с импетиго; улучшение – 5 (33,3%): 1 (6,7%) – с фолликулитом, 4 (26,7%) – с импетиго; отсутствие эффекта – у 2 (13,3%): 1 (6,7%) – с импетиго, 1 (6,7%) – с эктимой.

На 14-е сутки терапии в 1-й группе у всех 35 (100%) пациентов наступило клиническое выздоровление; во 2-й группе клиническое выздоровление отмечено у 11 (73,3%) пациентов: 3 (20,0%) – с остиофолликулитом, 3 (20,0%) – с фолликулитом, 5 (33,3%) – с импетиго; улучшение – у

2 (13,3%) больных с импетиго; отсутствие эффекта – у 2 (13,3%) больных: 1 (6,7%) – с импетиго, 1 (6,7%) – с эктимой.

Во 2-й группе клиническое выздоровление на 14-е сутки терапии не было достигнуто у 1 пациента с эктимой, у 1 – с импетиго и у 2 – с фолликулитами. Неэффективность 3% тетрациклиновой мази у данных больных явилась причиной смены наружного препарата на крем Аргосульфан®, после чего было достигнуто клиническое выздоровление.

Средние сроки выздоровления больных в 1-й группе составили $8,7 \pm 0,9$ сут., во 2-й группе – $13,1 \pm 2,7$ сут. ($p < 0,01$).

Показатели оценки клинической эффективности сравниваемых препаратов на 5-е, 10-е и 14-е сутки лечения приведены в табл. 1.

Средние сроки разрешения симптомов пиодермий в обеих группах представлены в виде диаграммы на рис. 3.

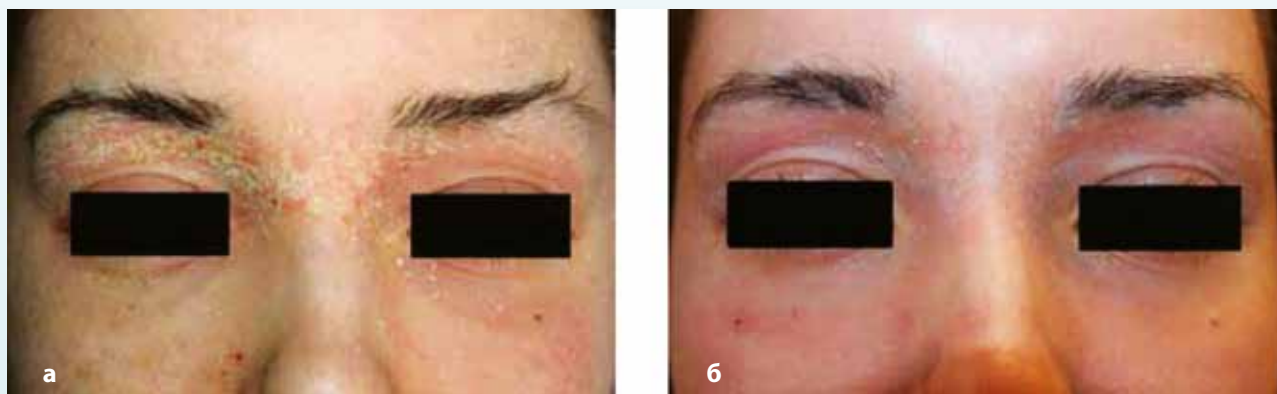


Рисунок 2. Пациентка с импетиго до (а) и через 10 дней после начала лечения (б): а – на коже век, лба, спинки носа – гнойные корки золотистого цвета; б – полный регресс гнойных корок с образованием постэруптивной эритемы с белыми мелкими чешуйками на поверхности

Таблица 1. Оценка выраженности симптомов пиодермий до начала лечения и в процессе терапии

Симптом	Средний показатель оценки (X), в баллах							
	0-й день		5-й день		10-й день		14-й день	
	Арго-сульфан®	тетра-циклин	Арго-сульфан®	тетра-циклин	Арго-сульфан®	тетра-циклин	Арго-сульфан®	тетра-циклин
Болезненность при пальпации	2,8	2,8	0,3	1,1	0,3	0,6	0	0,1
Наличие пустул/фликтен	2,9	2,7	0,4	1,6	0	0,7	0	0,1
Гиперемия	3	3	1,2	2,1	0,6	1,2	0	0,6
Воспалительная инфильтрация	2,8	2,7	0,4	1,7	0,3	0,8	0	0,2
Отечность тканей	2,6	2,5	0,5	1,6	0,3	0,7	0	0,1

Примечание. X – средняя арифметическая простая. Представленные показатели выражены в баллах по шкале от 0 до 3: 0 – симптомы отсутствуют; 1 – симптомы слабо выражены; 2 – симптомы умеренно выражены; 3 – симптомы сильно выражены.

