

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

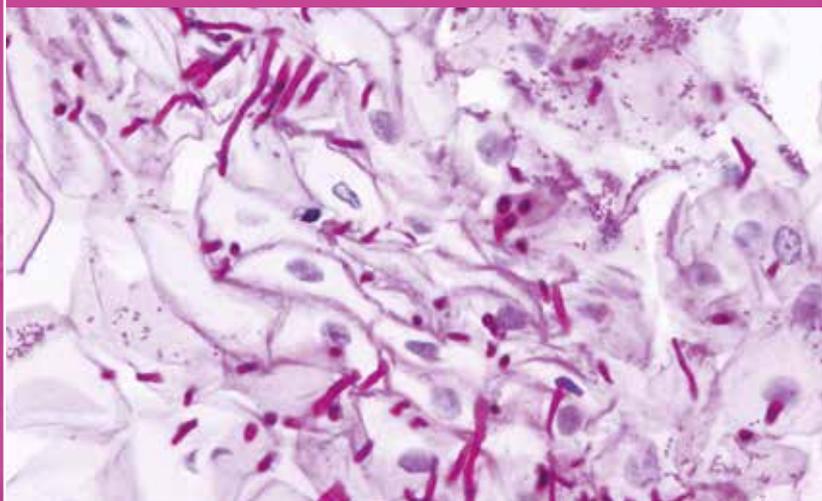
**Клинические
рекомендации
по ведению больных
с аногенитальными
бородавками**

**Новые возможности
в лечении
андрогенетической
алопеции**

**Лечение кандидоза:
возможности
и перспективы**

**Онихомикозы
на современном этапе**

**Унилатеральные
дерматозы, связь
с линиями Блашко
и неврологическими
изменениями**



№9 (55), 2015

**Дерматология
Венерология
Косметология**

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°С) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукрайзомальтазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°С), 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°С). При повышении температуры тела больше 38,0°С 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»,
117997, Москва, ул. Мясницкая-Малая, 16/10
т.ф. +7 (495) 3307456
peptek@peptek.ru / www.peptek.ru

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 9 (55), 2015

Дерматология. Венерология.
Косметология

Уважаемые коллеги!



Никто не будет отрицать, что наибольший дискомфорт вызывают проблемы, связанные с болезнью кожи. Бешеный ритм работы, переживания, стрессы, неумение вовремя и правильно отдыхать влекут собой в организме, что нередко проявляется местными высыпаниями на коже. И мы сразу обращаемся к врачам-дерматологам за чудодейственными мазями, таблетками, тогда как проблема намного шире и глубже. И ее надо искать в причине, породившей болезнь.

Появление любого из симптомов говорит о каком-то неблагополучии в организме. Кожные раздражения, изменения текстуры или цвета, появление пятен, все это может быть результатом инфекции, хронических

заболеваний кожи либо вызвано контактом с аллергеном или другими раздражителями. Важно уметь распознавать общие проблемы кожи. И даже если многие из них являются незначительными, они могут сигнализировать о чем-то более серьезном, например, о заболеваниях желудочно-кишечного тракта; проблемах с нервной системой; заболеваниях эндокринной системы.

Именно с таких позиций рассматривают лечение специалисты в своих статьях, которые мы предлагаем вашему вниманию на страницах журнала «Человек и Лекарство – Казахстан». В очередном выпуске представлены работы врачей из клинической практики, применяющих современные подходы в лечении, приведен обзор литературы в терапии псориаза и кандидоза. Несомненный интерес вызовут статьи, посвященные лечению акне, онихомикозов, алопеции и др.

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

28–29 октября 2015

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

30 октября 2015

Шымкент (Областной театр оперы и балета)

С уважением, Дуисеева Гульмира

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

Учредитель:

ТОО «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. Дуисеева Гульмира

Редационный совет:

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по ведению больных с аногенитальными бородавками (аногенитальной папилломавирусной инфекцией).....	6
---	---

ОБЗОРЫ

Место метотрексата в системной терапии псориаза (сообщение 1). Обзор литературы. <i>Баев А.И.</i>	16
Выделения из влагалища. Оптимальное решение проблемы. <i>Гомберг М.А.</i>	24
Новые возможности в лечении андрогенетической алопеции. <i>Овчаренко Ю., Качук Ю.</i>	29
Онихомикозы на современном этапе. <i>Баев А.И.</i>	36

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

К вопросу терапии акне топическими антибиотиками: и современный взгляд на проблему. <i>Баринаова О.А.</i>	40
Полифункциональная противоаллергическая активность антигистаминного препарата рупатадина. <i>Гуцин И.С.</i>	45
Measuring anxiety level of patients served by oral and maxillofacial surgery department. <i>G. Panarbek, M.G. Dzhararkulova</i>	56

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический случай гангренозной пиодермии. <i>Габитов С.З., Юнусов Р.В., Митронин М.И., Садыкова Д.М.</i>	58
Современные подходы в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин. <i>Кузьмин В.Н.</i>	62
Унилатеральные дерматозы, связь с линиями Блашко и неврологическими изменениями. <i>Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Варшавский В.А., Арсентьев Н.С., Шпитальникова Н.Г., Джавахишвили И.С., Пятилова П.М.</i>	64

КЛУБ ДЕРМАТОЛОГОВ: КАНДИДОЗЫ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы). <i>Волосач О.В.</i>	72
Опыт применения препарата Итракон у пациенток с рецидивирующим вульвовагинитальном кандидозом. <i>Мирзахметова Д.Д., Шакаралиева Э.М., Биржанова Г.Т.</i>	75

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Два случая кожного лейшманиоза в Харькове. <i>Бодня Е.И., Савоськина В.А., Велиева Т.А.</i>	79
Случай сочетания вульгарной пузырчатки и гигантского акантолитического себорейного кератоза. <i>Молочков В.А., Давиденко Е.Б., Зенкевич Е.В., Карзанов О.В., Куприянова А.Г., Зайденов В.А., Бобров М.А., Черныш Е.С.</i>	82
Случай из практики. Синдром Вискотта-Олдрича (клиническое наблюдение). <i>Горнаков И.С., Козлова О.Б., Чемоданов В.В., Краснова Е.Е.</i>	86

НОВОСТИ.....	89
--------------	----

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»
30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор

SANOFI 

Спонсоры:

 ARTERIUM

 SERVIER

 STADA

 astellas

 Takeda

 PRO.MED.CS
Praha a.s.

 gsk

 Grindex

 Boehringer
Ingelheim

 HORSE
PHARMA

 Pfizer

 Фармак

 IPSEN

 SANTO

 OMRON

 ЮРИЯ-ФАРМ



 Medial

the swiss healthcare provider

 RECORDATI
GROUP

 efic
medical

 Herbion

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
анестезиология,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

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

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818

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

Клинические рекомендации по ведению больных с аногенитальными бородавками (аногенитальной папилломавирусной инфекцией)



Баев А.И.

РГП на ПХВ «Научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗСР РК», г. Алматы

Аногенитальная папилломовирусная инфекция – вирусное заболевание, обусловленное вирусом папилломы человека (ВПЧ) и характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области.

Для обозначения данного заболевания используют и другие названия: вирусные папилломы, остроконечные бородавки, генитальные (половые) бородавки.

Этиопатогенез

Вирус папилломы человека поражает кожу и слизистые, обладая высоким сродством к эпителиальным тканям половых органов, пищевода, анального канала и дыхательных путей. Выделяют более 130 типов вируса папилломы человека (таблица 1), различающихся нуклеотидными последовательностями ДНК; из их числа около 40 типов вируса могут поражать аногенитальную область. Существуют высоко- и низкоонкогенные типы вируса, различающиеся способностью вызывать рак шейки матки.

Большинство случаев ВПЧ-инфицирования бессимптомны (субклинические формы или интраэпителиальные плоскоклеточные поражения). Меньшая их

часть представлена генитальными кондиломами, характеризующимися экзофитными разрастаниями эпителия. Поражения, вызываемые онкогенными типами (ВПЧ высокой степени онкогенного риска типов 16 и 18), строго ассоциируются с цервикальной неоплазией и в меньшей степени – с неоплазией влагалища, вульвы, перианальной области (в 30–50% случаев). Особенно опасна в отношении последующей малигнизации персистирующая ВПЧ-инфекция, когда последовательно несколько раз выявляются одни и те же онкогенные типы ВПЧ.

Выделены 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, вызывающих рак шейки матки [1]. Другие типы вируса папилломы человека играют

определенную роль в развитии рака кожи, ротоглотки, заднепроходного канала и полового члена [2]. Рак шейки матки диагностируют в среднем через 20 лет после заражения высокоонкогенным типом ВПЧ [3], но в последние годы нередко отмечают более быструю малигнизацию. Инфицирование одним типом ВПЧ не предотвращает заражения другими типами вируса. У 5–30% женщин выявляются одновременно несколько типов ВПЧ.

Остроконечные кондиломы (*Condylomata acuminata*) представляют собой доброкачественные аногенитальные бородавки, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ); генотипы 6 и 11 выявляются в более 90% случаев.

Таблица 1. Типы ВПЧ

Уровень онкогенности	Типы	Заболевания
Низкий	чаще всего 6 и 11 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и СР6108	Остроконечные кондиломы
Возможно высокий	26, 53 и 66	Предраковые заболевания и злокачественные новообразования
Высокий	чаще всего: 16 и 18 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82	Предраковые заболевания и злокачественные новообразования

ВПЧ характеризуется необычным и сложным циклом развития, что затрудняет его изучение и разработку эффективных методов лечения. ВПЧ поражает исключительно эпителиальные клетки. Цикл развития ВПЧ зависит от времени и степени дифференцировки клеток. Репликация вируса происходит в базальном слое эпидермиса.

Экспрессия белков и сборка вирусов происходит в дифференцирующихся клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса. *In vitro* создать условия для активной генерации ВПЧ не удалось. Геном ВПЧ небольшой. Он представлен двухцепочечной кольцевидной ДНК, содержащей около 8000 пар оснований. У ВПЧ 8 генов, из которых 6 (E1, E2, E4, E5, E6 и E7) кодируют неструктурные белки, 2 гена (L1 и L2) кодируют структурные белки. Экспрессия генов происходит в процессе цикла развития ВПЧ и зависит от времени и степени дифференцировки эпителиальных клеток. Онкобелки E6 и E7 инактивируют белки-супрессоры опухолевого роста P53 и Rb. Белки E1 и E2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Белок L1 формирует капсомеры. Еще одна особенность ВПЧ – возможность латентной инфекции. ВПЧ может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии до или после активной инфекции. При этом происходит транскрипция и экспрессия, но инфекционных вирусов не образуется. Самостоятельное разрешение бородавок и остроконечных кондилом не сопровождается избавлением от ВПЧ. ДНК вируса (по крайней мере, в исследованиях на животных) можно выявить во

внешне нормальном эпителии спустя месяцы и годы после разрешения высыпаний.

Инкубационный период заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека, обычно составляет 3–4 мес. (от 1 мес. до 2 лет). Вирус поражает все типы многослойного плоского эпителия. Клиническая и гистологическая картина зависит от типа вируса и локализации поражения. Размножение вируса папилломы человека начинается в клетках базального слоя эпителия. В процессе дифференцировки эпителиоцитов происходит транскрипция и репликация ДНК вируса папилломы человека. Вирусы накапливаются в ядрах и высвобождаются при гибели эпителиоцитов. Этот процесс сопровождается гиперплазией всех слоев эпителия, за исключением базального. Наблюдаются акантоз, паракаратоз и гиперкератоз. Характерный признак инфекции – койлоцитоз, то есть появление больших округлых клеток с пикнотичными ядрами и зоной просветления вокруг ядра.

В доброкачественных новообразованиях геном вируса папилломы человека находится в клеточных ядрах в виде эписом.

Защитные реакции организма, в том числе иммунные, на вызванную вирусом папилломы человека инфекцию мало изучены. Тот факт, что у реципиентов внутренних органов и ВИЧ-инфицированных эта инфекция протекает особенно тяжело, указывает на важную роль клеточного иммунитета в устойчивости к вирусу папилломы человека. При биопсии на месте разрешившихся бородавок выявляют инфильтрацию эпидермиса лимфоцитами и моноцитами, что сви-

детельствует об участии местного иммунитета. В то же время вызванная вирусом папилломы человека инфекция сопровождается и выработкой антител.

Антитела к капсиду вируса папилломы человека обнаружены у больных остроконечными кондиломами, бородавками и папилломатозом гортани; антитела к белкам, кодируемым ранними генами (особенно к белку E7), – у больных раком шейки матки. Испытания на животных вакцины против вируса папилломы человека показали, что иммунизация сопровождается выработкой нейтрализующих антител и защищает животных от экспериментального заражения.

Эпидемиология

Инфекцию ВПЧ относят к наиболее распространенным ИППП во всем мире (как в развивающихся, так и в развитых странах). При этом она не ограничивается традиционной группой риска (проститутки; лица, часто меняющие половых партнеров; наркоманы), а широко распространена во всех слоях общества. К группе риска инфекции ВПЧ можно отнести практически всех людей, живущих половой жизнью, но наиболее уязвимой является возрастная группа от 18 до 29 лет, имеющая наибольшее число половых партнеров.

Выявляемость ВПЧ значительно варьирует в различных этнико-географических регионах и определяется поведенческими, социально-экономическими, медицинскими, гигиеническими факторами. Географические колебания характерны не только для выявляемости ВПЧ-инфекции, но и для распределения генотипов ВПЧ.

Согласно официальной статистике, в Великобритании в 1998 году было зафиксировано 111 000 новых случаев обращения с этим диагнозом в специализированные медицинские учреждения [4], а по расчетам эпидемиологов, в США распространенность наружных остроконечных кондилом среди мужчин и женщин в возрасте от 18 до 49 лет, ведущих активную половую жизнь, составляет 1% [5]. В РФ ежегодно регистрируется примерно 50 тысяч новых случаев папилломавирусной инфекции [6]. В Казахстане по данным официальной регистрации уровень заболеваемости аногенитальными бородавками в 2013 году составил 1,7 (293) на 100 тыс. населения. Низкие показатели заболеваемости в Казахстане обусловлены, очевидно, необязательностью регистрации данной формы ВПЧ и недостаточной клинико-лабораторной диагностикой.

По данным международных исследований, распространенность ВПЧ среди молодых женщин достигает 30% [7, 8, 9].

Пути инфицирования

- половой контакт;
- трансплацентарный;
- перинатальный (крайне редко);
- контактно-бытовой, при этом возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы остается недостаточно изученной.

Симптомы ВПЧ-инфекции (высыпания в промежности и на головных связках) обычно проявляются в течение первых 2 лет жизни.

Классификация

Классификация аногенитальной папилломавирусной инфекции в соответствии с МКБ-10:

A63.0 – Аногенитальные (венерические) бородавки

К ВПЧ-ассоциированным заболеваниям можно отнести также дисплазию шейки матки:

N87.0 – Слабовыраженная дисплазия шейки матки

N87.1 – Умеренная дисплазия

шейки матки

N87.2 – Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицируемая

N87.9 – Дисплазия шейки матки неуточненная

Диагностика

Клиническая диагностика

Множественная локализация

Остроконечные кондиломы обычно возникают в местах, которые травмируются при половом контакте [10]. Поражения могут быть одиночными, хотя, как правило, выявляют от единичных до 15 и больше элементов диаметром 1–10 мм. Возможно слияние элементов в более крупные элементы (бляшки), что чаще всего наблюдается у лиц с иммуносупрессией и у больных сахарным диабетом.

Мужчины

У мужчин с необрезанной крайней плотью чаще всего в патологический процесс вовлекаются анатомические образования, входящие в препуциальную полость – головка полового члена, венечная борозда, уздечка и внутренний листок крайней плоти. У мужчин с обрезанной крайней плотью поражения локализуются и на теле полового члена [11]. Кроме того, бородавки могут встречаться на коже мошонки, паховой области, промежности и перианальной области. Наружное отверстие мочеиспускательного канала у мужчин поражается в 20–25% случаев [10, 12].

Женщины

У женщин поражается уздечка половых губ, большие и малые половые губы, клитор, наружное отверстие уретры (4–8%), промежность, перианальная область, преддверие влагалища, вход во влагалище, девственная плева, влагалище и наружная часть шейки матки [10, 12, 13].

Аногенитальные бородавки редко обнаруживаются проксимальнее зубчатой линии. Бородавки анального канала чаще всего выявляют у лиц, практикующих пассивные анальные половые контакты [14].

Мультиформная морфология

Цвет высыпаний бывает различным – от розовато-малинового до оранжево-красного (некератинизированные бородавки), серовато-белым (при выраженной кератинизации) и от пепельно-серого до коричневатого-черного (гиперпигментированные бородавки). Чаще всего встречаются непигментированные кондиломы; пигментированные кондиломы, как правило, располагаются на гиперпигментированной коже (большие половые губы, тело полового члена, лобок, паховая область, промежность и перианальная область) [15, 16].

Типы поражений

Аногенитальные бородавки можно подразделить на три основных типа.

Остроконечные бородавки чаще расположены на эпителии слизистых, включая слизистую препуциальной полости, наружного отверстия уретры, малых половых губ, входа во влагалище, влагалища, шейки матки, ануса и анального отверстия. Реже локализуются в паховой области, промежности и анального канала.

Остроконечные кондиломы представляют собой пальцеобразные выпячивания на поверхности кожи и слизистых, которые за счет хорошо васкуляризованных участков кожи, имеют типичный «пестрый» и/или петлеобразный рисунок. За исключением тех случаев, когда сосуды скрыты кератинизированной поверхностью.

Бородавки в виде папул – папулезные, иногда пигментированные высыпания без пальцеобразных выпячиваний. Чаще всего встречаются на кератинизированном эпителии (наружный листок крайней плоти, тело полового члена, мошонка, латеральная область вульвы, лобок, промежность и перианальная область).

Поражения в виде пятен проявляются на слизистой как небольшое изменение ее цвета (серовато-белые, розовато-красные или красновато-коричневые пятна).

Бовеноидный папулез и болезнь Боуэна [17] представляют собой видимые поражения, ассоциирован-

ные с онкогенными типами ВПЧ (чаще всего ВПЧ типа 16) и представляют собой интраэпителиальную неоплазию, распространяющуюся на всю толщину слизистой. Бовеноидный папулез обычно возникает в возрасте 25–35 лет, а болезнь Боуэна – в возрасте 40–50 лет и старше. Бовеноидный папулез характеризуется папулами и пятнами с бархатистой поверхностью. Цвет элементов, локализованных на слизистых, коричневатый или оранжево-красный, а поражений на коже – пепельно-серый или коричневатый-черный [15, 18].

Гигантская кондилома Бушке-Левенштайна – это очень редкий тип заболевания, ассоциированный с ВПЧ 6 и 11 типов, для которого характерен агрессивный рост вглубь, в подлежащие структуры дермы. Представляет собой мелкие бородавчатоподобные папилломы, сливающиеся между собой и образующие очаг поражения с широким основанием. Гистологическая картина может быть представлена участками, характерными для доброкачественной кондиломы, в сочетании с фокусами атипичных эпителиальных клеток или высоко дифференцированных клеток плоскоклеточной карциномы.

Осложнения физического и психосексуального характера

Аногенитальные бородавки вызывают косметический дефект и могут препятствовать нормальной половой жизни. Они могут вызывать чувство тревоги, вины, раздражения, снижение самооценки, а также беспокойство относительно возможности иметь детей и риска развития рака [19, 20]. Физические симптомы могут включать воспаление, трещины, зуд, кровотечение и боль во время полового акта [16].

Клиническое обследование

Цель обследования – установление точного диагноза и выбор метода лечения, уменьшение психосексуальных последствий заболевания. Удаление кондилом, по-видимому, снижает риск заражения половых партнеров. Паци-

ентам с кондиломами необходимо провести тестирование на другие ИППП. До начала терапии следует тщательно описать характер поражений (одиночные, множественные или бляшкообразные) и их локализацию. Это необходимо для контроля эффективности терапии и для того, чтобы распознать новые элементы.

У мужчин и женщин при хорошем освещении проводится тщательный осмотр наружных половых органов. Для обнаружения мелких элементов необходимо использовать лупу. У 25% женщин с аногенитальными бородавками наружных половых органов также наблюдается остроконечные кондиломы шейки матки и/или влагалища; у 50% – плоские поражения на шейке матки или цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкой степени тяжести [12]. Примерно у одной трети женщин с интраэпителиальной неоплазией вульвы также обнаруживается цервикальная интраэпителиальная неоплазия [21, 22]. Всем женщинам с аногенитальными бородавками для выявления возможных бородавок во влагалище и/или на шейке матки необходимо провести исследование в зеркалах. При лечении поражений шейки матки в обязательном порядке должно проводиться гистологическое исследование; биопсия должна проводиться под контролем кольпоскопа.

Меатоскопия

Для осмотра губок наружного отверстия уретры их можно вывернуть с помощью ватного тампона. Для более детального и полного осмотра ладьевидной ямки у мужчин проводится меатоскопия (с помощью отоскопа или расширителя маленького размера).

Уретроскопия

При осмотре ладьевидной ямки в 5% случаев для определения проксимальной границы поражений требуется проведение уретроскопии.

Задний отдел уретры очень редко вовлекается в процесс. Ее осмотр оправдан, если ранее (или одновременно) имелись(-ются) бо-

родавки наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Аноскопия

У 1/3 пациентов с остроконечными кондиломами гениталий имеются и поражения в перианальной области и промежности. Необходимо также внимательно обследовать и эти области. Если имеются анальные бородавки, проводится аноскопия до зубчатой линии.

Кроме того, для предварительной диагностики рака анального канала проводят цитологическое исследование мазков и определение ДНК вируса. При положительных результатах показана аноскопия с высоким разрешением (особенно важно для ВИЧ-инфицированных).

Кольпоскопия

При наличии кондилом, подозрительных изменений эпителия шейки матки и при изменении цитологического исследования мазка с шейки матки проводится кольпоскопия: 1) неоднократное обнаружение неклассифицируемых атипичных клеток плоского эпителия (особенно если выявлена ДНК вируса папилломы человека); 2) неклассифицируемые атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить изменения высокой степени злокачественности; 3) изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности; 4) изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности; 5) неклассифицируемые атипичные клетки железистого эпителия; 6) инвазивный рак.

Кольпоскопия также проводится при двукратном (с интервалом 6–12 месяцев) выявлении ДНК ВПЧ типов высокой онкогенности даже в отсутствие цитологических изменений в мазке с шейки матки.

Проба с уксусной кислотой [23].

На кожу промежности или на шейку матки наносят 5% раствор уксусной кислоты. Через 1–3 минуты эпителий, пораженный вирусом папилломы человека, приобретает белую окраску. Поскольку этот метод характеризуется низкой специфичностью, его рекомендуют использо-

вать только в специализированных медицинских учреждениях, где есть возможность провести кольпоскопию и не рекомендуется использовать для скрининга. Однако он может быть помочь в определении места для прицельной биопсии и уточнения границы поражений при хирургическом лечении.

Ложноположительные результаты обычно являются следствием имеющегося воспалительного процесса, который имеет место при других различных кожных поражениях (склероатрофическом лихене, красном плоском лишае, псориазе, баланопостите и вульвовагините, экземе, генитальном герпесе, микротравмах). Края пятен при этом рваные и неровные, имеется гиперемия различной степени и отсутствует капиллярный рисунок, характерный для поражений, вызванных ВПЧ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с сифилитической инфекцией и заболеваниями кожи (контагиозным моллюском, фиброэпителиальной папилломой и себорейным кератозом) [15, 16, 23].

У мужчин также необходимо дифференцировать аногенитальные бородавки с «папулезным ожерельем» (физиологическое состояние) полового члена, которое проявляется 1–3 рядами отдельных, не сливающихся папул диаметром 1–2 мм, расположенных по окружности венца головки полового члена и (или) симметрично около уздечки крайней плоти (таблица 2). При «папулезном ожерелье» узелки маленькие, не сливаются, поверхность гладкая, сосудистый рисунок отсутствует.

При дифференциальном диагнозе у женщин необходимо исключить физиологический вариант нормы – микропапилломатоз вульвы, представляющим собой несливающиеся папулы правильной формы, расположенные симметрично на внутренней поверхности малых половых губ и в области преддверия влагалища.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика инфекции, вызванной ВПЧ

Варианты нормы	<ul style="list-style-type: none"> • Лица обоего пола: сальные железы • Женщины: папилломатоз преддверия влагалища (вестibuлярный папилломатоз) • Мужчины: папулезное ожерелье полового члена
Заболевания	<p>Инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вторичный сифилис (широкие кондиломы) • Контагиозный моллюск • Неинфекционные болезни кожи и слизистых • Внутридермальный невус • Мягкая фиброма • Себорейный кератоз

Сальные железы в области крайней плоти и вульвы у здоровых лиц также часто выглядят как отдельные или множественные папулы серовато-желтого цвета, расположенные на внутренней поверхности крайней плоти и малых половых губах.

Лабораторная диагностика

Как указывалось ниже, диагноз аногенитальных бородавок устанавливается на основании характерной клинической картины.

Для верификации диагноза могут использоваться: 1) молекулярно-биологические методы, позволяющие идентифицировать генотип ВПЧ; 2) цито- и гистологическое исследование.

Однако следует отметить, что определение типа ВПЧ при аногенитальных бородавках не имеет практического смысла. Также не рекомендуется применение ДНК-тестирования для лабораторной диагностики остроконечных кондилом, поскольку даже отрицательные результаты данного исследования не повлияют на тактику терапии.

Биопсия не обязательна при новых, множественных, остроконечных элементах, в особенности у лиц моложе 35 лет. Однако рекомендуется для дифференциальной диагностики при атипичных проявлениях и во всех случаях, когда доброкачественная природа папулезных или пятнистых поражений вызывает сомнение, например, при подозрении на бовеноидный папулез, болезнь Боуэна и гигантскую кондилому Бушке-Левенштайна.

Наличие бородавок у пациентов старше 35–40 лет также является показанием для проведения биопсии. Гистологическое исследование также может осуществляться в случае, когда, несмотря на проводимую стандартную терапию, не происходит улучшения кожного процесса или наоборот отмечается его ухудшение (кровоточивость, изъязвление и т.д.).

При рецидивах, распространенном процессе рекомендуется определить иммунный статус пациента и подобрать надлежащую терапию, так как активность заболевания напрямую связана с ослаблением иммунной системы.

Лечение Общие принципы

Показанием к проведению лечения является наличие клинических проявлений заболевания.

Целью лечения является деструкция аногенитальных бородавок и улучшение качества жизни пациентов. Ни одна схема терапии аногенитальных бородавок не приводит к полному излечению и элиминации вирусов и не гарантирует отсутствие рецидивов. Частота рецидивов (включая новые поражения на тех участках, где уже проводилось лечение, и на участках, на которых раньше бородавок не было) составляет 20–30%.

Все методы лечения сопровождаются местными побочными реакциями: зуд, жжение, эрозии и боль, которые требуют уменьшения интенсивности лечения. Некоторые схемы терапии основаны на многократных визитах к врачу

и, следовательно, не совсем удобны для пациентов.

При назначении той или иной терапии врач должен визуально оценивать степень поражения, распространенность высыпаний и рекомендовать больному соответствующее лечение.

Рекомендации по лечению

Врач, который лечит больных с аногенитальными бородавками, должен владеть методами терапии, которые применяются в домашних условиях, и как минимум одним методом, который используется в медицинском учреждении. Выбор метода лечения зависит от морфологии и распространенности бородавок и должен быть сделан после согласования мнения врача и желания больного. Чаще всего у больного имеется относительно небольшое количество бородавок – в таких случаях эффективно большинство методов терапии. Если бородавки носят единичный характер (1–5), лучше всего для больного использовать самый простой метод, осуществляемый в медицинском учреждении. У некоторых пациентов бородавки могут исчезать сами собой; в подобных ситуациях лучше всего не проводить никакого лечения, где бы аногенитальные бородавки не располагались.

В зависимости от метода терапии лечение аногенитальных бородавок подразделяется на лечение в домашних условиях самим больным и лечение в медицинском учреждении. По методам воздействия подразделяются на: цитотоксические, химические, физические (электрокоагуляция, лазерная деструкция, радиохирургическая деструкция, криодеструкция) и хирургические (иссечение).

Подробные рекомендации по лечению аногенитальных бородавок представлены в таблицах 3 (лечение в домашних условиях самим больным) и 4 (лечение в медицинском учреждении) (приложение 1).

Другие методы терапии, не рекомендованные для широкого применения

Из-за невысокой эффективности и токсичности, высокой сто-

имости, частых посещений врача, неудобства для пациента интерфероны, 5-фторурацил и подофиллин не рекомендуются для широкого применения в учреждениях ПМСП. В специализированных учреждениях 5-фторурацил иногда используется для лечения бородавок в области наружного отверстия уретры [24], а альфа и бета-интерферон применяют в качестве дополнения к хирургическому лечению в некоторых сложных случаях [25, 26]. Подофиллин (20–25% раствор) – нестандартизованный экстракт из растений рода *Podophyllum*. Препарат недорогой, но характеризуется лишь умеренной эффективностью и проявляет мутагенную активность *in vitro* [27, 28, 29, 30]. Однако *in vivo* доказательств этому не получено. Имеются редкие описания системной токсичности подофиллина. При нанесении в большом количестве наблюдался системный токсический эффект, включая подавление функции костного мозга, поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы, приводившие к смертельному исходу [31, 32, 33].

Поэтому эти методы не рекомендуются в качестве основных схем лечения, но могут быть использованы как альтернативная терапия, в случаях, устойчивых к стандартному лечению, в комплексе с другими методами.

Консультирование пациентов

Больным необходимо объяснить дальнейшее течение заболевания, частоту последующих обследований. Часто у пациентов отмечается тяжелое психосоматическое состояние вследствие как внешних проявлений патологии, так и при нарушении сексуальной жизни. Врач обязан поддержать и ободрить больного. Отметить благоприятный прогноз заболевания, при необходимости направить пациента к другим специалистам, обучить его обработке раневых поверхностей после деструктивной терапии.

Случаи первичного выявления аногенитальных бородавок подде-

жат обязательной регистрации.

Больные должны получить четкую информацию, желательно в письменном виде, о причине заболевания, результатах лечения и возможных осложнениях.

Больных следует убедить в том, что, хотя лечение может длиться от 1 до 6 месяцев и возможность рецидивов высока, полное очищение от бородавок вполне достижимо.

Курильщикам, у которых бородавки не поддаются лечению, следует настоятельно порекомендовать бросить курить, так как имеются сообщения о корреляции между курением и развитием бородавок. Пациенты вправе получить информацию и о других факторах риска, к которым относятся: большое число половых партнеров; раннее начало половой жизни, длительный прием пероральных контрацептивов (более 5 лет); большое число беременностей; другие ИППП (вызванные *Chlamydia trachomatis*, вирусом простого герпеса типа 2, ВИЧ) и т.д.

Женщинам следует напомнить о необходимости регулярного цитологического исследования шейки матки. Их следует убедить в том, что риск развития шейки матки низкий, а регулярное и своевременное исследование мазков позволяет выявить и своевременно удалить цервикальную интраэпителиальную неоплазию. После выявления изменений в цитологических мазках с шейки матки пациентки должны наблюдаться 1 раз в 6–12 месяцев в зависимости от ситуации до полного разрешения процесса. Женщинам с наличием онкогенных типов ВПЧ необходимо проводить цитологическое и кольпоскопическое обследование (при наличии показаний – консультирование у соответствующих специалистов и дополнительное обследование).

Следует убедить больных в необходимости пользоваться презервативами при контактах с новыми половыми партнерами. Использование презервативов при контактах с постоянными половыми партнерами излишне, так как к моменту начала лечения они уже инфицированы. Использование пре-

зервативов после инфицирования не влияет на дальнейшее развитие заболеваний, вызванных ВПЧ.

Поскольку латентный период после заражения достаточно длительный, появление кондилом у одного партнера при моногамных отношениях не является доказательством его контактов с другим половым партнером.

Половым партнерам пациент, с которыми он контактирует в данный момент, а также, при возможности, его половым партнерам за предшествующие 6 месяцев, необходимо провести обследование и консультирование по ИППП и их профилактике. Лечение половых партнеров в отсутствие симптомов не показано.

Направление к специалистам

В большинстве случаев выявление и лечение аногенитальных бородавок могут осуществлять врачи общей практики. Консультации смежных специалистов рекомендованы в следующих случаях: педиатра (при наличии аногенитальных бородавок у детей); гинеколога и дерматовенеролога (интраэпителиальная неоплазия, бородавки во влагалище, остроконечные кондиломы у беременных женщин) уролога (внутриуретральная локализация процесса), проктолога

(анальные бородавки). Кроме того, консультации указанных специалистов могут иметь место при распространенных бородавках большого размера, и бородавках, плохо поддающихся лечению, иммунодефицитных состояниях.

Особые ситуации ВИЧ-инфицированные

ВИЧ-инфицированные требуют особенно пристального внимания. У женщин с ВИЧ-инфекцией, особенно при выраженном снижении иммунитета, часто выявляется вирус папилломы человека. Наблюдается значительное увеличение числа сливающихся бородавок и бородавок, не поддающихся лечению, а также случаев интраэпителиальной неоплазии [34, 35]. Риск рака шейки матки у женщин с ВИЧ в 16 раз выше, чем в общей популяции женщин. Частота возникновения и скорость прогрессирования цервикальной дисплазии коррелируют с количеством лимфоцитов CD4 и уровнем вирусной нагрузки. При ухудшении этих показателей риск заболевания раком увеличивается. Одним из типичных заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, при прогрессировании ВИЧ-инфекции является также дисплазия влагалища. Лечение антиретровирусными препаратами

позволяет предупредить развитие этой патологии. Принципы лечения дисплазии не различаются у неинфицированных и инфицированных ВИЧ женщин. Однако риск рецидива дисплазии у женщин с ВИЧ выше, чем у неинфицированных женщин. Цервикальные соскобы проводятся по показаниям, но не реже 1 раза в год.

Дети и беременные

На ранних сроках беременности возможно увеличение размеров и бородавок [36]. Наличие генитальных бородавок в момент родов ассоциируется с риском развития папилломатоза гортани у новорожденных, который оценивается как 1/4000 [37]. Нет доказательств того, что лечение снижает этот риск, хотя снижение нагрузки вирусом является разумным.

При обнаружении генитальных кондилом у детей старше 18 месяцев (в особенности в возрасте старше 2 лет) следует исключить сексуальное насилие.

Если кондиломы являются препятствием для рождения ребенка, проводится кесарево сечение. В 50% случаев кондиломы, появившиеся во время беременности, исчезают в течение 3 месяцев после родов.

Особое внимание у беременных с ВПЧ-инфекцией уделяется санации влагалища и коррекции микробиотоза.

Таблица 3. Методы терапии аногенитальных бородавок (приемлемые для выполнения в домашних условиях самим больным)

Показатели/Метод	Имиквимод (1%, 5% крем)	Подofilлотоксин (0,15% крем или 0,5% раствор)
Механизм действия	Модулирует иммунный ответ, индуцируя местное образование альфа- и гамма-интерферона и активизацию иммунных клеток, включая CD4+ Т-лимфоциты. Этот процесс приводит к регрессу бородавок и сопровождается снижением количества ДНК ВПЧ [38, 39].	Связывается с микротрубочками клеток и подавляет митотическую активность.
Способ нанесения	Наносят на бородавки из одноразовых упаковок 3 раза в неделю перед сном, а утром препарат смывают водой. Лечение продолжают до исчезновения бородавок или максимально 16 недель.	Один курс: 2 раза в день в течение 3 дней, затем на 4–7 дней перерыв.
Уровень доказательности	Ib, A	Ib, A

Частота рецидивов	Низкая. По разным данным колеблется от 0 (при применении 1% крема) до 15% (при применении 5% крема) [40, 41].	7–38%. Если после 4 курсов бородавки остаются, следует сменить метод терапии [43, 43, 44].
Другие комментарии	–	При бородавках полового члена удобнее применять 0,5% раствор. При бородавках в области вульвы и ануса удобнее и эффективнее применение 0,15% крема.
Недостатки	Не рекомендуется его применение во время беременности. Местные побочные эффекты (эритема) встречаются у 50% больных [40].	К лечению подофиллотоксином часто устойчивые бородавки расположены в области наружного отверстия мочеиспускательного канала и на ороговевших участках кожи [45]. Противопоказан во время беременности. В 50–65% случаев отмечаются местные побочные эффекты (воспаление или раздражение кожи, эрозии, жжение, боль и зуд). Реже встречаются явления баланопостита [46], кровотечение, рубцовое изменение тканей [43], сужение крайней плоти [47].
Эффективность	Эффективен у 56% пациентов [46], у 77% женщин и 40% мужчин (у большинства крайняя плоть была обрезана) [40]. Среднее время очищения от бородавок было меньше у женщин (8 недель), чем у мужчин (12 недель).	У мужчин с необрезанной крайней плотью в 70–90% случаев остроконечные кондиломы полового члена разрешаются после 1–2 курсов применения 0,5% раствора подофиллотоксина; в 60–80% случаев достаточно 1–4 курсов [27, 45]. Эффективность раствора подофиллотоксина ниже у женщин и у мужчин с обрезанной крайней плотью; в этих случаях; бородавки поддаются лечению меньше чем в 50% случаев [42, 43, 44]. Монотерапия 0,15% крема подофиллотоксина эффективно в 60–80% случаев бородавок в области вульвы и ануса после проведения 1–4 курсов [48, 49, 50].

Примечание: исследований, посвященных сравнению эффективности приведенных схем лечения, нет.

Таблица 4. Методы терапии аногенитальных бородавок (используются только в медицинских учреждениях)

Параметры/метод	Хирургическое лечение	Криодеструкция (Ib, A)	Трихлоруксусная (ТХУ) (Ib, A)	Солкодерм (смесь кислот – щавелевой, азотной, молочной и уксусной) (IIa, B)	Прочие методы Иссечение ножницами – (Ib, A), электрокоагуляция (Ib, A), лазерная хирургия (IIa, B) и т.д.
Эффективность	Высокая	63–89% [58, 53].	Высокая – при небольших остроконечных или папулезных бородавках. Менее эффективен при больших или ороговевших поражениях. При первоначальном использовании эффективность метода составляет 70–81%.	Высокая – при небольших остроконечных или папулезных бородавках. Менее эффективен при больших или ороговевших поражениях.	Имеется несколько РКИ, свидетельствующие о том, что указанные методы эффективнее, чем применение интерферона, подофиллина.

Частота рецидивов	У 20–30% пациентов развиваются новые поражения, как правило, на границе между иссеченными и внешне здоровыми тканями и/или в других местах вне зависимости от применяемой техники [51, 52].	В одном РКИ – 21% [53].	36% [54, 55, 56]. Часто требуются повторные процедуры с интервалом в 1–2 недели.	Высокая	Высокая
Другие комментарии (механизм действия, недостатки)	Невозможно дать конкретные указания, какой хирургический метод использовать, поскольку это зависит от распространенности бородавок, местных традиций, а также навыков и опыта врача. Осторожное иссечение не вызывает в последующем появление рубцов, за исключением развития небольшой депигментации на сильно пигментированных участках кожи. Пораженные ткани иссекают до сосочкового слоя дермы, имеющего вид замши. Трудно оценить, зависит от многих причин	Простой и недорогой метод, редко приводит к рубцеванию и депигментации. Некроз эпидермиса, тромбоз мелких сосудов дермы. Техника «замораживание-оттаивание-замораживание». После криотерапии примерно у 1/3 больных отмечаются чувство дискомфорта, образование изъязвлений и струпов [53, 58].	Деструктивный химический препарат, вызывающий некроз клеток. Противопоказан во время беременности. Сильные побочные эффекты за счет сильного разъедающего действия, избыточное (неправильное нанесение) может привести к образованию глубоких язв и эрозий.	При необходимости лечение повторяют через 1 неделю (не более 6–8 процедур). Не смывают после нанесения. Можно применять во время беременности. Едкое вещество может приводить к образованию волдырей и язв. Для защиты здоровой кожи используют вазелин, мазь с лидокаином или крем с лидокаином/прилокаином.	Поверхностное иссечение ножницами эффективно только при единичных элементах. Выполнение электрокоагуляции у 17% больных сопровождалось возникновением боли и местного раздражения кожи [53]. Иссечение остроконечным кондиллом во всех случаях сопровождалось болезненными ощущениями, формированием рубца (9%) [57], возникновением кровотечения (37%) [28].