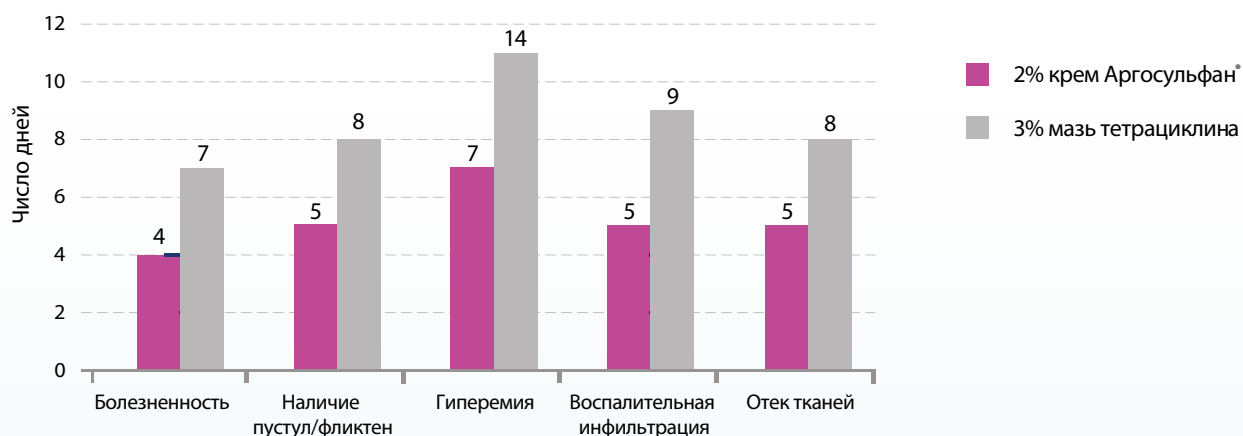


Рисунок 3. Средние сроки разрешения симптомов пиодермий в сравниваемых группах

Таблица 2. Микробиологический состав в отделяемом эрозий больных с пиодермиями до и после лечения

Возбудитель пиодермии	До лечения		После лечения			
			Аргосульфан®		тетрациклин	
	частота, %	КОЕ/см², X (x25–x75)	частота, %	КОЕ/см², X (x25–x75)	частота, %	КОЕ/см², X (x25–x75)
Staphylococcus aureus	42,9	37,8 (23,4–70,8)	10,0	5,5 (2,4–7,5)	33,3	19,2 (14,7–26,9)
Streptococcus pyogenes	22,9	31,2 (21,6–43,6)	–	–	19,8	11,1 (6,8–17,4)
Staphylococcus epidermidis	5,7	13,0 (8,2–17,7)	75,0	10,3 (6,1–17,2)	19,8	12,0 (9,1–16,2)
Staphylococcus haemolyticus	11,4	22,3 (14,5–35,5)	–	–	13,2	12,3 (8,5–18,5)
Staphylococcus saprophyticus	8,6	11,2 (8,2–14,1)	15,0	7,2 (4,3–12,4)	6,6	17,0
Enterococcus faecalis	8,6	9,0 (7,5–12,5)	–	–	6,6	12,0

Примечание. X – медиана; x₂₅–x₇₅ – верхний и нижний квартили, КОЕ – колониеобразующая единица.

Микробиологический пейзаж отделяемого эрозий представлен в табл. 2. Среди возбудителей пиодермий наиболее часто встречались *Staph. aureus* (42,9%), *Str. pyogenes* (22,9%) и *Staph. haemolyticus* (11,4%) в значительных количествах – 37,8 (23,4–70,8), 31,2 (21,6–43,6) и 22,3 (14,5–35,5) КОЕ/см², соответственно. На 10-е сутки от начала лечения в 1-й группе высевались сапрофитные *Staph. Epidermidis* – в 75% случаев – 10,3 (6,1–17,2) КОЕ/см² и *Staph. saprophyticus* – в 15% случаев 7,2 (4,3–12,4) КОЕ/см². Патогенный *Staph. aureus* был обнаружен только в 10% материала в низком титре – 5,5 (2,4–7,5) КОЕ/см².

Во 2-й группе после лечения встречаемость *Staph. aureus* у пациентов составила 33,3%, *Str. pyogenes* – 19,8%, *Staph. epidermidis* – 19,8%, *Staph. haemolyticus* – 13,2%, при этом

микроорганизмы на коже обнаружались в высоких титрах – 19,2 (14,7–26,9), 11,1 (6,8–17,4), 12,0 (9,1–16,2) и 17,0 КОЕ/см² соответственно.

Необходимо отметить, что на фоне терапии препаратом Аргосульфан[®], отмечалось значимое подавление роста патогенного *Staphylococcus aureus* (в 6,9 раза) – с 37,8 (23,4–70,8) до 5,5 (2,4–7,5) КОЕ/см² (p<0,01). При этом практически не наблюдалось угнетения представителей нормальной микрофлоры кожи *Staph. epidermidis* – с 13,0 (8,2–17,7) КОЕ/см² до 10,3 (6,1–17,2) КОЕ/см² (p>0,01) и *Staph. saprophyticus* – с 11,2 (8,2–14,1) до 7,2 (4,3–12,4) КОЕ/см² (p>0,01).

Нежелательных явлений и побочных реакций, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было. Все пациенты отметили хорошую переносимость наружных препаратов.

Выводы

Наружная антибактериальная монотерапия гнойничковых болезней кожи кремом Аргосульфан[®], более эффективна, чем 3% мазью тетрациклина.

Использование крема с 2% сульфатамиозола серебра Аргосульфан[®] позволяет значительно сократить сроки лечения больных пиодермиями.

Препарат Аргосульфан[®] в значительной степени подавляет рост патогенного *Staphylococcus aureus* и оказывает минимальное влияние на жизнедеятельность нормальной микрофлоры кожи.

Высокая клиническая и микробиологическая эффективность крема Аргосульфан[®] позволяет рекомендовать его для эмпирической терапии больных с гнойничковыми заболеваниями кожи.

Список литературы

1. Chen Y.E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol 2013; 69 (1): 143–155.
2. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. Cleve Clin J Med 2012; 79 (1): 57–66.
3. Edelsberg J., Taneja C., Zervos M. et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1516–1518.
4. Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 7–13.
5. Leekha S., Diekema D.J., Perencevich E.N. Seasonality of staphylococcal infections. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (10): 927–933.
6. Skull S.A., Krause V., Coombs G. et al. Investigation of a cluster of Staphylococcus aureus invasive infection in the top end of the Northern Territory (NT). Aust N Z J Med 1999; 29: 66–72.
7. Tognetti L., Martinelli C., Berti S. et al. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 (8): 931–941.
8. Yazdani C., Hanna N. Comparative Analysis of Empiric Antimicrobial Treatments for Skin and Soft Tissue Infections in Newly Hospitalized Patients. J Pharm Pract 2013 Sep 27 [Epub ahead of print].
9. Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient management of skin and soft tissue infections in the era of community-associated MRSA. Available at: http://www.cdc.gov/MRSA/pdf/flowchart_pstr.pdf. Accessed January 6, 2012.
10. Willing B.P., Russell S.L., Finlay B.B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. Nat Rev Microbiol 2011; 9: 233–243.
11. Еремеев С.А., Чичков О.В., Коваленко А.В. и др. Сравнительная оценка эффективности способов лечения пострадавших с поверхностными ожогами кожи в условиях влажной среды. Фундаментальные исследования 2011; 10: 2: 288–294. [Eremeev S.A., Chichkov O.V., Kovalenko A.V. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of treatments for patients with superficial skin burns in a wet environment. Fundamental research 2011; 10: 2: 288–294.]
12. Radzig M.A., Nadochenko V.A., Koksharova O.A. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2013; 102: 300–306.
13. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? J Antimicrob Chemother 2007; 59 (4): 587–590.
14. Kjolseth D., Frank J.M., Barker J.H. et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. J Am Coll Surg 1994; 179 (3): 305–312.
15. Фельдман Ю.М., Миханева Л.Г., Шапиро А.В. и др. Количественное определение бактерий в клинических материалах. Лаб. дело 1984; (10): 616–619. [Fel'dman Yu. M., Mikhaneva L.G., Shapiro A.V. Kolichestvennoe opredelenie bakteriy v klinicheskikh materialakh. Lab delo 1984; (10): 616–619.]