Примечание: для уменьшения боли проводят местную анестезию мазью с лидокаином или кремом с лидокаином/прилокаином.

Список литературы

1. International Agency for Research on Cancer. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Oxford: Oxford University Press. 2005.
2. Cogliano V., Baan R., Straif K., et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. // Lancet Oncol 2005; 6:204.
3. Myers E.R., McCrory D.C., Nanda K., Bastian L., Matchar D.B. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. // Am J Epidemiol 2000; 151: 1158–11.
4. Ламагми Т.Л., Хьюз Г., Роджерс П.А. и др. Новые случаи, наблюдаемые в клиниках по лечению заболеваний мочеполовой системы. // Англия 1998. Comm Dis Report 1998. 9 (Suppl 6): 1–12.
5. Us Department of Health and Human Services, Public Health Services. Division of STD Prevention. Sexually transmitted diseases surveillance. // Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention, 1996.
6. Клинические рекомендации по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями. // Москва. 2011. 109 с.
7. Richardson H., Franco E., Pintos J., Bergeron J., Arella M., Tellier P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. // Sex Transm Dis 2000; 27: 79–86.
8. Richardson H., Kelsall G., Tellier P. et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 485–490.
9. Young T., McNichol P., Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women. // Sex Transm Dis 1997; 24: 293–298.
10. Oriel J.D. Natural history of genitals warts. // Br. J. Ven. Dis. 1971; 47: 1–13.

11. Cook L.S., Koutsky L.A., Holmes K.K. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. // *Genitorium Med* 1993; 69: 262–264.
12. Syrjanen K., Syrjanen S. Epidemiology of human Papillomavirus infections and genital neoplasia. // *Scand J Infect. Dis. Suppl* 1990; 60: 7–17.
13. Chuang T.-Y., Perry H.O., Kurland L.T., Ilstrup D.M. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950–1978. I. epidemiology and clinical features. // *Arch Dermatol* 1984; 120: 469–475.
14. Sonnex C., Schofield J.H., Kocjan G., et al. Anal human Papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. // *BMJ* 1991; 303:1243.
15. Barrasso R., Gross G. External genitalia: diagnosis. In: Gross G., Barrasso R., eds. *Human Papillomavirus Infection. A clinical Atlas.* Berlin – Wiesbaden: Ullstein – Mosby, 1997: 291–361.
16. Von Krogh G., Gross G., Barrasso R. Warts and HPV-related squamous cell tumours of the genitoanal area in adults. In: Gross G., Barrasso R., eds. *Human Papillomavirus Infection in Dermato-Venerology.* Boca Raton: CRC Press Inc, 1997: 259–304.
17. Gross G., Hagedorn M., Ikenberg H., et al. Bowenoid Papulosis. Presence of human Papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. // *Arch Dermatol* 1985; 121: 858–863.
18. Demeter L.M., Stoler M.H., Bonnez W., et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. // *J Infect Dis* 1993; 168: 38–46.
19. Maw R.D., Reitano M., Roy M. An international survey of patients with genital warts; perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. // *Int J STD AIDS*; 9: 571–578.
20. Taylor C.A., Keller M.L., Egan J.J. Advice from affected persons about living with human Papillomavirus infection. // *Image J Nurs Sch* 1997; 29: 27–32.
21. Van Beurden M., ten Kate F.J., Smits H.L., et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human Papillomavirus. // *Cancer* 1995; 75: 2879–2884.
22. Hording U., Daugaard S., Junge J., et al. Human Papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. // *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 230–234.
23. Wikstrom A., Hedbland M.A., Johansson B., et al. The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. // *Genitourin Med* 1992; 68: 90–9.
24. Wein A.J., Benson G.S. Treatment of urethral condyloma acuminatum with 5-fluorouracil cream. // *Urology* 1977; 9: 413–5.
25. Gross G., Roussaki A., Baur S., et al. Systematically administered interferon alfa-2a prevents recurrence of condylomata acuminata following CO2-laser ablation – influence of the cyclic low-close therapy regime. // *Genitourin Med* 1996; 76:71.
26. Gross G., Rogozinski T., Schofer H., et al. Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double blind study in 120 patients. // *Dermatology* 1998; 196: 330–1.
27. Von Krogh G. Podophylotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil [Thesis]. // *Acta Dermatovenerol* 1991; 98 (suppl): 31–48.
28. Jensen S.L. Comparison of podophyllin application with simple excision in clearance and recurrences of perianal condylomata acuminata. // *Lancet* 1986; ii:1146–8.
29. Sand Petersen C., Weismann K. Quercetin and Kaempferol; an argument against the use of podophyllin? // *Genitourin Med* 1995; 71: 92–3.
30. Von Krogh G. Podophylotoxin in serum: absorption subsequent to three-day repeated application of a 0,5% ethanol preparation on condylomata acuminata. // *Sex Transm Dis* 1982; 9: 26–30.
31. Leslie K.O., Shitamoto B. The bone marrow in systemic podophyllin toxicity. // *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 478–82. Miller R.A. Podophyllin. // *Int J Dermatol* 1985; 24: 491–9.
32. Tomczak R.L., Hake D.H. Near fatal systemic toxicity from local injection of podophyllin for pedal verrucae treatment. // *Foot Surg* 1992; 3: 36–42.
33. Fisher A.A. Severe systemic and local reactions to topical podophyllum resin. // *Curs* 1987; 28: 233–66.
34. Euvrard S., Kanitakis J., Chardonnet Y., et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. // *Arch Dermatol* 1997; 133: 175–8.
35. Alloub M.I., Barr B.B., McLaren K.M., et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. // *BMJ* 1989; 298: 153–6.
36. Kemp E.A., Hakenworth A.M., Laurent S.L., et al. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. // *Obstet Gynecol* 1992; 79: 649–56.
37. Kashima H.K., Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical overview and management principles. // *Obstet Gynecol Clinics North Am* 1987; 14: 581–8.
38. Tying S.K., Arany I., Stanley M.A., et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance drug treatment with imiquimod. // *Infect Dis* 1998; 78: 551–5.
39. Miller R.L., Gerster J.F., Owens M.A., et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug, bit // *Jul Immunopharmacol* 1999; 21: 1–14.
40. Edwards L., Ferenczy A., Eron L., et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. // *Arch Dermatol* 1998; 134: 25–30.

Полный список литературы находится в редакции

Место метотрексата в системной терапии псориаза (сообщение 1). Обзор литературы



Баев А.И.

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗСР РК,
г. Алматы

Опыт применения метотрексата в терапии псориаза составляет более 50 лет. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата в терапии псориаза была начата задолго до наступления эпохи рандомизированных клинических исследований. Поэтому результаты по оценке эффективности и безопасности и переносимости метотрексата, полученные в результате стандартизированных клинических исследований, носят ограниченный и фрагментарный характер. В терапии псориаза и псориатического артрита метотрексат применяется как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Известен также опыт применения метотрексата в терапии пиодермальной гангрены, саркоидоза, дерматомиозита [1, 2, 3].

Современные подходы к лечению псориаза сильно изменились по сравнению с подходами прошлых десятилетий, о чем свидетельствует большое количество научных и клинических исследований, посвященных применению биологических препаратов (эфализумаб, алефацепт, этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб) в лечении псориатической болезни. Арсенал биологических препаратов не ограничивается применением вышеуказанных, еще целый ряд новых биологических препаратов ожидает своей очереди на применение в клинической практике. Значимым недостатком биологических препаратов является их высокая стоимость, которая существенно выше стоимости лечения метотрексатом, даже с учетом расходов на проведение развернутого анализа крови и биопсии печени. Поэтому многие биологические препараты назначаются лишь при условии недостаточной эффективности метотрексата или при его непереносимости. Кроме того, биологиче-

ские препараты рекомендованы тем пациентам с псориазом, у которых при применении метотрексата зарегистрированы побочные эффекты со стороны крови или печени. Тем не менее, на сегодняшний день метотрексат остается препаратом первого выбора в терапии псориаза.

В 1972 году Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (Food and Drug Administration, далее FDA) метотрексат был одобрен для лечения тяжелых, резистентных к традиционным методам лечения, форм псориаза, о чем свидетельствуют первые руководства по терапии данного заболевания. При этом назначение метотрексата не зависело от площади пораженных участков тела, предоставляя врачам-дерматологам возможность рекомендовать его пациентам с локализованными тяжелыми формами псориаза, приводящими к снижению физической активности (например, вследствие поражения кожи в области ладоней, подошв, в./ч. головы).

Отсутствие эффекта от применения топических лекарственных препаратов или фототерапии также является показанием к назначению метотрексата. Метотрексат с успехом применяется в терапии следующих форм псориаза: бляшечного, каплевидного, пустулезного, эритродермического. Следует особо отметить, что метотрексат был одобрен для лечения псориаза без каких-либо двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, проведение которых в настоящее время является обязательным при получении одобрения со стороны FDA. Как указывалось выше, первые клинические рекомендации, опубликованные в 1972 году, и определили основные критерии назначения метотрексата при псориатической болезни.

1998 год оказался переломным для метотрексата. Метотрексат был одобрен Американской коллегией ревматологов для лечения ревматоидного артрита. В отличие от рекомендаций для дерматологов

1972 года применение метотрексата в терапии ревматоидного артрита не требовало проведения биопсии печени. В том же 1998 году были обновлены и клинические рекомендации по применению метотрексата при псориазе [4], в которых рутинного проведения биопсии печени уже также не требовалось. Если сравнивать клинические рекомендации дерматологов и ревматологов 1998 года, то они отличались в мониторинге индикаторов побочных эффектов со стороны печени, ассоциированных с приемом метотрексата [5].

В данной статье проведена попытка обобщить имеющиеся клинические рекомендации по применению метотрексата. Основной целью их написания является минимизация токсичности любой терапии путем правильного подбора пациентов и наблюдения за ними. Решение о назначении метотрексата

должно быть сугубо индивидуально. Каждый пациент должен быть оценен в отношении тяжести заболевания, качества жизни, а также общего и психологического статуса.

На сегодняшний день имеются три значимых клинических исследования по оценке эффективности применения метотрексата в терапии псориаза.

Авторы работы [6], сравнивая эффективность метотрексата (n=45) и циклоспорина (n=45) показали, что через 12 недель лечения (первая точка оценки эффективности терапии) снижение индекса PASI (индекс распространенности и тяжести псориаза) на 75% было у 60,0% пациентов в группе, получавших метотрексат, и у 71% больных, получавших циклоспорин. 14 больных из 45 пациентов, получавших метотрексат, в дальнейшем выбыли из исследования из-за повышения печеночного комплекса анализов. При этом стоит

отметить, указанные больные не получали препараты фолиевой кислоты.

Авторы другой работы [7] также сравнивали эффективность метотрексата и циклоспорина без плацебо-группы. В данном исследовании приняли участие 68 пациентов, оставшихся из 84 после проведения рандомизации. Было показано, что циклоспорин статистически значимо был эффективнее, чем метотрексат, о чем свидетельствовали средние значения изменения индекса PASI. Так в группе больных псориазом, получавших циклоспорин, среднее значение изменения индекса PASI составило 72%, а в группе больных псориазом, получавших метотрексат – 58%. Однако количество пациентов, выбывших в дальнейшем из исследования по причине побочных эффектов в группе, получавших циклоспорин, оказалось больше, чем в группе, получавших метотрексат.

Таблица 1. Относительные и абсолютные противопоказания к применению метотрексата в терапии псориаза

Относительные	Абсолютные
Поскольку 85% дозы метотрексата выводится через почки, то любые нарушения со стороны почек могут потребовать назначения другой терапии или значительного снижения дозы метотрексата.	Беременность и кормление грудью
Выраженные нарушения со стороны печени – обязателен регулярный мониторинг печеночных проб. При выявлении каких-либо изменений со стороны печени – требуется более глубокое обследование пациентов.	Выраженная анемия, лейкопения или тромбоцитопения
Острые или хронические гепатиты. Цирроз.	
Чрезмерное употребление алкоголя. Некоторые врачи рекомендуют пациентам вообще воздержаться от употребления алкоголя, другие – рекомендуют ограничить прием алкоголя. Мало сведений, определяющих нормы потребления алкоголя. Алкоголизм в анамнезе может представлять проблему только при наличии признаков поражения печени.	
Одновременное применение лекарственных средств, вызывающих гепатотоксическое действие. В таких случаях требуется более частое проведение печеночных тестов.	
Инфекционные заболевания в острой стадии. Хронические инфекционные заболевания могут обостряться вследствие иммуносупрессивного действия метотрексата. Например, активный нелеченный туберкулез, или ВИЧ-инфекция в поздних стадиях. Во время острого инфекционного процесса рекомендуют временно прекратить прием метотрексата.	
Иммуносупрессивные состояния. Это не относится к пациентам, находящимся на лечении другими препаратами. Например, пациенты, получающие биологические препараты.	
Необходимо избегать наступления беременности во время лечения метотрексатом. После прекращения приема метотрексата женщинам нужно избегать наступления беременности в течение одного овуляторного цикла, мужчинам воздерживаться от зачатия в течение не менее 3-х месяцев.	
Недавно проведенная вакцинация, в особенности вакцинация живыми вакцинами	
Ожирение (индекс массы тела больше 30)	
Диабет	
Ненадежные пациенты	

В обоих исследованиях не были указаны средние дозы метотрексата на момент оценки эффективности терапии.

Авторы работы [8] провели двойное слепое контролируемое исследование сравнительной эффективности метотрексата и адалимумаба у 250 больных псориазом, показали, что снижение индекса PASI на 75% на 16 неделе терапии было отмечено у 80,0% больных псориазом, получавших адалимумаб, у 36,0% пациентов в группе метотрексата и у 19,0% пациентов в группе-плацебо. Доза метотрексата в течение первых двух недель была 7,5 мг, в течение последующих двух недель – 10 мг и в течение последующих 4-х недель – 15 мг с последующим постепенным повышением в зависимости от достигнутого эффекта на терапию и наличия/отсутствия побочных реакций. При этом стоит отметить, что у тех пациентов, получавших метотрексат и достигших улучшения PASI на 50% на 8-ой неделе лечения, дальнейшего увеличения дозы метотрексата не проводили, а средняя доза метотрексата через 16 недель лечения составила 19 мг в неделю. Несмотря на то что эффект от приема метотрексата продолжал расти, а максимальный эффект метотрексата не был достигнут, эта группа пациентов была переведена на прием адалимумаба. Эти наблюдения позволили прийти к выводу о том, что данное исследование недооценило максимальную эффективность метотрексата при псориазе.

Основные противопоказания к применению метотрексата в лечении псориаза делятся на основные и абсолютные (таблица 1).

В определенных клинических случаях, когда ожидаемая польза превышает риск осложнений при применении метотрексата у определенных пациентов можно пренебречь противопоказаниями. К примеру, если полный пациент, больной диабетом нуждается в краткосрочном лечении метотрексатом, назначение данного препарата имеет смысл, несмотря на наличие относительных противопоказаний.

Перед назначением метотрекса-

та необходимо провести оценку состояния больного – сбор анамнеза и общий осмотр больного. При сборе анамнеза обращают внимание на течение псориаза (псориатического артрита). Также крайне важно узнать информацию о характере ответа на предыдущее лечение, наличие противопоказаний к применению метотрексата. При проведении физического осмотра необходимо обращать внимание на клинические проявления псориаза (псориатического артрита), наличие или отсутствие симптомов почечной, печеночной недостаточности, инфекционных заболеваний.

Авторы работы [9] в своем обзоре рекомендуют определенный перечень лабораторных тестов как перед назначением метотрексата, так и в процессе терапии указанным препаратом:

1. Общий анализ крови (развернутый с обязательным указанием количества тромбоцитов).
2. Для оценки состояния почек – определение азота мочевины крови и сывороточного креатинина, степени клубочковой фильтрации или клиренса креатинина (при необходимости). Для определения клиренса креатинина у взрослых пациентов можно использовать формулу Кокрофта-Гаулта [10]. Для мужчин: расчетный клиренс креатинина = $(140 - \text{возраст (годы)}) \cdot \text{вес тела (кг)} / (72 \cdot \text{сывороточный креатинин (мг/дл)})$. Для женщин: Расчетный клиренс креатинина = вышеуказанная формула $\cdot 0,85$.
3. Комплекс показателей печени: (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин).
4. Маркеры гепатита В и С – при необходимости.
5. Нет единого мнения в отношении обязательного обследования больных псориазом, получающих метотрексат, на указанные маркеры (гепатит В и С). Часть специалистов рекомендует определение данных маркеров перед лечением метотрексатом у всех

больных, другие специалисты рекомендуют проводить определение маркеров гепатита В и С только у пациентов с подозрением на вирусный гепатит (например, при повышении печеночных показателей).

6. Женщинам детородного возраста рекомендуется проводить тест на беременность.
7. Тест на ВИЧ – рекомендуется проводить пациентам из группы риска.
8. Тест на определение исходного уровня PPD (Purified Protein Derivative – очищенный от белка туберкулин).

Некоторые специалисты рекомендуют определение исходного уровня PPD или же проведение других скрининговых исследований на выявление латентного туберкулеза, в особенности, если в анамнезе у пациента существует вероятность возможного риска развития данного заболевания. Несмотря на то что ряд экспертов не согласен с данными рекомендациями, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) рекомендует перед началом лечения иммуносупрессивными препаратами проводить предварительное определение PPD [11].

В качестве критериев безопасности терапии с применением метотрексата у больных псориазом необходимо проведение следующих лабораторных исследований:

1. Развернутый общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) определяют через 7–14 дней от начала лечения или от момента увеличения дозы. Затем каждые 2–4 недели в течение первых месяцев, далее каждые 1–3 месяца в зависимости от количества лейкоцитов или стабильности состояния пациента. К больным с факторами риска гематологической токсичности нужно относиться с особым вниманием, в особенности после начала терапии или после увеличения дозы метотрексата. К факторам риска гематологической токсичности относятся: почечная недостаточ-

ность; гипоальбуминемия; пожилой возраст; недостаточный прием производных фолиевой кислоты; медицинские ошибки; взаимодействие лекарств и/или сопутствующее применение нескольких лекарственных средств; злоупотребление алкоголем.

2. Для оценки состояния почек необходимо проводить определение азота мочевины крови и сывороточного креатинина один раз в каждые 2–3 месяца. Больным псориазом с нормальными указанными функциональными показателями состояния почек, но с риском снижения почечной функции, необходимо проводить определение степени клубочковой фильтрации.
3. Определение печеночного комплекса (АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и сывороточного альбумина) необходимо проводить каждые 4–12 недель. Более частое определение указанных параметров проводится вместо биопсии печени у пациентов с факторами риска гепатотоксичности.
4. Тестирование на беременность проводят женщинам детородного возраста.

Более частые исследования могут проводиться при определенных обстоятельствах, таких как изменение дозировки или же при совместном приеме других лекарственных препаратов.