АРГОСУЛЬФАН

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «12» октября 2012 г. №756

Торговое название

АРГОСУЛЬФАН

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Крем 2%, 15 г, 40 г

Состав

1 г крема содержит

активное вещество – сульфатиазола серебра 20,0 мг;

вспомогательные вещества: цетостеариловый спирт, парафин жидкий, вазелин белый, натрия лаурилсульфат, глицерин, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, калия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, вода для инъекций.

Описание

Белая, мягкая, однородная масса. Окраска препарата может переходить от розового до светло-серого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для местного применения.

Сульфаниламиды. Сульфатиазол серебра.

Код АТХ D06BA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Содержащаяся в препарате серебряная соль сульфатиазола обладает малой степенью растворимости, в результате чего при местном применении концентрация препарата в ране сохраняется на постоянном уровне. Благодаря минимальной резорбции препарат не оказывает токсического действия. Только незначительное количество серебряной соли сульфатиазола проникает в общий кровоток, после чего подвергается в печени ацетилированию.

С мочой выводится в виде неактивных метаболитов и частично в неизмененном виде. Абсорбция сульфатиазола увеличивается после применения препарата на обширных участках пораженной кожи.

Фармакодинамика

Аргосульфан крем – антибактериальный препарат для наружного применения, способствующий заживлению ран (ожоговых, трофических, гнойных и т.д.), обеспечивает эффективную защиту ран от инфицирования, купирует боль и жжение в ране, сокращает время лечения, и время подготовки раны к пересадке кожи, во многих случаях приводит к заживлению раны, что исключает необходимость проведения трансплантации.

Входящий в состав крема сульфаниламид – сульфатиазол, является противомикробным бактериостатическим средством, он обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм противомикробного действия сульфатиазола заключается в угнетении роста и размножения микробов в результате конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой и угнетения дигидроптероатсинтетазы. Это приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты, и, в конечном итоге, ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. Присутствующие в препарате ионы серебра усиливают в несколько десятков раз антибактериальное действие сульфаниламида – они тормозят рост и деление бактерий путем

связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Кроме того, ионы серебра ослабляют сенсibiliзирующие свойства сульфаниламида.

Благодаря гидрофильной основе крема, имеющей оптимальное pH и содержащей большое количество воды, обеспечивается местное анальгезирующее действие и повышается влажность в области раны. Все это способствует хорошей переносимости препарата и ускорению заживления раны.

Показания к применению

- ожоги всех степеней и различного происхождения (в т.ч. термические, солнечные, химические, электрическим током, лучевые)
- обморожения
- пролежни
- трофические язвы голени различного генеза (в т.ч. при хронической венозной недостаточности, облитерирующем эндартериите, нарушениях кровоснабжения при сахарном диабете, роже и т.д.)
- гнойные раны
- бытовые травмы (порезы, ссадины)
- инфицированные дерматиты, простой контактный дерматит
- осложненное импетиго
- микробная экзема
- стрепто- и стафилодермия.

Способ применения и дозы

Препарат применяют наружно, как открытым методом, так и с использованием окклюзионных повязок. После очищения и хирургической обработки на рану наносят препарат с соблюдением условий стерильности толщиной 2–3 мм 2–3 раза в день. Рана во время лечения должна быть вся покрыта кремом. Если часть раны откроется, необходимо дополнительно нанести крем. Наложение окклюзионной повязки – возможно, но не является обязательным.

Крем наносят до полного заживления раны или до момента, когда поверхность раны подготовлена к пересадке кожи. В случае применения препарата на инфицированные раны может появиться экссудат. Перед применением крема необходимо промыть рану 0,1% водным раствором хлоргексидина, 3% водным раствором борной кислоты или другим антисептиком.

Максимальная суточная доза – 25 г.

Максимальный курс лечения – 20 дней.

У детей старше 2 месяцев изменения дозировки не требуется.

Побочные действия

- кожные аллергические реакции
- раздражение, проявляющееся жжением в месте применения крема (иногда)
- десквамативный дерматит
- лейкопения (в случае длительного применения).

Противопоказания

- гиперчувствительность к сульфатиазолу и другим сульфаниламидам
- врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- недоношенные дети и новорожденные до 2 месяцев жизни (в связи с риском развития ядерной желтухи)

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется применять в комбинации с другими лекарственными препаратами для наружного

применения. Миелотоксичные ЛС усиливают проявления гематоксичности препарата.

Фолиевая кислота и ее структурные аналоги (например, прокраин) способны ослаблять противомикробное действие сульфатиазола.

Особые указания

На фоне длительного применения на обширных участках кожи следует контролировать уровень сульфатиазола в сыворотке крови, особенно в случаях заболеваний почек и печени.

Следует соблюдать осторожность при применении у больных в шоковом состоянии при обширных ожогах из-за невозможности сбора полноценного аллергологического анамнеза.

Не применять у недоношенных, новорожденных и детей младше 2 месяцев вследствие вероятности усиления желтухи новорожденных.

Аргосульфан крем, применяемый наружно, не вызывает потемнения кожи и белья.

Беременность и лактация

Не рекомендуется применять препарат во время беременности.

Не рекомендуется применять в период кормления грудью.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов

Препарат не ограничивает психофизической активности и способности к управлению автотранспортом и обслуживанию машинного оборудования.

Передозировка

Случаи передозировки не отмечены.

Форма выпуска и упаковка

По 15 г (для фасовки 15 г) или 40 г (для фасовки 40 г) препарата помещают в алюминиевые мембранные тубы с закрывающейся пластмассовой крышкой.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

«Фармзавод Jelfa A.O.»

58-500, Елена Гура, ул. В. Поля, 21, Польша.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Валеант», Россия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции

Представительство ООО «Валеант» в РК
Казахстан, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби,
д. 17, Блок 4Б, помещение 4-4Б-11

Телефон: 3 111 516

Факс: 3 111 517

Электронная почта Office.KZ@valeant.com

Ответственность за черную кожу жителей тропиков возложили на рак

Двигателем естественного отбора, который обеспечил жителям Экваториальной Африки, Центральной Америки и других тропических регионов Земли радикально черный цвет кожи, может быть рак, считает профессор Мэл Гривс (Mel Greaves) из лондонского Института онкологических исследований (The Institute of Cancer Research, London), чья работа на эту тему опубликована в журнале *Proceedings of the Royal Society B*.

Результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что переход от светлого цвета кожи, обусловленного пигментом феомеланином, к черному, обеспечиваемому пигментом эумеланином, произошел в восточноафриканской саванне 1,2-1,8 миллиона лет тому назад, когда первые представители вида Номо лишились покрывающего тело волосяного покрова (предположительно, для обеспечения терморегуляции). До сих пор в качестве основной гипотезы, объясняющей эволюцию цвета кожи от светлого к темному, рассматривалась способность эумеланина более эффективно поглощать ультрафиолетовое излучение и тем самым защищать ткани более глубоких слоев кожи от повреждения. При этом рак кожи не рассматривался в качестве селективного фактора, так как считалось, что он сравнительно редко поражает людей репродуктивного возраста и потому не может повлиять на естественный отбор.

Однако результаты исследования, проведенного Гривсом, показали, что примерно 80 процентов альбиносов в странах Экваториальной Африки, таких, как Танзания и Нигерия, до 30 лет умирают от различных видов рака кожи. Такой же эффект наблюдается и в других регионах планеты с очень высоким уровнем ультрафиолетового излучения – в странах Центральной Америки, например в Панаме, в Новой Гвинее и так далее.

По мнению Гривса, тот факт, что у людей с генетически обусловленным дефицитом меланина в репродуктивном возрасте развиваются летальные формы рака кожи, является хоть и не прямым, но убедительным свидетельством того, что светлокожие предки человека находились под сильнейшим эволюционным прессом, заставившим их кожные покровы переключиться с выработки феомеланина на производство эумеланина, который обеспечивает более эффективную защиту от повреждения ДНК, ведущего к развитию рака.

Помимо снижения риска онкологических заболеваний кожи, эумеланин также предоставил ранним Номо и другим эволюционным преимуществам, переданные ими последующим поколениям, например, улучшенную функцию потовых желез или защиту от разрушения ультрафиолетовыми лучами фолатов – солей фолиевой кислоты, необходимых для фетального развития.