Значительное снижение количества лейкоцитов или тромбоцитов требует уменьшения дозы или прекращения приема метотрексата. Наибольшее снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов отмечается на 7–10 дни после начала приема метотрексата. При клинически выраженных лейкопении или тромбоцитопении необходимо начать немедленное введение фолиевой кислоты (20 мг) перорально или внутривенно. Быстрое увеличение среднего корпускулярного объема эритроцитов является обычным явлением у пациентов, принимающих метотрексат, и является сигналом начала развития макроцитарной анемии. Пероральный прием фоли-

евой кислоты в дозе от 1 до 5 мг в день может уменьшить или предотвратить проявления указанного побочного эффекта. Альтернативный способ назначения фолиевой кислоты $per\ os$ в дозе 5 мг в три приема каждые 12 часов один раз в неделю также приемлем, при этом первая доза фолиевой кислоты принимается через 12 часов после последнего приема метотрексата. Оба режима дозирования фолиевой кислоты возможны вследствие наличия в аптеках удобных лекарственных форм препаратов, а их стоимость относительно невелика. Определение печеночного комплекса необходимо осуществлять через 5 дней между последним приемом метотрексата и забором крови, так как печеночные пробы могут подниматься через 1–2 дня после последней дозы метотрексата. В случае непрекращающегося повышения показателей печеночных проб лечение метотрексатом должно быть приостановлено на одну-две недели, а печеночные пробы повторены снова. Печеночный комплекс тестируемых показателей обычно нормализуется через 1–2 недели после отмены препарата. В случае отсутствия нормализации указанных показателей в течение 2–3 месяцев и необходимости дальнейшего продолжения терапии метотрексатом следует провести биопсию печени.

Обычно метотрексат назначается перорально однократно или в 3 приема каждые 12 часов один раз в неделю. Перорально метотрексат применяют в форме таблеток или инъекционного раствора. 0,1 мл раствора с концентрацией 25 мг/мл эквивалентен одной таблетке метотрексата 2,5 мг. С одной стороны – однократный режим приема метотрексата более удобен для пациентов, а с другой – разделение суточной дозы на несколько приемов способствует уменьшению выраженности побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам желательно подробно объяснить режим дозирования метотрексата, поскольку они часто допускают ошибки в режиме его дозирования [12]. К примеру, паци-

енты в Великобритании всегда носят с собой специальную «карточку по метотрексату» для правильного приема и подсчета суммарной дозы метотрексата [13].

Метотрексат также можно применять в виде подкожных или внутримышечных инъекций. Авторы работы [14], проведя сравнительное исследование эффективности и переносимости метотрексата при пероральном и подкожном введении у больных ревматоидным артритом, показали, что метотрексат при сравнительно одинаковой переносимости более эффективен при подкожном введении, чем при пероральном приеме. Кроме того, при переводе метотрексата с перорального введения на подкожный путь введения препарата у пациентов снижается количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Большинство специалистов рекомендуют начинать терапию метотрексатом у больных псориазом с введения «тест-дозы» и проведения повторного анализа крови через 7 дней после начала лечения метотрексатом. Одни специалисты рекомендуют в качестве «тест-дозы» минимальную дозу метотрексата равную 5 мг, другие – обычную терапевтическую дозу в 15 мг. Как указывалось ранее, у пациентов с пониженным уровнем клубочковой фильтрации или у пациентов с факторами риска развития гематологической токсичности практика назначения «тест-дозы» обязательна [15]. Кроме того, «тест-доза» обеспечивает дополнительные гарантии безопасности в отношении возможности развития реакций идиосинкразии (болезненная реакция, возникающая у некоторых людей в ответ на определенные неспецифические (в отличие от аллергии) раздражители) к метотрексату.

Для уменьшения реакции непереносимости терапию метотрексатом начинают с минимальных доз и повышают для достижения адекватного клинического эффекта. Авторы работы [16], изучив опыт применения других системных препаратов в терапии псориаза, рекомендуют

проводить подбор доз препаратов на основании массы тела пациентов. Однако, публикаций, посвященных исследованиям по подбору доз метотрексата с учетом массы тела пациентов, нет.

Из-за отсутствия данных по точно установленным минимальной и максимальной дозам метотрексата, еженедельная пероральная доза препарата варьирует от 7,5 мг до 25 мг в неделю. Как указывалось выше, часть клиницистов советует начинать терапию с наименьшей дозы – 7,5 мг в неделю, постепенно увеличивая ее до достижения адекватного клинического ответа, другие специалисты рекомендуют начинать терапию со средней терапевтической дозы – 15 мг в неделю.

При выборе режима дозирования метотрексата нужно обязательно учитывать индивидуальный подход к ведению каждого отдельно взятого пациента. Основная цель режима дозирования метотрексата у больных псориазом направлена на достижение (или поддержание) адекватного клинического контроля над заболеванием, а также снижение кумулятивной дозы препарата и улучшение переносимости терапии. Наступление адекватного ответа на изменение дозы метотрексата, в среднем, варьирует от четырех до 8 недель. При достижении клинического эффекта некоторым пациентам можно постепенно отменить терапию метотрексатом и возобновить ее вновь в случае обострения заболевания.

Сведения относительно приема фолатов при применении у больных псориазом метотрексата, также противоречивы. С одной стороны – одни клиницисты рекомендуют всем пациентам, принимающим метотрексат, дополнительно принимать фолаты; с другой – некоторые врачи рекомендуют дополнительный прием фолатов только в случае развития желудочно-кишечных побочных эффектов или первых признаков макроцитарной анемии. Повышение дозы фолатов в процессе лечения у больных также приводит к ослаблению токсических эффектов метотрексата. Фолиевая кислота

назначается перорально в дозе 1 мг ежедневно. Фолиевая кислота в дозе 5 мг в три приема через каждые 12 часов один раз в неделю, при этом первую дозу фолиевой кислоты необходимо принять не ранее чем через 12 часов после приема метотрексата. Применение производных фолиевой кислоты способствует снижению гематологической, гепатологической, желудочно-кишечной токсичности метотрексата, не влияя при этом на эффективность препарата [17]. Только в одном из недавно опубликованных исследований делается заключение о незначительном снижении эффективности метотрексата на фоне ежедневного приема 5 мг фолиевой кислоты [18]. При этом методология проведенного исследования вызывает много вопросов.

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что выигрыш от дополнительного назначения фолатов в значительной степени превышает то небольшое снижение эффективности метотрексата, которое может иметь место.

Применение метотрексата чревато риском его полиорганной токсичности. К основным токсическим эффектам метотрексата относятся миелосупрессия (уменьшение количества образующихся в костном мозге клеток крови), гепатотоксичность и легочный фиброз. Авторы работы [19], анализируя 164 случая смерти, возможно ассоциированных с применением метотрексата, выявили, что 67 летальных случаев были обусловлены миелосупрессией, 30 летальных исходов были вызваны легочным фиброзом и 8 случаев были вызваны гепатотоксичностью препарата. По результатам анкетирования, проведенного среди дерматологов Великобритании, миелосупрессия остается самым серьезным проявлением токсического действия метотрексата [13]. Фиброз легких у больных псориазом при лечении метотрексатом развивается существенно реже, чем у больных ревматоидным артритом, в связи с чем нет необходимости в проведении рентгенологического исследования грудной клетки у больных псориазом

перед назначением метотрексата. Тем не менее, при появлении легочной симптоматики следует помнить о фиброзе легких.

Среди других менее значимых побочных эффектов, имеющих место при применении метотрексата, стоит выделить тошноту, потерю аппетита, стоматит, усталость, болезненность. Имеющийся клинический опыт свидетельствует, что выраженность данных побочных эффектов можно снизить путем назначения производных фолиевой кислоты, парентеральным (в/м или п/к) введением метотрексата, применением дозы в несколько приемов, или приемом препарата перед сном.

Апробация биологических препаратов способствовала увеличению количества клинических исследований при псориазе. Появились сообщения о случаях обострения латентного туберкулеза и гепатита, развития лимфом при применении биологических препаратов в терапии псориаза. Поскольку клинические исследования по применению метотрексата, подобные тем, что проводятся по изучению биологической терапии, никогда ранее не проводились, обсуждение подобных побочных эффектов метотрексата не проводилось.

Авторы последних публикаций едины во мнении, что метотрексату должны быть свойственны все те побочные эффекты, которые присущи другим иммуносупрессивным препаратам. Однако следует отметить, что все эти исследования, в основном, посвящены применению метотрексата при ревматоидном артрите. Данные исследования сообщают о случаях развития лимфом, особенно ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барра, активации туберкулеза и гепатита [20, 21, 22, 23]. Так, авторы работы [24] отмечают, что при применении метотрексата в терапии ревматоидного артрита происходит 50% повышение риска развития злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией. Из их числа – трехкратное увеличение риска развития меланомы, пятикратное – неходжкинской лимфомы и почти трехкратное

повышение риска рака легкого. Учитывая изложенное, можно сделать вывод о том, что специалистам необходимо помнить об онкологическом риске у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты.

Обсуждая побочные эффекты метотрексата, стоит выделить новые неожиданные данные в пользу метотрексата, а именно его протективное воздействие на сердечно-сосудистую систему [25]. Авторы работы [26] обнаружили благоприятное воздействие метотрексата на сердечно-сосудистую систему у определенной группы пациентов. Учитывая изложенное, польза терапии с применением метотрексата может перевесить возможные риски, связанные с токсичностью препарата.

Как указывалось ниже, первичными факторами риска гематологической токсичности являются наличие почечной недостаточности, пожилой возраст, недостаточный прием производных фолиевой кислоты, лекарственное взаимодействие и ошибки применения. Данные о развитии миелосупрессии при применении метотрексата накоплены в основном в лечении ревматоидного артрита. Относительный риск развития миелосупрессии при применении метотрексата в терапии псориаза неизвестен. Резюмируя опубликованные данные можно предположить, что клинически выраженная миелосупрессия при лечении псориаза метотрексатом развивается достаточно редко при условии тщательного наблюдения за пациентами и отсутствия у них факторов риска гематологической токсичности.

У больных псориазом, в особенности у пациентов, факторами риска гематологической токсичности на фоне терапии метотрексатом (даже в режиме терапии с низкими дозами) может развиваться панцитопения [27]. Имеются сообщения о редких случаях цитопении, даже после первого приема низкой дозы метотрексата [28–31]. Во всех указанных публикациях гематологическая токсичность при применении метотрексата развивалась у пациентов с факторами риска (нарушение функ-

ции почек, ошибки применения).

Учитывая, что панцитопения при применении метотрексата может развиваться в любое время, важно постоянно в динамике осуществлять контроль картины крови. Необходимо постоянно напоминать пациентам о режиме дозирования метотрексата и о возможном взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами. Поскольку в некоторых исследованиях, посвященных побочным эффектам метотрексата, сообщалось о развитии панцитопении через 4–6 недель после увеличения дозы метотрексата, то после изменения дозы препарата необходим еще более частый контроль картины крови.

При отсутствии факторов риска гематологической токсичности (почечная недостаточность) использование низких доз метотрексата один раз в неделю редко приводит к развитию панцитопении. У пациентов без факторов риска гематологической токсичности первое повторное лабораторное исследование необходимо проводить через две недели после начала терапии метотрексатом. У больных псориазом с нормальными показателями азота мочевины крови и креатинина, но с повышенным риском развития почечной недостаточности (пожилые пациенты или пациенты со сниженной мышечной массой) необходимо определить уровень клубочковой фильтрации. При отсутствии каких-либо изменений в течении заболевания частоту мониторинга картины крови можно с течением времени уменьшить – с интервалом от 1-го до 3-х месяцев.

Некоторые исследователи считают, что мониторинг картины крови следует проводить каждые 4 недели, тогда как другие эксперты считают вероятным менее частое исследование крови у пациентов, характеризующихся стабильными показателями со стороны крови. У больных псориазом с выраженной почечной недостаточностью возможен высокий риск развития гематологической токсичности даже после приема однократной дозы метотрексата. Такие пациенты должны находиться под

тщательным постоянным наблюдением. Перед приемом второй дозы метотрексата необходимо проводить лабораторный контроль крови. Лабораторный контроль картины крови необходимо всегда проводить после очередного изменения дозы метотрексата перед вторым после повышения дозы приемом препарата.

Недавние клинические сообщения позволили внести новые рекомендации в отношении проведения биопсии печени у пациентов, принимающих метотрексат. Авторы работ [32, 33] показали, что фиброз и цирроз печени, развившиеся вследствие приема метотрексата, менее агрессивны, чем считалось ранее. Большинство ревматологов считают необоснованным проведение биопсии печени у здоровых пациентов. Считается, что гепатотоксичность при применении метотрексата более часто развивается при псориазе, чем при ревматоидном артрите. Отчасти, это обусловлено тем, что ревматоидным артритом чаще болеют женщины, которые потребляют значительно меньше алкоголя, чем мужчины. Кроме того, среди больных псориазом чаще встречаются такие состояния, как ожирение, диабет, алкоголизм [34].

Гистологическая картина токсического поражения печени, связанного с приемом метотрексата, очень схожа с таковой как при неалкогольном воспалительном процессе печени на фоне её жирового перерождения, у пациентов с ожирением, гиперлипидемией или диабетом. У больных псориазом с факторами риска развития неалкогольного стеатогепатита фиброз печени может развиваться даже при приеме более низких кумулятивных доз метотрексата, чем у пациентов без факторов риска. Считается, что метотрексат отягощает течение уже имеющегося у пациентов неалкогольного стеатогепатита, следовательно, риск развития фиброза печени при приеме метотрексата наиболее высок у больных псориазом с ожирением, диабетом и у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [35, 36]. Наличие данных факторов риска может

представлять определенную наследственную совокупность внешних и внутренних признаков организма, приобретённых в результате индивидуального развития псориазных пациентов, что в итоге повышает риск развития гепатотоксичности. Если бы в проведенных исследованиях всегда учитывались дополнительные факторы риска (наличие ожирения, гиперлипидемии, диабета), то частота поражения печени, ассоциированная с метотрексатом, возможна была одинаковой как при псориазе, так и при ревматоидном артрите [37]. В современных рекомендациях считается необходимым перед назначением метотрексата оценить все указанные факторы риска (таблица 2) в анамнезе [38].

Таким образом, необходимость проведения биопсии печени для каждого пациента решается индивидуально.

Для пациентов, не имеющих указанных факторов риска гепатотоксичности, вероятность развития фиброза печени остается низкой также, как и для пациентов с ревматоидным артритом. У пациентов с низким риском гепатотоксичности мониторинг печеночных проб проводится ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем через каждые 1–2 месяца. При этом если отмечается незначительное повышение (меньше двукратного превышения верхней границы нормы) печеночных проб, то дальнейший контроль за ними осуществляется каждые 2–4 недели. При умеренном повышении (больше двукратного, но меньше трехкратного превышения верхней границы нормы) печеночных проб, помимо контроля за ними, который также проводится каждые 2–4 недели, возникает вопрос о необходимости уменьшения дозы метотрексата. При удерживающемся повышении уровня АсАТ в течение 12 месяцев (при 5 из 9 измерений), или при снижении сывороточного альбумина ниже установленных показателей на фоне нормального питания и стабилизации псориазного процесса, необходимо провести биопсию печени.

Благодаря данным рекоменда-

Таблица 2. Факторы риска гепатотоксичности при приеме метотрексата

№	Факторы риска
1	Потребление алкоголя в настоящее время или в анамнезе
2	Постоянные повышенные показатели печеночных проб
3	Заболевания печени, в том числе хронический гепатит В и С в анамнезе
4	Наследственная предрасположенность к заболеваниям печени
5	Диабет
6	Ожирение
7	Длительный прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе
8	Недостаточный прием фолатов
9	Гиперлипидемия

ям значительно сократилось количество проводимых биопсий печени [39]. В последних рекомендациях предлагается проводить биопсию печени у пациентов с низким риском развития гепатотоксичности после достижения суммарной дозы метотрексата 3,5–4,0 г вместо 1,0–1,5 г [40, 41]. При этом если первая биопсия печени не покажет каких-либо серьезных изменений у пациентов с низким риском развития гепатотоксичности, то такие пациенты по возможности должны перейти на другую терапию.

Таким образом, при нормальных анализах печеночного комплекса, неотягощенном анамнезе и нормальных данных физикального осмотра у пациентов с низким риском развития гепатотоксичности принятие решения по поводу биопсии печени или нет должно основываться с учетом каждого отдельного случая и обсуждения всех возможных рисков.

Общеизвестно, что пациенты с одним и более факторами риска развития фиброза печени должны придерживаться более строгих рекомендаций. Если у больного отмечаются в анамнезе значительные факторы риска, то, прежде всего, необходимо рассмотреть возможность назначения другого системного препарата. Если оценка соотношения пользы и риска склоняется в сторону назначения метотрексата, то рекомендуется провести биопсию печени по воз-

можности ближе к началу терапии. Или через 2–6 месяцев после начала терапии с целью оценки эффективности и переносимости лечения с применением метотрексата. В случае если предполагается длительное применение метотрексата, то у пациентов с факторами риска биопсия печени может быть проведена ранее. Нет данных, свидетельствующих, что кратковременная терапия метотрексатом в течение нескольких месяцев может привести к развитию токсического поражения печени. Пациентам с факторами риска повторная биопсия печени может иметь место при достижении кумулятивной дозы метотрексата 1,0–1,5 г. У больных с часто выявляемыми повышенными показателями печеночных проб также необходимо проведение биопсии печени. У пациентов с наиболее высоким риском развития гепатотоксичности биопсия печени должна проводиться при каждом последующем достижении кумулятивной дозы метотрексата 1,0–1,5 г. Биопсия печени откладывается или не показана, если риск осложнений превышает возможную пользу для каждого отдельно взятого пациента.

В настоящее время не существует надежных методов и инструментов скрининга фиброза печени, которые позволили бы исключить или снизить потребность в проведении биопсии печени. Имеется опыт использования различных методик –

таких как ультразвуковые и лучевые технологии визуализации. Однако эффективность указанных методик не подтверждена. В последние годы определение уровня аминотерминального пропептида III проколлагена (РШР) используется в качестве сывороточного маркера фиброза печени. Авторы работы [42] в своем исследовании показали, что определение РШР привело к снижению проведения биопсии печени в 7 раз. Авторы другой работы [43] в своих выводах утверждают, что биопсию печени вообще можно избежать, если уровень маркера РШР остается стабильным. Большинство экспертов Великобритании используют этот тест для мониторинга состояния печени и возможного развития фиброза [44]. Однако следует помнить, не все имеющиеся коммерческие тест-системы для определения РШР обладают одинаковыми характеристиками. Также отсутствуют какие-либо планы по внедрению данного теста в рутинную клиническую практику.

Биопсия печени не является безобидной процедурой. Поэтому необходимо тщательно оценивать соотношение пользы от раннего выявления фиброза печени и риска развития осложнения при проведении биопсии. Однако риск таких осложнений, как субкапсулярное кровотечение вследствие разрыва печени, прободение желчного пузы-

Таблица 3. Шкала Рёнигка для гистопатологической оценки результатов биопсии печени

I	Норма. Легкая жировая инфильтрация, легкая ядерная вариабельность, легкое портальное воспаление
II	Жировая инфильтрация от средней степени до тяжелой, ядерная вариабельность от средней степени до тяжелой, расширение портальных трактов, воспаление портального тракта, некроз от средней степени до тяжелой
IIIА	Легкий фиброз (портальный фиброз означает образование фиброзных инфильтратов, проникающих в дольки; незначительное расширение портальных трактов без разрыва стенок или образования перегородок не позволяет присвоить образцу степень III)
IIIВ	Фиброз от средней степени до тяжелой
IV	Цирроз (должны быть определены как регенерирующие узелки, так и выраженные порто-портальные и порто-центральные мостики)

ря, пневмоторакс, гемоперитонеум [45] от самой биопсии у больных псориазом ниже риска подобных осложнений у больных другими заболеваниями. Большая часть данных осложнений вызвана внутренними патологическими изменениями, связанными с другими заболеваниями. По данным авторов работы [46], частота осложнений при проведении биопсии печени составляет 1,5 случая на 1000 диагностических манипуляций.