«Чарльз Дарвин полагал, что у вариаций в цвете кожи нет никакого адаптационного смысла, а другие исследователи не рассматривали рак как селективную силу в процессе эволюции, – отметил Гривс. – Но клинические данные по людям с дефицитом меланина, живущим в африканских странах, дают очень мощный аргумент в пользу того, что летальные формы рака играли главенствующую роль в ранней эволюции вида Номо, обеспечив выработку эумеланина и появление черной пигментации кожи».

Разработан эффективный препарат против генитального герпеса



Ученые из Вашингтонского университета представили успешные результаты исследования нового препарата для лечения генитального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса второго типа. Результаты проведенной ими работы опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine*.

Генитальный, или половой герпес – это заболевание половых органов, вызываемое вирусами простого герпеса (*herpes simplex virus*, HSV). В настоящее время известно 8 типов вируса герпеса, из которых генитальный герпес вызывают первые 2 типа (HSV-1 и HSV-2), при этом в 80% случаев генитальный герпес вызывается HSV-2.

Современные препараты для лечения генитального герпеса, например, ацикловир (Зовиракс), фамцикловир (Фамвир) и валацикловир (Валтрекс), способны снизить выраженность симптомов заболевания, однако до сих пор не существует средства от этой инфекции, передающейся половым путем.

Данное исследование показало, что экспериментальный пре-

парат прителивир (pritelivir) снижает бессимптомное выделение вируса простого герпеса второго типа (HSV-2), а также сокращает длительность раздражения и зуда в области наружных половых органов.

В I фазе клинических исследований, определившей наиболее эффективную и безопасную дозу препарата, приняли участие 156 человек с положительным анализом на вирус HSV-2. Поделенные на группы участники исследования принимали прителивир в дозировках 5 мг, 25 мг, 75 мг и 400 мг или плацебо ежедневно в течение 28 дней. Испытуемых просили информировать обо всех симптомах, проявлявшихся у них за это время, и каждый день брали у них мазок на анализ.

Согласно результатам клинических испытаний, прием препарата один раз в день в дозировке 75 мг приводит к снижению риска распространения вируса на 87% по сравнению с плацебо. При этом не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов от применения экспериментального препарата, блокирующего репликацию вируса герпеса. Как объясняют исследователи, эффект прителивира связан с его воздействием на комплекс ферментов, напрямую связанных с синтезом вирусной ДНК.

Ученые отметили, что одобренные на настоящий момент противогерпесные препараты борются с клиническими проявлениями герпеса и частично препятствуют передаче вируса половым путем, тогда как новый препарат сможет снизить бессимптомное выделение вируса HSV-2.

Собаки снижают риск атопического дерматита у детей

Присутствие в доме собаки на 25 процентов снижает риск развития у ребенка атопического дерматита, чего нельзя сказать о кошках. Такие данные были получены в ходе масштабного аналитического исследования, проведенного итальянскими учеными. Работа опубликована в журнале *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

В 1989 году была выдвинута так называемая «гигиеническая гипотеза», согласно которой распространение аллергических и аутоиммунных заболеваний в современном мире связано с недостаточным контактом с инфекционными агентами в раннем детстве, что ведет к нарушениям в процессе созревания иммунной системы. Специалисты из Института фармакологических исследований (Милан, Италия), в рамках изучения правомерности этой гипотезы, провели мета-анализ массива данных, полученных в ходе 21 исследования, посвященного

оценке состояния здоровья беременных женщин и рожденных ими детей и влиянию на него сопутствующих факторов окружающей среды. 14 из них проводились в Европе, три – в США, три – в странах Океании и одно – в Японии.

Было установлено, что постоянное присутствие в доме в качестве домашнего животного собаки в среднем на 25 процентов снижает риск развития у детей атопического дерматита. Лишь немногим менее значительное влияние в этом смысле оказывает в целом присутствие в помещении, где живут дети, любых домашних животных. Что касается кошек, то, согласно полученным данным, они не снижают, но и не повышают риск атопического дерматита у живущих с ними в одном доме детей.

Цифры были получены с учетом таких факторов, как наследственная склонность к аллергическим заболеваниям, в первую очередь атопическому дерматиту, курение родителей, их образовательный уровень и социо-экономический статус и других.

Medportal.ru



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 кандидемия,
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 рис-
ком 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 грибо-
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 флуконазолом 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 неизменном 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 азолов 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