Решение продолжить или нет лечение метотрексатом пациентов, направленных на проведение биопсии печени, будет зависеть от результатов биопсии печени. Нижеследующие рекомендации основаны на

патологических изменениях печени с использованием шкалы Рёнигка (Roeningk scale) (таблица 3).

Пациенты со степенью изменений I и II могут продолжать лечение метотрексатом. Пациенты со степенью изменений IIIА могут продолжать лечение метотрексатом, но должны повторить биопсию печени через 6 месяцев. Необходимо также рассмотреть возможность назначения другого системного препарата. Пациенты со степенью изменений IIIВ и IV не могут продолжать лечение метотрексатом. В исключительных случаях лечение метотрексатом может быть продолжено с последующим проведением биопсии печени. ■

Список литературы

1. Veien N.K., Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. Br J Dermatol 1977; 97: 213–6.
2. Malaviya A.N., Many A., Schwartz R.S. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. Lancet 1968; 2: 485–8.
3. Teitel A.D. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. Cutis 1996; 57: 326–8.
4. Roenigk H.H. Jr, Auerbach R., Maibach H., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 478–85.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328–46.
6. Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C., de Borgie C.A., Reitsma J.B., Goldschmidt W.F., et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 658–65.
7. Flytstrom I., Stenberg B., Svensson A. Methotrexate vs. Cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol 2008; 158: 116–2.
8. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 558–66.
9. Bangert C.A., Costner M.I. Methotrexate in dermatology. Dermatol Ther 2007; 20: 216–28.
10. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
11. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection ATS/CDC Statement Committee on Latent Tuberculosis Infection Membership List Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906al.htm; June 2000.
12. Goldsmith P., Roach A. Methods to enhance the safety of methotrexate prescribing. J Clin Pharm Ther 2007; 32: 327–31.

Полный список литературы находится в редакции

Выделения из влагалища. Оптимальное решение проблемы



Гомберг М.А.

ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», г. Москва

При появлении патологических выделений из влагалища, как правило, начинаются поиски инфекций, которые могли бы привести к их возникновению. Это стереотип поведения как врача, так и пациентки, которая к нему обращается. Выбор специалиста, к которому пойдет больная с такими жалобами, во многом определяется ее собственными представлениями о причинах возникновения патологических выделений.

Если, по мнению пациентки, они возникли без всякой видимой причины, то она, разумеется, обратится к гинекологу. Но если у нее был контакт с постоянным половым партнером без предохранения от возможного заражения ИППП, то весьма вероятно, что женщина обратится не к гинекологу, а к дерматовенерологу. И в том и в другом случае наиболее распространенная тактика ведения пациентки заключается в попытке обнаружения инфекционного агента, способного объяснить возникновение патологических выделений.

Поскольку, согласно статистике, наиболее частыми причинами возникновения патологических выделений из влагалища являются трихомониаз, кандидоз и бактериальный вагиноз, то, как правило, врач начинает обследование с измерением подтвердить наличие

одной из этих инфекций. Гинеколог с большей вероятностью подумает о кандидозе и бактериальном вагинозе, а дерматовенеролог начнет с исключения трихомониаза как одной из официально регистрируемых ИППП.

Логика такого подхода совершенно ясна, но при этом ни гинекологу, ни дерматовенерологу не следует забывать о других возможных причинах возникновения патологических выделений из влагалища, причем некоторые из них не имеют к инфекциям никакого отношения, а другие связаны с инфекционными процессами, но процессы эти развиваются не во влагалище, а в более высоких отделах мочеполовых путей женщины, в частности в цервикальном канале. Выделения, которые являются результатом цервицита или воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), рано или

поздно попадают во влагалище и создают картину патологических выделений именно оттуда. Между тем воспалительный процесс развивается в совершенно другом месте, и тактика ведения таких пациенток должна быть совершенно иной.

Причины патологических выделений из влагалища:

- инфекционные причины:
- бактериальный вагиноз,
- трихомониаз,
- кандидоз,
- инфекции в области цервикального канала (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*);
- неинфекционные причины:
- дерматозы в области вульвы,
- аллергический вульвовагинит,
- десквамативный воспалительный вагинит,
- атрофический вульвовагинит.

Таким образом, обследование должно быть направлено на исключение как инфекционных, так и неинфекционных причин, осо-

Гомберг Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, — «ЮСТИ РУ», главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии».

бенно если из анамнеза пациентки не следует, что выделения возникли после полового контакта, ассоциированного с риском ИППП.

Среди неинфекционных причин патологических выделений следует указать кожные заболевания в области вульвы, например, красный плоский лишай. Кроме того, выделениями иногда сопровождаются некоторые аллергические процессы, развивающиеся в ответ на применение каких-либо гигиенических средств. Они могут быть следствием десквамативного процесса, как связанного, так и не связанного с воспалением. Случивание многослойного плоского эпителия, выстилающего влагалище, создает картину патологических выделений. Возможны и другие неинфекционные причины их появления. Важно помнить о них и не назначать в этих случаях противомикробную терапию.

Рассматривая инфекционные причины выделений из влагалища, надо также исключить не только наиболее частые инфекции (вышеупомянутые трихомоноз, кандидоз и бактериальный вагиноз), но и те, что встречаются реже, но приводят к гораздо более тяжелым последствиям в виде возможных осложнений. Прежде всего среди таких причин следует назвать инфекции в области цервикального канала, вызванные *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Именно о них необходимо думать в первую очередь, если появлению выделений предшествовал контакт с непостоянным половым партнером, т.е. был риск заражения ИППП. Патологические выделения из влагалища – одно из основных клинических проявлений гонореи и урогенитального хламидиоза у женщин. С другой стороны, если существует риск инфицирования, то даже отсутствие клинических признаков не исключает возможности инфекций, в том числе ИППП *Mycoplasma genitalium*. Наличие же признаков воспаления в

виде выделений из влагалища – прямое показание для обследования на эти инфекции.

На сайте Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) [4], подробно изложены тактика и основанные на данных доказательной медицины современные принципы ведения пациентов с гонореей (2012) и хламидийной инфекцией (2010), а также приведено руководство по ведению пациенток с выделениями из влагалища [3]. Признанное руководство по ведению пациентов с ИППП регулярно издает Центр по контролю заболеваемости США (Center for Disease Control – CDC), последнее издание датировано 2010 годом [1].

Современные российские руководства в основе своей не отличаются от международных рекомендаций. И так, при выявлении таких ИППП, как гонорея и урогенитальный хламидиоз, достаточно следовать четко прописанным в отечественных и международных руководствах инструкциям. Все, что требуется от врача, – это правильно и своевременно поставить диагноз и назначить соответствующую терапию. Именно их слабо выраженная симптоматика или субклиническое течение приводят к тяжелым осложнениям в виде ВЗОМТ и бесплодия, а также к осложнениям течения беременности и родов. Еще одним важным элементом работы врача является регистрация этих инфекций как ИППП.

Только когда исключены неинфекционные причины возникновения выделений, а также иные инфекции в области цервикального канала, врачу следует дифференцировать патологический процесс, вызванный самыми частыми его причинами, а именно трихомонозом, кандидозом и бактериальным вагинозом.

Поскольку **трихомоноз** в Российской Федерации относится к числу официально регистрируемых ИППП, на эту инфекцию

распространяются все правила по ведению пациентов с такими заболеваниями, начиная от обязательной регистрации клинического случая и заканчивая обследованием и лечением половых партнеров.

Во всех современных руководствах, включая отечественные, особое внимание уделяется вопросам диагностики трихомоноза. Для подтверждения трихомонадной инфекции, кроме традиционных методов (выявления подвижных трихомонад в нативных препаратах и культурального исследования), указаны методы молекулярной диагностики, что позволяет избежать субъективных оценок результатов исследования, нередко приводящих к диагностическим ошибкам. Особенно часто такие ошибки возникают при оценке результатов микроскопии окрашенных мазков, когда за трихомонады принимают фрагменты клеток человека. Поэтому считается, что диагноз трихомоноза во всех случаях должен быть подтвержден обнаружением именно типичных форм влагалищных трихомонад при лабораторном исследовании.

Что касается лечения трихомонадной инфекции, то во всех мировых руководствах препаратом выбора назван метронидазол. Его назначают либо по 2 г внутрь однократно, либо по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней. Возможно также применение другого производного 5-нитроимидазола – тинидазола в дозе 2 г однократно. Важно отметить, что при трихомонозе лечение должно быть только системным.

А при **бактериальном вагинозе** ведущие мировые руководства предписывают назначать производные 5-нитроимидазола не только системно, но и местно. При этом лечение должно продолжаться 5–7 дней как при интравагинальном, так и при пероральном применении метронидазола.

Кроме производных 5-нитроимидазола, при бактериальном вагинозе рекомендован клиндамицин (внутри или интравагинально). Альтернативой может быть однократный прием метронидазола.

Принципы лечения бактериального вагиноза в США [1, 2]:

- метронидазол 500 мг – внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней,
- метронидазол-гель 0,75% – по одной полной аппликации (5 г) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней,
- клиндамицин-крем 2% – по одной полной аппликации (5 г) интравагинально 1 раз в сутки перед сном 7 дней,
- альтернативный режим:
- метронидазол 2 г – внутрь однократно,
- клиндамицин 300 мг – внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней,
- клиндамицин в овулях по 100 мг – интравагинально 1 раз в сутки перед сном 3 дня;

В Европе [3]:

- метронидазол 400–500 мг – внутрь 2 раза в сутки 5–7 дней,
- метронидазол 2 г – внутрь однократно,

Альтернативные схемы:

- метронидазол-гель 0,75% – интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней или клиндамицин-крем 2% – интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней,
- клиндамицин 300 мг – внутрь 2 раза в сутки 7 дней.

Диагностика бактериального вагиноза в клинической практике может строиться на оценке известных критериев Амсея. В настоящее время микробиологические исследования при бактериальном вагинозе дали огромное количество информации в плане разнообразия флоры, которая может быть обна-

ружена во влагалище при этой патологии. Поэтому трактовка полученных результатов часто оказывается затруднительной. Безусловно, *Gardnerella vaginalis* остается одним из ведущих факторов в развитии этого процесса, но, как показывают современные исследования, далеко не единственным. Большое значение в развитии бактериального вагиноза имеет формирование биопленок.

Диагностика **кандидозной инфекции** не столь сложна, но во избежание ошибок клинический диагноз всегда должен быть подтвержден результатами лабораторных исследований.

При лечении кандидоза средствами выбора являются азолы. Так, CDC для лечения неосложненного кандидоза рекомендует назначать клотримазол или миконазол для интравагинального применения в виде влагалищных таблеток или крема, или миконазол в дозе 150 мг внутрь однократно.

Такой же подход приводит IUSTI, только для системного лечения кандидоза, кроме флуконазола, рекомендован еще итраконазол, а для интравагинального применения – эконазол.

Схемы лечения вульвовагинального кандидоза [3]:

- для приема внутрь:
- флуконазол 150 мг – однократно,
 - итраконазол 200 мг – 2 раза в сутки 1 день;
- для интравагинального введения:
- клотримазол (вагинальные таблетки) 500 мг или 200 мг – 1 раз в сутки в течение 3 дней,
 - миконазол (вагинальные суппозитории) – 1200 мг однократно или 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней,
 - эконазол (вагинальные суппозитории) 150 мг – однократно.

Поскольку трихомониаз, кандидоз и бактериальный вагиноз

можно лечить препаратами одной и той же группы (азолами или клиндамицином), то возникает закономерный вопрос о возможной комбинации этих лекарственных средств для достижения максимального эффекта при моноинфекциях. Комбинации могут быть успешно использованы и при лечении смешанных инфекций, чтобы благодаря удачным сочетаниям лекарственных препаратов избавиться сразу от всех причин, вызвавших патологию, или предупредить осложнение в виде кандидозного поражения как результат подавления влагалищной флоры антибактериальными либо антипротозойными препаратами.

В связи с этим особого внимания заслуживают комбинации метронидазола – основного препарата при лечении трихомониаза и бактериального вагиноза – с каким-либо азолом, эффективным в лечении кандидозной инфекции. Одним из наиболее удачных можно признать препараты семейства Нео-Пенотран, содержащих метронидазол и миконазол, которые названы препаратами выбора в ведущих мировых рекомендациях по лечению выделений из влагалища (рис. 1).

Нео-Пенотран достаточно давно на рынке и показал себя весьма удобным лекарственным средством, поскольку терапию им можно начинать еще до получения результатов анализов: этот препарат зарегистрирован для лечения наиболее распространенных вагинальных инфекционных заболеваний (трихомонадного вагинита, вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза), а также вагинитов, вызванных смешанными инфекциями. Относительно недавно появилась новая форма этого препарата – Нео-Пенотран Форте, где дозировка метронидазола увеличена с 500 до 750 мг, а миконазола – со 100 до 200 мг. Это позволяет применять его не два, а один раз

Нео-Пенотран® Форте

Комбинированный препарат для лечения вагинальных инфекций



комбинация действующих веществ с широким спектром действия:

МЕТРОНИДАЗОЛ:
антибактериальное действие
МИКОНАЗОЛ:
противогрибковый эффект



удобный режим дозирования:
1 раз в день в течение 7 дней;
лечение без изменения привычного образа жизни

Нео-Пенотран® Форте

показания к применению:

- вагинальный кандидоз
- бактериальный вагиноз
- вагиниты, вызванные смешанными инфекциями

способ применения и дозировка:

Если врачом не рекомендовано иное, по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней. При рецидивирующем заболевании или вагинитах, резистентных к другому лечению, рекомендуется продлить курс лечения до 14 дней. Суппозитории следует вводить в положении лежа глубоко во влагалище при помощи прилагаемых одноразовых напальчников.

противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- 1 триместр беременности
- порфирия
- эпилепсия
- серьезные нарушения функции печени

побочные действия (редко):

- аллергические реакции (кожная сыпь)
- головные боли
- боли в животе
- раздражение, жжение и зуд во влагалище



применение в педиатрии:

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

особые указания для беременных и кормящих:

После первого триместра суппозитории Нео-Пенотран Форте можно применять только по строгим медицинским показаниям и под тщательным наблюдением врача. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

условия отпуска из аптек:

Без рецепта.

предприятие-производитель:

Эмбил Фармацевтикал Ко. Лтд., Турция.
Меркез Махаллеси Бирахане Сок. № 28
Шишли 34381, Стамбул, Турция

регистрационный номер

РК-ЛС-5№019433 от 21.11.2012 г.
Разрешение №-4444 от 15.11.13 до 21.11.2017 гг.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

rai Pharm
www.raifarm.kz

Республика Казахстан, г. Алматы,
ул. Тимирязева, 42, корп. 15/3, офис В
тел./факс: +7 (727) 266 92 78



в сутки, что значительно удобнее для пациентки.

В настоящее время выпущена еще более совершенная форма данного препарата – Нео-Пенотран Форте Л, куда добавлен анестетик лидокаин, способный быстро устранять субъективную симптоматику в виде боли, зуда и жжения. Сейчас это единственный препарат широкого спектра действия с анестетиком для лечения острых вагинальных инфекций.

Заключение

При обращении пациентки с синдромом влагалищных выделений наиболее правильной будет следующая тактика:

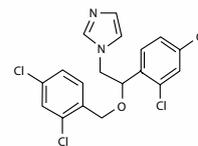
- определить, инфекционный или неинфекционный характер поражения имеет место;
- оценить возможность наличия ИППП, в частности хламидийной, гонококковой или микоплазменной инфекции в цервикальном канале;
- оценить критерии Амселя;
- провести нативное исследование на трихомонадную и кандидозную инфекцию;
- отправить материал в лабораторию для микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследований.

Дополнительным преимуществом препаратов семейства Нео-Пенотрана является тот факт, что дозировка лекарственных средств, входящих в его состав, отвечает международным

Рисунок 1. Возможности комбинированных локальных препаратов Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте

Миконазола нитрат

- широкий спектр активности
- эффективность в отношении патогенных грибов и грамположительных бактерий



Метронидазол

- противомикробное и противопрозоидное действие
- эффективность в отношении Gardnerella vaginalis, анаэробов и Trichomonas vaginalis

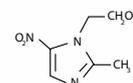


Рисунок 2. Алгоритм выбора препарата семейства Нео-Пенотран



нормам их применения для лечения соответствующей патологии при моноинфекции. Следовательно, и эффект от применения такой комбинации при сочетанной патологии (если речь идет об этих инфекциях) обеспечивает элиминацию микроорганизмов, которые ее вызвали.

Пациентка оценит и немедленные терапевтические возможно-

сти, которые могут облегчить ее состояние еще до получения результатов лабораторного исследования. В большинстве случаев назначение таких комбинированных препаратов, как Нео-Пенотран и его усовершенствованные варианты, позволит достаточно быстро это сделать, если воспользоваться приведенным на рисунке 2 алгоритмом. ■

Список литературы

1. 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/default.htm> (дата обращения – 15.06.2014).
2. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports December 17, 2010. Vol. 59. NRR-12. URL: www.cdc.gov/mmwr (дата обращения – 15.06.2014).
3. Sherrard J., Donders G., White D. 2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge URL: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Rev.pdf (дата обращения – 15.06.2014).
4. The International Union against Sexually Transmitted Infections. URL: www.IUSTI.org (дата обращения – 15.06.2014).

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология. Эндокринология», №8 (96). Часть II/2014, стр. 34–36.

Новые возможности в лечении андрогенетической алопеции



Овчаренко Ю., Качук Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования (ХМАПО), г. Харьков

В данной статье речь пойдет о новом подходе в комплексной терапии андрогенетической алопеции. Будут приведены результаты рандомизированного клинического исследования с учетом динамики основных морфометрических параметров волос, а также показана роль микроскопического фолликулярного воспаления с видоизменением соединительной ткани, приводящего в итоге к постоянной потере волос, как возможного этиологического кофактора андрогенетической алопеции. Предложенный нами комплексный подход в лечении АГА у женщин, сочетающий традиционную терапию с использованием препарата гиалуроновой кислоты и сукцината натрия, доказал свою эффективность и безопасность.

Андрогенетическая алопеция (АГА) является сложным полигенным состоянием, которое представляет собой наиболее распространенную форму выпадения волос, поражающую до 80% мужчин и 50% женщин в течение их жизни [1]. Исходя из высокой распространенности этого заболевания, некоторые эксперты рассматривают АГА как органоспецифическое ускоренное старение с повышенной чувствительностью фибробластов волосяных фолликулов к оксидативному стрессу [2].

Генетика

Семейная история АГА, свидетельствующая о сильной генетической предрасположенности, значительно увеличивает риск развития этого заболевания. Механизмы наследования мужского и женского облысения изучены не до конца. Выдвигались гипотезы участия различных генных локусов в наследственной передаче АГА: гена рецептора андрогенов на X-хромосоме,

локус гена инсулиноподобного фактора роста – 1 на хромосоме 12, гена цитохрома 450c17alpha на хромосоме 10 и гена фермента 5 α -редуктазы (SRD5A1 на хромосоме 5 и SRD5A2 на хромосоме 2). Недавно на хромосоме 20p11.22 был обнаружен локус гена, ассоциированный с мужским типом облысения. Предположительно этот генный локус может играть определенную роль в андрогеннезависимом пути развития заболевания [3].

Патобиология андрогенной алопеции

Предположительно, генетически предрасположенные волосяные фолликулы (ВФ) на пораженных участках подвергаются андрогензависимой поэтапной замене пигментированных терминальных волос на едва заметные депигментированные пушковые волосы. Процесс характеризуется прогрессирующим сокращением продолжительности последующих фаз роста в волосяном цикле, что приводит к снижению

количества волос в фазе анагена в заданный момент времени и прогрессирующей фолликулярной миниатюризации, сопровождающейся преобразованием терминальных фолликулов в веллусоподобные [4]. В результате усиливается выпадение волос, находящихся в фазе покоя, или телогена (телоген эффувиум), в то время как пораженный ВФ вырабатывает более короткие и тонкие волосы. Кроме того, увеличивается время между выпадением волос и их анагенным возобновлением, что приводит к уменьшению количества волос на волосистой части головы по аналогии с инволюционной алопецией [5].

При четко выраженной генетической составляющей, в понимании основных элементов метаболизма участвующих андрогенов достигнуты значительные успехи. Зависимые от андрогенов процессы происходят преимущественно вследствие связывания андрогеннезависимого (ДГТ) с андрогеновым рецептором (АР). ДГТ-зависимые функции кле-

ток определяются наличием слабых андрогенов, их преобразованием в более мощные андрогены под действием 5-альфа-редуктазы, низкой ферментативной активностью деактивирующих андрогены ферментов и присутствием в больших количествах функционально активных АР. На предрасположенных к заболеванию участках волосистой части головы зафиксированы высокие уровни ДГТ и повышенная экспрессия АР. Ключевая роль отведена превращению тестостерона в ДГТ в дермальном сосочке, тогда как регулируемые андрогенами факторы, вырабатываемые клетками дермального сосочка, предположительно, влияют на рост других компонентов ВФ [4].

И хотя АГА не относится к воспалительному типу облысения, ранние гистологические изменения представляют собой неспецифическую очаговую периваскулярную базофильную дегенерацию в нижней трети соединительнотканной оболочки с последующим образованием слабого или умеренного околофолликулярного лимфоцитарного инфильтрата на уровне салыного протока. При дальнейшем прогрессировании состояния могут образовываться многоядерные гигантские клетки [6].

Микровоспаление волосяного фолликула и фиброз при АГА

Причастность микроскопического фолликулярного воспаления к патогенезу андрогенной алопеции была выявлена в ходе нескольких независимых исследований [7, 8, 9]. Ранние исследования ссылались на воспалительный инфильтрат из активированных Т-клеток и макрофагов в верхней трети волосяного фолликула, сопровождаемый разрастанием фолликулярной дермальной оболочки, состоящей из коллагеновых пучков (перифолликулярный фиброз), на участках с активно прогрессирующим облысением [7]. Анализ горизонтальных срезов биопсий кожи головы в основном показал умеренный перифолликулярный фиброз, состо-

ящий из рыхлых концентрических слоев коллагена, который следует отличать от рубцовой алопеции [9]. Было предложено использовать термин «микровоспаление», так как процесс отличает медленный невыраженный и безболезненный ход, в отличие от воспалительного и деструктивного процесса при классическом воспалении при рубцовой алопеции [8].

Воспаление рассматривается как многоэтапный процесс, начинающийся с первичного события. Присутствие перифолликулярного инфильтрата в верхней части фолликула вблизи устья предполагает, что основное запускающее воспаление событие может произойти возле него. При условии такой локализации и колонизации фолликулярного устья микробами *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Malassezia spp.* или другой нерезидентной флорой, можно предположить, что в выработке воспалительного ответа могут участвовать микробные токсины или антигены. Кроме того, возможным кофактором такого начального провоспалительного стресса считают и выработку порфиринов бактериями *Propionibacterium spp.* в салыно-волосяном протоке [8]. Однако сами кератиноциты могут реагировать на химический стресс, оказываемый раздражителями, загрязняющими веществами и УФ-облучением, путем выработки активных форм кислорода и оксида азота и выброса, хранимого внутриклеточно IL-1 α . Было показано, что и сам по себе этот провоспалительный цитокин ингибирует рост отдельных волосяных фолликулов при культивировании [10]. Кроме того, соседние фибробласты также полностью готовы к реагированию на такой провоспалительный сигнал. В результате при сохранении возбудителей появляется стойкое воспаление, сопровождаемое видоизменением соединительной ткани, в котором активную роль играют коллагеназы, такие как матриксные металлопротеиназы (также транскрипционно управляемые провоспалительными цитокинами).

Коллагеназы, предположительно, участвуют в изменении тканей при перифолликулярном фиброзе [8].

Клинические особенности

При типичных проявлениях АГА у мужчин поражается лобно-височная область и макушка. При этом у мужчин может развиваться диффузное истончение макушки при сохранении лобной линии роста, напоминающее женский тип облысения. У женщин с АГА выделяют три клинические модели: диффузное истончение теменной области при сохранении фронтальной линии волос; так называемая модель «рождественской елки», включающая диффузное истончение центральной части скальпа и относительное сохранение лобной линии волос; а также истончение с битемпоральным смещением лобной линии роста волос, напоминающее мужской тип облысения. АГА у женщин может быть раннего, уже в подростковом возрасте, или позднего начала, совпадая по времени с периодом менопаузы [4].

Несмотря на то что у пациентов с типовым облысением периодически наблюдаются эпизоды выпадения волос и ухудшения состояния, истончение при андрогенной алопеции, как правило, происходит постепенно, ускоряясь с возрастом пациента. Степень конечного облысения, возраст начала процесса, тип облысения характеризуются индивидуальной изменчивостью. У пожилых пациентов инволюционная алопеция и типовое облысение обычно развиваются одновременно, и эти два различных состояния бывает сложно отличить [5].

Дерматоскопия

Дерматоскопическими признаками АГА являются: разность диаметров стержня волоса, феномен пустующих фолликулов, перипиллярные знаки, пигментация и воспаление кожи волосистой части головы [1].

Разность диаметров волос – характерный диагностический признак АГА, затрагивает более 20% волос в андрогензависимых зонах.

Под действием андрогенов волосяные фолликулы подвергаются прогрессирующей миниатюризации, производимый волос постепенно становится тоньше и менее пигментированным. При тяжелых формах АГА миниатюризация диффузно поражает фолликулы, наблюдается равномерное истончение волос. **Феномен пустующих фолликулов** характеризует наличие желтых точек на коже волосистой части головы, которые соответствуют пустующим фолликулам. Желтый цвет обусловлен тем, что фолликулярные устья, расширенные в большей или меньшей степени, заполнены себумом, вырабатываемым сальными железами. **Пигментация** является неспецифическим признаком АГА, тем не менее встречается часто, особенно при тяжелых формах. Это сетчатая, ячеистая пигментация интерфолликулярного эпидермиса, хорошо заметная при 40–50-кратном увеличении. Такая темная пигментация вызвана повышенным воздействием солнечных лучей на кожу головы, недостаточно покрытую волосами. **Перипилярные знаки**, также называемые перипилярными кольцами, выглядят как темный ореол размером около 1 мм вокруг фолликулярного устья, из которого выходит волос. Deloche в 2004 году трихоскопически продемонстрировал наличие перипилярных знаков при АГА и их корреляцию с поверхностным перифолликулярным воспалением при этом состоянии. **Воспаление:** кожа волосистой части головы пациентов с АГА часто (в большей или меньшей степени) эритематозна, гиперемия может быть диффузной или в виде очагов. В большинстве случаев эритема вызвана воспалением, обусловленным себорейным дерматитом. При большом увеличении (40х) эритема соответствует расширенным сосудам капилляров поверхностных слоев дермы, которые при себорейном дерматите обычно образуют неправильные петли. Покраснение кожи волосистой части головы было впервые описано Теструп-Педрсеном (Thestrup-Pedersen) и Хйортом (Hjorth) [11], а впоследствии Мо-

скеллой (Moschella) [12], который заявил о проблеме «диффузного покраснения кожи волосистой части головы, которое также может сопровождаться зудом и жжением». Пациенты часто сообщают об обострении состояния на солнце или о случаях солнечных ожогов кожи волосистой части головы. Наиболее распространенными предположениями о патогенезе состояния являются перифолликулярное воспаление и повышенная экспрессия нейропептидов субстанции Р в непосредственной близости от пораженных ВФ [13]. В опубликованном отчете о серии случаев 403 пациентов с жалобами на выпадение волос, обследованных на предмет трихологии, с ее наличием сильно коррелировала телеангиэктазия скальпа, выявленная в ходе дерматоскопического исследования [14].

Терапевтические стратегии: сегодня и завтра

Клинический и исследовательский прогресс помог разъяснить некоторые патогенные этапы, приводящие к андрогенному выпадению волос. Помимо андрогенов и генетического дисбаланса, предполагается участие дополнительных патогенных факторов, микробной флоры, эндогенных и экзогенных стрессов, микровоспаления и, возможно, иных. И хотя, очевидно, будут выявлены и другие потенциальные факторы, при рассмотрении биологических условий, способствующих андрогенной алопеции, необходимо учитывать и индивидуальное разнообразие возбудителей, а также последовательность событий или сочетание факторов.

До сих пор влияние окислительного стресса, воспалительного компонента и формирующегося фиброза не было рассмотрено в протоколах лечения андрогенной алопеции. Тщательный анализ молекулярных элементов управления физиологической дегенерацией волосяного фолликула, обусловленной иммунной системой путем апоптоз-опосредованной гибели органа, поможет понять, как остановить прогрессирующее повреждение некоторых форм

постоянного облысения, которые при использовании современных методов лечения могут быть приостановлены только частично. Это относится и к дальнейшим исследованиям андрогенной алопеции с воспалительными процессами и фиброзом.

Существующими методами лечения АГА с доказанной эффективностью являются пероральный финастерид – ингибитор 5-альфа-редуктазы 2-го типа – топический миноксидил – чувствительный к аденозинтрифосфату (АТФ) активатор калиевых каналов, который, как сообщается, стимулирует выработку VEGF в культивированных клетках дермального сосочка. Препаратами второй линии лечения АГА у женщин являются антагонисты андрогенов, включая финастерид, ципротерона ацетат, флутамид и спиронолактон, но их применение ограничивается в силу ряда противопоказаний и недостаточного ответа на лечение. Пересадка волос для пациентов с АГА является исключительным вариантом лечения [15]. Традиционно в комплексной терапии пациентов с патологией волос используют метаболические комплексы, содержащие аминокислоты, пантотеновую кислоту, биотин и их сочетания, а также комбинацию L-цистина, лекарственных дрожжей и пантотеновой кислоты (СУР-комплекс) [16]. Как сообщается, имплантация клеток дермальных сосочков или клеток дермальной оболочки фолликула будет доступна в скором времени для лечения мужчин и женщин с АГА [17]. В качестве перспективных направлений этиопатогенетической терапии АГА обсуждается применение антимикробных шампуней в лечебно-профилактическом уходе, а также методики с выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием [5].

Модификаторы метаболизма андрогенов: финастерид

Обоснование применения финастерида для лечения АГА у мужчин основывается на отсутствии

андрогенной алопеции у мужчин с врожденным дефицитом 5-альфа-редуктазы 2-го типа и повышенной активности 5-альфа-редуктазы и уровней ДГТ на лысеющей волосистой части головы [1]. Пероральная форма препарата понижает уровень ДГТ в сыворотке крови и на скальпе. Финастерид 1 мг/день был зарегистрирован для лечения АГА у мужчин в 1998 году. Рандомизированные клинические исследования подтвердили, что финастерид 1 мг/день может предотвратить или замедлить выпадение волос у большинства мужчин, около двух третей участников исследований продемонстрировали улучшения. В ходе клинических испытаний было отмечено небольшое увеличение сексуальной дисфункции, однако после прекращения приема финастерида эти побочные эффекты исчезли.

Пероральный финастерид в дозировке 2,5 или 5 мг в день может назначаться только женщинам в постменопаузе или тем, кто одновременно принимает оральные контрацептивы. Препарат противопоказан женщинам, которые планируют беременность (или уже беременны), поскольку он может блокировать развитие половых органов у плода мужского пола. Недавнее исследование показало, что пероральный финастерид в дозировке 5 мг/день может быть эффективным и безопасным методом лечения для женщин с АГА при нормальном уровне андрогенов [1].

Ученые из Швейцарии, заботясь о безопасности лечения АГА, разработали и запатентовали новое средство P-3074, представляющее собой лосьон финастерида 0,25% для топического применения. Он при клиническом тестировании снижает концентрацию ДГТ в коже волосистой части головы на 40% сильнее, чем пероральный финастерид [18].

Антиандрогены

Пероральные антиандрогенные препараты, например, спиронолактон и ципротерона ацетат, применяют у женщин с признаками гиперандрогении, поскольку они противоборствуют с андрогенами

за рецепторы андрогенов. Ципротерона ацетат препятствует связыванию 5 α -ДГТ с рецептором андрогенов, а также ингибирует секрецию ФСГ и ЛГ в результате своего прогестеронового действия. Для женщин с гиперандрогенией рекомендуемая дозировка составляет 100 мг/день, препарат принимают в первые 10 дней менструального цикла, для женщин в постменопаузе рекомендуют дозировку 50 мг/день. Из-за опасности феминизации мужского плода обязательно принимать такие препараты одновременно с эстрогеном (этинилэстрадиол или оральные контрацептивы). Побочные эффекты включают потерю либидо, перепады настроения, усталость, мастодению, гипертонию и увеличение веса. Препарат противопоказан пациентам с заболеваниями печени. Спиринолактон является антагонистом альдостерона и ингибитором синтеза андрогенов. Препарат в дозировке 200 мг/день эффективен в стимулировании роста волос у женщин [1].

Стимуляторы роста волос: миноксидил

Миноксидил был разработан для лечения артериальной гипертензии. Эта особенность действия препарата максимально понятна в отличие от механизма его действия на рост волос, который еще изучается. Миноксидил способствует росту волос за счет пролонгации фазы анагена, увеличения фолликулярного размера и стимуляции роста, находящихся в покое ВФ. Являясь активатором калиевых каналов и сосудорасширяющим средством, он стимулирует выработку VEGF в культивированных клетках дермального сосочка. Существуют доказательства того, что этот эффект обеспечивается рецепторами сульфонилмочевины и аденозина, являющихся общеизвестными мишенями для чувствительных к аденозинтрифосфату активаторов калиевых каналов. Миноксидил в дозировке 1 мл наносят на сухую кожу головы два раза в день (для композиций 2 и 5%), равномерно распределяют по коже пораженных участков и оставляют как

минимум на 4 часа. В случае прекращения местного применения миноксидила выпадение волос начнется через 8–12 недель, таким образом, постепенно все вновь выросшие волосы будут утрачены. И несмотря на тот факт, что сегодня миноксидил является, пожалуй, самым доступным и эффективным средством доказанного действия с выраженным эффектом стимуляции роста волос, лишь 40% пациентов демонстрируют восприимчивость к нему [15].

Метаболические комплексы

Неоспоримым является тот факт, что ВФ является одной из самых метаболически активных структур организма человека и, соответственно, нуждается в определенных компонентах и источниках энергии для адекватной продукции здорового волоса: аминокислотах, витаминах, микроэлементах и полиненасыщенных жирных кислотах. Доказательную базу для лечения выпадения волос имеют препараты на основе L-цистина в сочетании с витаминами группы В (СУР-комплекс), она основана на биохимических особенностях обмена цистина, клинических наблюдениях нарушений метаболизма и дефицита цистина, а также на результатах исследований этих препаратов [16].

Хирургическое восстановление волосяного покрова

Хирургия как метод лечения АГА обычно означает перераспределение терминальных волос с целью закрыть какую-либо часть редющего скальпа, при этом количество ВФ остается неизменным. Другие, более инвазивные методы (например, сокращение площади кожи головы, лоскуты) в современной клинической практике распространены меньше. У мужчин трансплантаты 1–2 фолликулярных единиц из затылочной части головы пересаживают на редющие участки при помощи подкожной иглы или скальпеля. У пациенток операция выполняется аналогично, однако донорский участок может быть более ограничен-

ным, так как стиль укладки волос у женщин не позволяет использовать височную и нижнюю теменную или затылочную область в качестве донорской.

Трансплантация фолликулярных единиц может давать очень хорошие результаты, однако успех операции зависит от тщательного отбора пациентов и квалификации хирургов. Плотность волос на донорском участке должна быть оптимальной, а коррекция фронтального облысения показывает лучшие результаты, чем коррекция макушки, где заболевание имеет тенденцию прогрессирования даже после трансплантации. Ожидания пациента должны быть реалистичными, он должен знать, что окончательный результат может быть виден только после нескольких сеансов, через 5–6 месяцев. Кроме того, пациент должен знать, что на донорском и реципиентном участках может наблюдаться временное выпадение волос. Как и при любом хирургическом вмешательстве, необходимо учитывать риск осложнений, таких как эритема, корки и отеки, более серьезные инфекции, кровотечения и образование рубцов. Пересадка волос также является довольно дорогостоящей процедурой [1].

Ограниченные возможности пересадки волос, скромные показатели эффективности лечения андрогенной алопеции финастеридом и миноксидилом говорят о необходимости учесть и другие патогенные пути. По данным гистологических исследований биопсии волосистой части головы, миниатюризация терминальных волос часто сопровождается перифолликулярной лимфоцитарной инфильтрацией и в конечном итоге фиброзом [7, 9]. Таким образом, можно предположить, что роль этого микроскопического фолликулярного воспаления, вызывающего фиброз под укороченным лысеющим фолликулом, не была оценена должным образом, хотя вполне вероятно, что оно препятствует обновлению терминального ВФ.

Противовоспалительные средства, антиоксиданты и антифиброзаны не входят в стандарты лече-

ния андрогенной алопеции. Однако возникает предположение, не будет ли их дополнительное применение являться фактором, улучшающим ответ пациентов на терапию.

Таким образом, традиционная терапия в синергизме с опосредованным влиянием на триггерные факторы АГА является этиопатогенетически обоснованной. По нашему мнению, перспективным подходом в этой области является применение препарата Hualual[®], содержащего в своем составе гиалуроновую кислоту 1,1% и сукцинат натрия 1,6%. Открытие многогранной биологической роли янтарной и гиалуроновой кислот повысило интерес к изучению этих перспективных соединений. Янтарная кислота и ее соли (сукцинаты) относятся к внутриклеточным метаболитам. Оказывая влияние на цикл Кребса, они способствуют снижению образования пирувата и лактата, появляющихся в условиях кислородной недостаточности (гипоксии), переводя энергетический обмен на более экономный путь. Согласно проведенным исследованиям, янтарная кислота нормализует уровень медиаторов воспаления гистамина и серотонина, повышает микроциркуляцию в органах и тканях без изменения системной гемодинамики. Установлено, что вводимый извне сукцинат оказывает умеренное антигипоксическое действие, улучшая акцепцию циркулирующего кислорода и повышая устойчивость клеток к гипоксии. В процессе катаболизма янтарной кислоты происходит утилизация других органических кислот, что способствует восстановлению кислотно-щелочного баланса и обеспечивает профилактику развития воспалительного ацидоза, например, после избыточной инсоляции [19].

Нормализующее действие сукцината в отношении клеточного энергетического обмена показано в экспериментальных исследованиях на стареющих животных. Используемая в составе препарата Predermal высокомолекулярная гиалуроновая кислота способствует гидратации и подавлению неконтролируемого

ангиогенеза, продукции цитокина IL-1b, простагландина E2, оказывает иммуносупрессивное действие и детоксикацию, улучшает дренаж [20, 21]. Уникальная комбинация активных ингредиентов дополняет друг друга, добавление сукцината натрия усиливает способность гиалуроновой кислоты стимулировать метаболические процессы. Такой комбинированный препарат рекомендуют для коррекции рубцово-измененной ткани [22], в том числе стрий, а также признаков фото- и хроностарения кожи [23]. Эффективность перечисленных компонентов в геропротекции подтверждена клинически и имеет серьезную научную базу [24].

Таким образом, синергизм выраженного антиоксидантного действия гиалуроновой кислоты и сукцината натрия изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы в клетках, снижая тем самым восприимчивость рецепторного аппарата клеток к негативным влияниям внешней среды. В исследованиях продемонстрировано, что янтарная кислота подавляет воспаление путем нормализации уровня медиаторов воспаления – гистамина и серотонина, стимулирует экстрацеллюлярный матрикс белков. Метаболическое действие янтарной кислоты связано со стимуляцией синтеза белка и ускорением регенерации поврежденных клеток [25], что оказывает доминирующее значение при восстановлении ВФ. Важной является способность янтарной кислоты к капилляропротекции, улучшению микроциркуляции крови [20].

Учитывая фармакологические свойства, метаболическую активность и весомую доказательную базу применения препарата Hualual[®], мы включили его в комплексную терапию пациентов с АГА.

Материалы и методы

Целью нашей работы было изучение эффективности, переносимости применения препарата Hualual[®] в комплексном лечении АГА у женщин. В клинике «Институт трихологии» под нашим наблюдением

Таблица 1. Динамика показателей основных морфометрических параметров волос у пациентов I и II группы до и после лечения

Критерий	I группа (n=10)		II группа (n=10)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Плотность волос, количество на 1 см ²	261±3,4	275±2,5	262±2,5	280±2,4
Средний диаметр волос, мкм	57±1,3	60±1,4	56±1,2	61±1,1
Волосы, подобные пушковым, %	21±0,9	18±0,8	20±0,5	14±0,5
Телогенные волосы, %	33±0,9	17±0,7	32±0,6	15±0,5

(Источник: Blume-Peytavi U. at all. S1 Guideline for Diagnostic Evaluation in Androgenetic Alopecia in Men, Women and Adolescents // The British Journal of Dermatology. 2011; 164 (1): 5–15)

находилось 20 женщин в возрасте от 20 до 55 лет, у которых была диагностирована АГА I–III стадии по Людвику.

Критериями исключения были острые органические заболевания на момент наблюдения, чувствительность к компонентам препарата, предыдущий прием медикаментов с потенциальным эффектом активизации роста волос. До и после лечения проводились следующие исследования: дерматологический осмотр и изучение анамнеза основного заболевания, трихоскопическая диагностика с использованием специальной камеры ARAMO (Республика Корея) с увеличением линзы 60х, фото-трихограмма с помощью специализированной диагностической программы TrichoSciencePro®, а также цифровая фотодокументация (Nikon D70).

У пациенток отмечалось типовое поредение волос; микроскопия корней волос показала их характерную миниатюризацию; в отличие от показателей в затылочной зоне, в андрогензависимых зонах наблюдался анзотрихоз, желтые точки, количество истонченных волос было увеличено (в среднем более 20%); также наблюдалось увеличение доли телогенных волос (в среднем до 33%); тест натяжения волос был слабоположительным и определялся в лобно-теменной зоне волосистой части головы у 11 из 20 больных, в отличие от затылочной зоны.

Для оценки эффективности включения препарата Nyualual® в

комплексную терапию АГА все пациентки были рандомизированы по возрасту, давности и степени тяжести заболевания на две сопоставимые группы. В первую группу наблюдения вошли 10 пациенток, которые получали топический миноксидил 2% по 1 мл дважды в день. При этом учитывались факторы, способные повлиять на эффективность лечения и возможное развитие рецидивов: клинические особенности АГА, возраст больных. Производилась оценка факторов, необходимых для выбора правильной тактики лечения, выяснялось наличие сопутствующих заболеваний, возможность осложнений после лечения. Второй группе пациенток (10 человек) был назначен топический миноксидил 2% по 1 мл дважды в день, также в комплексную терапию был включен препарат Nyualual®, состоящий из гиалуроновой кислоты 1,1% и сукцината натрия 1,6%. Препарат Nyualual® вводили пациентам в течение 12 недель, 1 раз в 14 дней. Сессия – 6 процедур. Использовалась техника срединного наппажа. Инъекции проводились по условным линиям, разделяющим область лечения на квадраты площадью 1×1 см, дополнительно выходя за периметр этой зоны на 1,5 см.

Результаты исследования

Контрольное исследование проводилось через 12 недель после начала лечения. Динамика основных морфометрических параметров волос (плотность, диаметр, фазы роста, количество веллусоподобных

волос) у пациентов первой и второй групп отражена в таблице 1.

Данное 12-недельное исследование показало, что группа терапии препаратом Nyualual® в сочетании с миноксидилом статистически превосходила группу лечения миноксидилом в стимулировании роста волос у женщин с АГА по всем основным критериям.

По субъективной оценке, наибольшая удовлетворенность проведенным лечением отмечена среди пациентов второй группы. Субъективно после комплексного лечения миноксидилом в сочетании с препаратом Nyualual® снижение выпадения отмечали 8 человек, улучшение внешнего вида – 10, увеличение скорости роста – 7, кроме того, 6 человек наблюдали общее улучшение состояния кожных покровов (снижение болезненности и сальности кожи волосистой части головы). Все пациенты второй группы отметили хорошую переносимость и практически полное отсутствие побочных реакций. Сравнительные макрофотографии показывают приемлемые косметические результаты лечения препаратом. Тест натяжения волос у 100% пациентов второй группы – отрицательный. Ни в одном случае не зафиксировано раздражения кожи. Наши наблюдения показали эффективность и безопасность препарата Nyualual® в комплексной коррекции АГА у женщин. Для улучшения и сохранения результата комплексную терапию рекомендуется продолжать до 6 месяцев в поддерживающем режиме – 1 инъекционная процедура 1 раз в месяц.

Резюме

Некоторые эксперты рассматривают АГА как органоспецифическое ускоренное старение с повышенной чувствительностью фибробластов волосяных фолликулов к оксидативному стрессу. При андрогенной алопеции генетически предрасположенные волосяные фолликулы под воздействием андрогеновой стимуляции склонны к миниатюризации, в результате которой происходит замена терминальных пигментированных волос едва заметными депигментированными волосами. Это приводит

к прогрессирующему снижению плотности видимых волос на голове, происходящему по определенной, зависящей от возраста и пола схеме. В понимании особенностей метаболизма участвующих в этом андрогенов были достигнуты значительные успехи. Тем не менее клиническая практика показала, что простое блокирование андрогенов не дает значительных результатов. По данным гистологических исследований, миниатюризация терминальных волос часто сопровождается перифолликулярными воспалительными процессами и

в конечном итоге фиброзом. Таким образом, непрекращающееся микроскопическое фолликулярное воспаление с видоизменением соединительной ткани, приводящее в итоге к постоянной потере волос, считается возможным кофактором комплексной этиологии андрогенной алопеции. Нами был предложен комплексный подход в лечении АГА у женщин, сочетающий традиционную терапию с использованием препарата гиалуроновой кислоты и сукцината натрия, показавший свою эффективность и безопасность. ■

Список литературы

1. Златогорский А., Шапиро Д. [и др.]. Трихология / под ред. А. Литуса; пер. с англ. Ю. Овчаренко. К.: Рудь, 2013. 160 с., ил.
2. Trüeb R.M. Hormone und Haarwachstum // *Hautarzt*. 2010. 61: 487–95.
3. Trüeb R.M. Aging of hair // *J Cosmet Dermatol*. 2005. 4: 60–72.
4. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A. et al. SI guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents // *Br J Dermatol*. 2011; 164: 5–15.
5. Ralph M. Trüeb, Desmond J. Tobin (Eds.) *Aging Hair* // Springer, 2010. 270 p.
6. Sperling L.C., Lupton G.P. Histopathology of nonscarring alopecia // *J Cutan Pathol*. 1995. P. 97–114.
7. Jaworsky C., Kligman A.M., Murphy G.F. Characterisation of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implication for pathogenesis // *Br J Dermatol*. 1992; 127: 239–246.
8. Mahe Y.F., Michelet J.F., Billoni N., Jarrousse F., Buan B., Commo S., Seint-Leger D., Bernard B.A. Androgenetic alopecia and microinflammation // *Int J Dermatol*. 2000; 39: 576–584.
9. Whiting D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia // *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 755–763.
10. Philpott M.P., Sander D.A., Bowen J., Kealey T. Effects of interleukins, colony stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata // *Br J Dermatol*. 1996; 135: 942–948.
11. Thestrup-Pedersen K., Hjorth N. Rod skalp. En ikke tidligere beskrevet harbundssygdom? // *Ugeskr Laeger*. 1987; 149: 2141–2142.
12. Moschella S.L. Written personal communication. 1994. August 14, 1992. In: Bernhard J.D. (ed) *Itch. Mechanisms and management of pruritus*. McGraw-Hill, New York. P. 51.
13. Trüeb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia // *Exp Gerontol*. 2000; 37: 981–990.
14. Willmann B., Trüeb R.M. Hair pain (trichodynia): frequency and relationship to hair loss and patient gender // *Dermatology*. 2002; 205: 374–377.
15. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9: 1–57.
16. Trüeb R.M. et al. The Value of Dietary Supplements: Results of a Double-Blind Placebo-Controlled Study with Oral Combination of Cystine // *Yeast and Pantothenic Acid*. 2005.
17. Li L., Mignone J., Yang M., Matic M., Penman S., Enikolopov G., Hoffman R.M. Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells // *Proc Natl Acad Sci*. 2003. USA 100: 9958–9961.
18. Hajheydari Z., Akbari J., Saeedi M., Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 47–51.
19. Наумчик Г., Юцковская Я. Редермализация периорбитальной зоны // *Эстетическая медицина*. 2014. №2. С. 253–255.
20. Березовский В.А., Богомолец О.В., Деркач Н.Н., Литовка И.Г., Весельский С.П., Лукаш Л.Л., Рубан Т.А., Янко Р.В. К вопросу об экзогенной регуляции физиологической регенерации кожи человека // *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2011. №3.
21. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway // *Eur J Cell Biol*. August 2004; 83 (7): 317–325. PMID 15503855.
22. Коркунда С., Григорьева Т. Попередження патологічного рубцювання // *Нувель Естетік*. 2010. №3 (61). С. 28–34.
23. Медведева И. Редермализация – эффективный метод коррекции фотостарения // *Les Nouvelles Esthetiques*. 2013. №3.
24. Цепколенко В., Зацеклянный А. Редермализация с позиций доказательной медицины // *Нувель Эстетик*. 2010. №5 (63). С. 39.
25. Коржов В. Сукцинат натрия // *Cabines ukraine*. 2011, февраль. С. 60–61.

Онихомикозы на современном этапе



Баев А.И.

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт МЗСР РК,
г. Алматы

В современной дерматологии одно из ведущих мест отводится проблеме онихомикозов. Грибковые инфекции ногтей всегда были предметом широких научно-практических исследований на протяжении всего XX века, особенно второй его половины. Высокая контагиозность, трудности в диагностике и терапии, выраженное негативное воздействие онихомикозов и микозов стоп на качество жизни и общее состояние здоровья больных, поражение наиболее трудоспособных слоев населения ведут к длительной нетрудоспособности и делают данную проблему не только медицинской, но и социально-экономической.

Кроме того, известно, что в процессе жизнедеятельности грибы, вызывающие онихомикоз могут синтезировать токсические продукты. При продолжительном грибковом поражении некоторые токсические метаболиты могут привести к поражению внутренних органов. Длительная персистенция грибов в пораженных тканях может вызвать образование антибиотикоподобных веществ, которые могут спровоцировать развитие резистентной микрофлоры.

В ряде стран за последние годы были проведены значительные масштабные исследования в области эпидемиологии, этиологии, особенностей клинического развития и течения заболевания. Однако проблема онихомикозов и на сегодняшний день остается весьма актуальной и значимой.

В представленной работе обобщен опыт собственных и зарубежных исследований, благодаря которому сформирован современный взгляд на проблему онихомикозов.

По данным западноевропейских эпидемиологических исследований последнего десятилетия, рас-

пространенность онихомикозов среди популяции средних широт составляет 4–8% [1]. Однако реальная картина заболевания с учетом коррекции, колеблется в интервале 10–20%. Так, по данным общеевропейского исследования, проведенного в 1997–1998 годах, где было обследовано более 19 тыс. человек, распространенность онихомикоза по показателям общей обращаемости к врачу составила 22%, а к дерматологу – 30% [2].

В Казахстане по данным официальной регистрации микозы стоп и онихомикозы занимают третье место по обращаемости в общей структуре кожных болезней. В 2014 г. уровень заболеваемости дерматофитиями составил 28,6 на 100 тыс. населения [3]. Поражение ногтей пластинок возникает преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, а распространенность онихомикозов возрастает с 3% у детей и подростков до 45% у пожилых лиц. В отличие от результатов ряда европейских авторов установлено, что в Казахстане [4] средний возраст больных составлял $49 \pm 5,5$ лет, а доля пациентов старше

65 лет – 46,1% (против 18,0% – в Европе), что свидетельствует о наличии отечественных эпидемиологических особенностей онихомикоза.

Основными предрасполагающими к грибковому поражению ногтей пластинок факторами являются периферические ангиопатии (сердечная недостаточность, облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно, варикозное расширение вен и др.), ожирение и различные деформации стопы (травмы, переломы костей стоп).

Более подвержены заболеванию и тяжелому распространению процесса лица, страдающие тяжелыми соматическими и эндокринными заболеваниями (особенно сахарным диабетом), а также иммунными нарушениями, аномалиями рогообразования; получающие кортикостероидные гормоны, иммуносупрессивную и массивную антибиотикотерапию. Частота микозов стоп с поражением ногтей почти в 3 раза выше у больных сахарным диабетом, чем в общей популяции [5].

Поражение ногтевой пластинки при онихомикозе, как правило, следствие инфицирования кожи,

окружающей ноготь. Выделяют два основных источника заражения – общественный, при заражении в местах общего пользования (при посещении бассейна, бани, сауны, душевой на предприятии, спортзала) и семейный, при заражении от одного пораженного микозом стоп или ониомикозом члена семьи другого (одновременное использование несколькими членами семьи мочалок, маникюрных принадлежностей, обуви). При первом источнике заражения наблюдается высокая распространенность ониомикоза у спортсменов, военнослужащих, шахтеров, металлургов и др.

На сегодняшний день известны 3 группы возбудителей ониомикозов: дерматофиты, дрожжевые грибы рода *Candida* и плесневые грибы-недерматофиты.

Дерматофиты считаются основными возбудителями ониомикоза. На их долю приходится 60–90% случаев этого заболевания, выявлен высокий удельный вес смешанных микозов [6]. Главным дерматофитом-возбудителем ониомикоза считается *Trichophyton rubrum*, вызывающий поражение ногтей стоп, кистей и любого участка кожного покрова. На втором месте – *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, поражающий ногти на первом и пятом пальцах и кожу III и IV межпальцевых складок, боковых поверхностей пальцев, верхней трети подошвы и свод стопы. По данным авторов работы, соотношение этих возбудителей составляет 8:1 [7]. Это имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку именно руброфития кожи и ногтей характеризуется семейной передачей инфекции, длительным течением, вовлечением и распространенным поражением многих ногтей и окружающей кожи, устойчивостью к терапии.

Из трихофитонов поражение ногтей вызывают *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. verrucosum*. Имеются единичные сообщения о поражении ногтей грибами рода *Microsporium*.

Вместе с тем, в последнее время в ряде работ [8] отмечается прева-

лирование удельного веса плесневых грибов над дрожжевыми. Очевидно, это связано с возрастными особенностями пациентов. Среди плесневых грибов наиболее важными являются *Aspergillus* spp., включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*. Несколько реже встречается вид *Scopulariopsis brevicaulis*, вызывающий поражение ногтей преимущественно на первых пальцах стоп; еще реже – *Scytalidium* spp.. Среди прочих плесневых грибов преобладают разные представители *Dematiaceae*, а также *Fusarium* и *Acremonium* spp. [8].

Патогенез ониомикоза зависит от двух основных факторов – особенностей анатомического строения и физиологии органа ногтя и составляющих его тканей, и особенностей гриба-возбудителя. Игнорирование выраженности каждого из указанных факторов до недавнего времени приводило к ошибочным выводам в отношении подходов к лечению больных ониомикозами.

Для внедрения грибов в область ногтя необходимо разрушение или повреждение ограничивающих ее структур. В этой связи, наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию ониомикоза, является травма ногтевой пластинки и окружающих ее образований. При этом стоит отметить, что чаще всего к ониомикозу ведет не одномоментное сильное негативное воздействие, а многочисленные последовательные микротравмы (ношение тесной обуви, деформация стопы, синдром диабетической стопы). Оклюзия и мацерация окружающей ноготь кожи также приводят сначала к воспалению, а затем повреждению естественных границ ногтя.

Самый стандартный тип развития ониомикозов – проникновение гриба под ногтевую пластинку из-под ее свободного края. Такая распространенная дистальная форма ониомикоза чаще всего обусловлена *T. rubrum*. Продвижение инфекционного агента происходит от свободного края по направлению к корню ногтевой пластинки, при этом скорость продвижения возбудителя превосходит скорость

линейного роста ногтей с обратно направленным вектором. Иначе, по мере отрастания ногтевой пластинки из-за постепенного смещения происходило бы удаление гриба. Отчасти именно этим объясняется низкая распространенность ониомикозов в детском возрасте и наоборот высокая – среди лиц пожилого и старческого возраста [9].

Развитие ониомикоза на платформе уже имеющихся повреждений ногтевой пластинки и при низкой скорости ее отрастания предопределяет возможность инфекции, обусловленной самыми разными возбудителями, даже со слабо выраженными патогенными свойствами. Длительное время возможность развития ониомикоза, вызванного недерматофитами, отрицалась. Утверждалось, что только дерматофиты (особенно *T. mentagrophytes*), благодаря ферментам – кератиназам, разрушая слои кератина, способны продвигаться в ткани ногтя. Однако позднее тождественные ферменты были описаны у *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis brevicaulis* и разных видов *Candida*. Для ряда плесневых грибов способность разрушать вещество ногтя была доказана экспериментально [6, 8].

Кроме того, для ониомикоза характерным является не только изменение ногтей, при этом заболевании возможна аллергическая перестройка организма, если возбудители – дерматофиты *T. rubrum* и *T. interdigitale*. Кроме того, *T. rubrum* и некоторые плесневые грибы могут выделять токсины. Доказана возможность лимфогематогенного распространения инфекции.

Актуальность проблемы ониомикоза обусловлена не только чрезвычайно широкой распространенностью заболевания среди населения, но и в немалой степени связана со сложностями его терапии, что в определенной мере обусловлено анатомо-физиологическими особенностями ногтя. Ногтевая пластинка интимно связана с ногтевым ложем и матриксом и представляет собой полностью кератинизированный слой роговых клеток, плотно приле-

гающих к ногтевому ложу. Эпителий ногтевого ложа состоит из нескольких клеточных слоев и имеет протяженность от лунки до гипонихиума. Ногтевое ложе кератинизируется в отсутствие гранулированного слоя и фактически включает внутренний слой ногтевой пластинки. Ногтевое ложе может составлять около одной трети толщины окончательной ногтевой пластинки. Дорсальная и промежуточная части ногтевой пластинки происходят от ногтевого матрикса. Матрикс состоит из быстроразмножающихся клеток – кератоцитов, из которых строятся ногтевая пластинка и ногтевое ложе. За счет постоянного образования в матриксе кератоцитов идет рост ногтя от проксимального конца к дистальному.

Клинические проявления онихомикоза разнообразны, это зависит от вида возбудителей. Разные клинические формы, отдельные симптомы и различия в степени их тяжести могут наблюдаться при онихомикозе практически любой этиологии. Тем не менее, выделяют определенные сочетания симптомов, характеризующие дерматофитный, кандидный или плесневой онихомикоз. Дерматовенерологи постсоветских стран практически всегда описывали разные клинические формы и симптомы онихомикоза предметно, т.е. отдельно для каждой группы инфекций, вызываемых каким-то одним или несколькими возбудителями (трихофития ногтей, эпидермофития ногтей, руброфития ногтей и т.д.). Однако, отмечающееся на сегодняшний день повсеместное изменение этиологической структуры онихомикозов и распространение поп-дерматофитных инфекционных агентов с аналогичными проявлениями уже не позволяет ассоциировать какие-либо клинические формы заболевания с определенной этиологией.

На сегодняшний день, наиболее рациональной считается классификация онихомикозов N. Zaias [10]. Согласно указанной классификации выделяют поверхностную, дистально-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую

формы. Данные названия отражают дислокацию возбудителя. С одной стороны определяется глубина расположения возбудителя – на поверхности ногтевой пластинки или под ней, с другой – место внедрения – сверху, со свободного или боковых краев ногтевой пластинки, или из-под проксимального валика ногтя. Изложенное определяет особенности патогенеза заболевания, его прогноз и поэтому влияет на подход к терапии.

Чаще поражаются ногти на стопах (до 80%), реже кистях, наблюдается и одновременное поражение стоп и кистей. Необходимо отметить, что внешний вид ногтей в некоторых случаях может быть одинаковым как при онихомикозе, так и при заболеваниях негрибковой природы. При подобном сходстве возможны диагностические ошибки. В зависимости от характера поражения ногтевой пластинки различают следующие формы: нормотрофическая, гипертрофическая, атрофическая и по типу онихолизиса.

При нормотрофической форме длительно сохраняется нормальная конфигурация пораженных ногтей, они тусклые, имеют желтоватую окраску у дистального края, утолщения в углах пластин за счет подногтевого гиперкератоза.

При гипертрофической форме ногтевая пластина утолщена, вначале желтоватой окраски, постепенно ногти становятся деформированными, с поперечной исчерченностью, тусклыми, грязно-серой окраски, разрыхленные у свободного края. Нередко ногти приобретают клювовидную форму или изменяются по типу онихогрифоза, чаще на первых пальцах стоп.

При атрофической форме пластины значительно разрушаются, деформируются и выглядят как бы изъеденными у дистального края, ногтевое ложе частично обнажено, покрыто наслоением крошащихся рыхлых роговых масс, ногти тусклые, желтоватого или сероватого цвета. При поражении по типу онихолизиса пластины истончаются, отделяются от ногтевого ложа, теряют блеск, становятся грязно-серого

или желтоватого цвета, однако в области матрикса сохраняется нормальная окраска. У некоторых больных может быть комбинированная форма онихомикоза.

Поражение ногтей при онихомикозе у детей имеет некоторые особенности: поверхность ногтей шероховатая, конфигурация не всегда изменена, пластина поражена чаще у дистального края, реже встречается подногтевой гиперкератоз.

Кроме того, выделяют дистально-латеральную, проксимальную и тотальную форму.

При дистально-латеральной форме онихомикоза поражение начинается с краев ногтевого ложа; пластинка теряет прозрачность, становясь белесой или желтой, край ногтя неровный, крошится, может развиваться подногтевой гиперкератоз.

Проксимальный онихомикоз начинается в области заднего ногтевого валика и эпонихия, распространяясь вглубь на матрикс.

При тотальном онихомикозе пластинка выглядит утолщенной, желтовато-серой, неровной, может частично или полностью разрушаться; в большинстве случаев наблюдается подногтевой гиперкератоз, выраженный в различной степени.

Белый поверхностный онихомикоз начинается с образования небольших белых пятен и полосок на дорсальной поверхности пластинки, которые со временем увеличиваются и приобретают желтый цвет.

При онихомикозе, обусловленном *Trichophyton rubrum*, постепенное поражение с вовлечением всех ногтей на ногах. Онихомикоз, вызванный дерматофитами, чаще всего протекает в дистально-латеральной подногтевой форме. Патогенный агент вначале инфицирует ногтевое ложе, а затем распространяется по относительно слабо прилегающим дистальным и латеральным областям вентральной ногтевой пластины и также инфицирует эту область. Основным возбудителем этой формы является *Trichophyton rubrum*. Для этой инфекции характерно постепенное вовлечение всех. Поверхностная фор-

ма онихомикоза чаще вызывается *Trichophyton mentagrophytes*. При поверхностном онихомикозе поражается преимущественно только дорсальная поверхность ногтевой пластинки, эта форма чаще наблюдается на ноге большого пальца ноги, реже – на ноге мизинца и почти никогда – на ногтях кистей. Поражение ногтей, обусловленное антропофильными трихофитонами (*T. violaceum*, *T. tonsuraus*, *T. schoenleinii*) наблюдается, как правило, при одновременном поражении волосистой части головы и гладкой кожи. При поверхностной трихофитии чаще заболевание начинается с поражения ногтей на кистях, позже вовлекаются в процесс и ногти стоп. У дистального края и на боковых частях ногтя появляются пятна или полосы серого цвета, пластина становится утолщенной, с бороздками, крошится. При фавусе в толще ногтя образуется желтоватого цвета пятно, которое, постепенно увеличиваясь, захватывает всю пластину. Конфигурация ногтя длительное время не изменяется, затем пластина утолщается, деформируется и начинает крошиться. Обычно поражаются ногти кистей, ногти стоп – у больных, длительно страдающих фавусом.

При онихомикозе, вызванном дрожжеподобными грибами рода *Candida*, поражение начинается с заднего или боковых валиков, преимущественно на пальцах кистей. Валики становятся утолщенными, отечными, гиперемированными, по краю видны серебристые чешуйки, исчезает эпонихион, при пальпации возникает болезненность, иногда отделяется капелька гноя. Ногтевые пластины обычно неровные, на них появляются поперечные борозды, идущие параллельно заднему валику, иногда пластина разрушается в проксимальной области. Однако эти изменения ногтя обусловлены трофическими нарушениями в области валика. При кандидозном поражении ногтевая пластина истончается чаще с боковых краев, реже дистальной части, не прирастает к ложу, желтоватой окраски. Может быть поражение ногтя без изменения валика.

Онихомикоз, обусловленный плесневыми грибами, как правило, развивается вторично на фоне ониходистрофии различной этиологии, поражение поверхностное. Цвет ногтевой пластины изменяется в зависимости от вида возбудителя, она может быть желтого, зеленого, синего, коричневого, черного цвета.

Проксимальная подногтевая форма редко вызывается дерматофитами. Грибы могут поражать непосредственно верхнюю или дорсальную поверхность ногтевой пластины. Микотическая инфекция может быть ограничена единичным участком на поверхности ногтя или включать большую область поверхности ногтевой пластины.

Диагноз онихомикоза устанавливается на основании клинических проявлений, обнаружения гриба при микроскопическом исследовании патологического материала и выделения культуры гриба на питательных средах.

Для успешного исследования необходимо правильный сбор патологического материала из очагов поражения. Пораженные участки ногтя следует брать из тех мест, которые не подвергались местному лечению. При проведенном ранее лечении очаги поражения необходимо вымыть с мылом или очистить спирто-эфирной смесью и произвести забор материала через 2–3 дня. Перед взятием материала ногти обрабатываются 70% этиловым спиртом.

Выявление возбудителя микроскопией. Материалы для микроскопии – соскоб с ногтевой пластинки помещают на предметное стекло и наносят каплю 10–30% р-ра КОН для растворения кератина. При микроскопии обнаруживают нитевидные гифы грибов или почкующиеся клетки.

Выделение культуры. Проводят посев материала на питательные среды (чаще среда Сабуро). Материал получают осторожной скарификацией очага поражения стерильным скальпелем. Возбудителя идентифицируют микроскопически и по морфологии колоний.

Онихомикоз следует дифференцировать с изменениями ногтей, которые наблюдаются при псориазе, красном плоском лишае, экземе, а также с ониходистрофиями неясной этиологии. Изменение ногтей при кожных заболеваниях может предшествовать высыпаниям на коже, и даже длительное время быть изолированным.

При псориазе часто наблюдается отслаивание ногтей от ложа у дистального края (онихолизис); может быть утолщение пластин за счет подногтевого гиперкератоза, у некоторых больных – наперстковидная истыканность пластин с шелушением в ямках; иногда ногти разрушаются, приобретают желтоватую окраску, но наиболее характерным признаком является уплотнение кожного валика у измененного дистального края пластины, что никогда не наблюдается при ониходистрофии.

При красном плоском лишае часто наблюдается глубокая трещина в центре ногтя, но изменение может быть и в виде продольных гребешков, желобков, трещин, которые нередко чередуются, с выраженным подногтевым гиперкератозом, у дистального края пластины обламываются. Вследствие расщепления, ломкости иногда наступает частичная или полная потеря ногтя.

Обычно ногти при экземе поражаются с проксимального края. На пальцах кистей или стоп ногти становятся неровными за счет образования поперечных борозд, они размягчаются, отслаиваются у дистального края. Как правило, утолщен ногтевой валик, может отсутствовать эпонихион, как при кандидозном поражении, но воспалительные явления незначительные.

Ониходистрофия или трофические изменения ногтей могут развиваться вследствие непосредственного воздействия различных факторов: контакт со стиральным порошком, чистящими средствами, профессиональными вредностями и др., а также возникать в результате патологии внутренних органов. ■

Список литературы находится в редакции

К вопросу терапии акне топическими антибиотиками: и современный взгляд на проблему



Баринова О.А.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Несмотря на появление современных методов лечения, угревая болезнь по-прежнему остается одним из наиболее распространенных дерматозов у молодых людей. Проблеме патогенеза акне, выбора оптимального препарата для его лечения, целесообразности применения топического антибактериального средства Зинерит (эритромицин + цинка ацетат основной) в лечении акне посвящена данная статья. Быстрота действия Зинерита и локальность воздействия, подавление микробной флоры, минимально выраженные побочные эффекты, возможность комбинации с другими местными и системными препаратами делают это лекарственное средство одним из самых востребованных.

Акне – хроническое заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

Эпидемиология

Акне относится к наиболее распространенным кожным заболеваниям. Оно характерно для младенцев, подростков и взрослых. Заболеваемость разными формами акне зависит от возраста пациентов. Наиболее часто встречаются юношеские акне – 80–90% случаев в возрастной категории 12–24 года. Это период наивысшей активности сальных желез. Как правило, к 18–20 годам отмечаются признаки спонтанного регресса заболевания. Однако у части пациентов оно приобретает хронический рецидивирующий характер, в отдельных случаях с формированием к 30–40 годам поздних акне (*acne tarda*). С возрастом сальные железы постепенно уменьшаются в размерах и подвергаются частичной или полной атрофии [2]. Гендерное распределение за-

болеваемости примерно одинаковое. Следует отметить, что у мужчин акне может протекать с превалированием тяжелых форм, чаще с формированием стойких рубцовых изменений, неравномерной пигментации, расширенных пор, неравномерной текстуры кожи [3].

Поскольку в большинстве случаев акне поражает открытые участки тела, даже при нетяжелых формах заболевания часто ухудшается социальная адаптация пациента. Это особенно выражено у подростков, которые склонны к повышенной самокритике и слишком требовательны к своей внешности. Такие пациенты обычно жалуются не на конкретные кожные недостатки, а на психоэмоциональные переживания [4]. Это подтверждают и слова М.В. Sulzberger: «Вероятно, нет другого такого заболевания, которое вызывало бы больше психического стресса, непонимания между детьми и родителями, большей общей неуверенности в себе и чувства неполноценности, а также множество психических страданий, как угри» [5].

Широкая распространенность акне, клиническое разнообразие, косметические дефекты, снижающие качество жизни и социальную адаптацию пациентов, сделали заболевание междисциплинарной проблемой [6].

Этиология и патогенез

Пусковыми механизмами развития акне являются генетические факторы. Особую роль играет генетически детерминированный тип секреции, активность ферментов, что в немалой степени определяет интенсивность клинических проявлений [7].

Экзо- и эндогенные факторы также способны влиять на течение процесса и провоцировать рецидивы. К данным факторам относят особенности диеты (например, преобладание углеводов в пище), неблагоприятные условия жизни и работы, стрессы, тропический климат, различные сопутствующие заболевания, инсоляцию, неправильный уход за кожей, использование некачественной косметики. Основными звеньями

патогенеза акне считаются:

- гиперплазия сальных желез;
- фолликулярный гиперкератоз;
- микробная колонизация;
- развитие воспалительной реакции в перифолликулярной зоне.

Пусковым механизмом при акне является гиперандрогения, которая может проявляться абсолютным увеличением количества гормонов (абсолютная гиперандрогения) или повышенной чувствительностью рецепторов сальных желез к нормальному или даже пониженному количеству андрогенов в организме (относительная гиперандрогения) [8].

Изменение гормонального фона приводит к гипертрофии и повышению синтетической активности сальных желез, а, следовательно, к увеличению объема кожного сала. Андрогенные рецепторы локализуются во внутреннем влагалище инфундибулярной части фолликула, где под влиянием ферментов 5-альфа-редуктазы (изоэнзим тип I) и 17-бета-дегидроксистероиддегидрогеназы тестостерон превращается в дегидротестостерон. Изменяется соотношение между эпидермальными липидами и липидами сальных желез. Снижается содержание эпидермальных липидов, количество линоленовой кислоты – основного регулятора дифференцировки кератиноцитов через подавление экспрессии фермента трансглутаминтрансферазы. Преобладание пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия приводит к фолликулярному ретенционному гиперкератозу и, как следствие, к закупорке протока сально-волосяного фолликула [9]. Обтурация комедоном протока сально-волосяного фолликула создает благоприятные условия для размножения микробной флоры. Основными представителями микробной флоры, участвующей в развитии воспаления, являются коринебактерии – факультативные анаэробы (*Propionibacterium acnes*), кокки (*Staphylococcus epidermidis*), липофильные грибы рода *Malassezia* (устар. *Pityrosporum*).

Место размножения данных микроорганизмов – устье сально-волосяных фолликулов, благоприятный фон – повышенная секреция кожно-

го сала. Основным инфекционным агентом в патогенезе акне считается *P. acnes*. Отметим, что этот микроорганизм – представитель нормальной кожной микрофлоры, устьев волосяного фолликула и сальных желез – не всегда вызывает формирование акне и развитие воспаления. *P. acnes* присутствует в ротовой полости, толстом кишечнике, конъюнктиве, наружном слуховом проходе.

Посредством фермента бактериальной липазы триглицериды кожного сала расщепляются с образованием свободных жирных кислот и глицерина. Образующиеся свободные жирные кислоты являются короткоцепочечными, что определяет их раздражительный эффект на коже. Кроме того, *P. acnes* синтезирует лейкоцитарный хемотаксический фактор, который притягивает в очаг воспаления нейтрофильные лейкоциты и таким образом способствует формированию папул, пустул. *P. acnes* продуцирует вазоактивные амины, участвующие в развитии воспаления. Антитела, вырабатываемые в ответ на антигены *P. acnes* в присутствии комплемента, также поддерживают очаг воспаления [10]. Антигены микроорганизмов привлекают к комедону из периферической крови мононуклеарные фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1-альфа/бета, фактор некроза опухоли) и способствуют развитию асептического воспаления. Эти цитокины активируют циклооксигеназу, что способствует образованию из арахидоновой кислоты одного из главных медиаторов воспаления – лейкотриена В₄. Он стимулирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота. Стенка сальной железы разрушается, ее содержимое попадает в дерму. Как следствие, развивается воспалительная реакция. В случае прогрессирования заболевания, а также механического удаления комедонов возможен разрыв фолликула с выходом содержимого в дерму, развитие внутридермального воспаления и формирование папул, пустул, узлов и т.д.

В последнее время изучается роль воспаления в патогенезе акне через активизацию Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor – TLR), посредством которых осуществляется провоспалительный ответ на микробную флору [11].

TLR играют главную роль в иммунной защите кожи. Различают более десяти видов TLR, которые идентифицированы в кераноцитах, клетках Лангерганса, моноцитах, дендритических клетках, макрофагах, Т-и В-лимфоцитах, тучных клетках, фибробластах и себоцитах. При акне особую роль играет TLR-2. Активируя мембранный рецептор TLR-2 на кератиноцитах, себоцитах, макрофагах сально-волосяных фолликулов, *P. acnes* индуцирует продукцию ИЛ-1-альфа/бета, фактора некроза опухоли. Хемоаттрактивные субстанции стимулируют направленную миграцию лимфоцитов, что приводит к формированию спонгиоза воронки и развитию воспаления [12].

Провоспалительный потенциал *P. acnes* значительно выше, чем провоспалительный потенциал других бактерий. За два-три года до наступления пубертата на коже резко увеличивается количество *P. acnes*. При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных акне было обнаружено повышение экспрессии TLR-2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов [13, 14]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между степенью тяжести клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR-2. Помимо увеличения экспрессии TLR-2 у больных акне в условиях *in vitro* и *in vivo* показано увеличение экспрессии TLR-4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения. Значит, агентом, активирующим TLR-4 у больных акне, могут быть липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [15].

Классификация акне

Существующие классификации акне основаны на клинической картине или степени тяжести заболевания. Согласно классификации Экспертного совета Российского об-

Таблица. Оценка степени тяжести высыпаний акне

Степень тяжести	Комедоны	Папулы, пустулы	Папулы (<1 см)	Узлы, кисты, фистулы	Воспаление	Рубцы
I. <i>Acne comedonica</i>	<20	<10	Нет	Нет	Нет	Нет
II. <i>Acne papulopustulosa</i> (легкая)	>20	10–20	<10	Нет	Четкое	Нет
III. <i>Acne papulopustulosa</i> (средняя)	>20	>20	10–20	Мало	Сильное	Есть
IV. <i>Acne conglobata</i> (тяжелая)	Множественные	Множественные	<20	Много	Очень сильное и глубокое	Есть

щества дерматовенерологов акне подразделяются:

- на обыкновенные;
- комедональные;
- папуло-пустулезные;
- узловато-кистозные.

Особые формы акне:

- новорожденных;
- детского возраста;
- инверсные (интертригинозные акне, абсцедирующий и подрывающий перифолликулит и фолликулит волосистой части головы);
- молниеносные;
- тропические;
- экскориированные;
- обусловленные эндокринной патологией (андрогенитальный синдром, синдром поликистозных яичников и др.).

Экзогенные акне:

- вызванные химическими веществами;
- механическим воздействием;
- медикаментозные.

В клинической практике степень тяжести заболевания определяют по системе, предложенной G. Plewig и A.M. Kligman [16] (таблица).

Американская академия дерматологии (American Academy of Dermatology – AAD) рекомендует классифицировать акне на следующие степени тяжести:

- I – наличие комедонов и единичных папул;
- II – папулезная сыпь и незначительное количество пустул;
- III – наряду с выраженной папуло-пустулезной сыпью выявлено до трех-пяти узлов;
- IV – выраженная воспалитель-

ная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Клиническая картина

Акне – полиморфное заболевание. На фоне повышенного салоотделения (себореи) на коже появляются невоспалительные (открытые и закрытые комедоны) и воспалительные элементы (папулы, пустулы, узлы). Основная локализация высыпаний – себорейные зоны (лицо, шея, плечи, грудь, верхняя половина спины).

Лечение

Сегодня акне рассматривают как болезнь врожденного иммунитета. Заболевание носит рецидивирующий характер, влияет на качество жизни пациентов, предполагает длительные курсы терапии. Это позволяет отнести акне к хроническим заболеваниям [17]. Задача специалиста – проинформировать пациента о необходимости ранней эффективной стартовой и поддерживающей терапии и настроить на длительное лечение.

Несмотря на многочисленные исследования и большое количество препаратов как для наружного, так и для внутреннего применения, проблема терапии акне до сих пор остается актуальной. Необходимо выбрать наиболее эффективный препарат, особенно для местной терапии, учитывая многообразие патогенетических факторов (фолликулярный гиперкератоз, повышенная активность сальных желез, размножение *P. acnes*, воспаление) [18]. Как правило, при выборе препарата учитывают тя-

жесть течения и длительность заболевания, возможность побочных действий, индивидуальные особенности пациентов.

В 2009 г. на расширенном заседании Международного альянса по лечению акне (Global Alliance acne treatment – GA) были приняты рекомендации по ведению пациентов [19]. Так, старт ранней и эффективной терапии акне с целью уменьшения вероятности рубцевания и эмоциональных расстройств обязателен. Наружные ретиноиды в сочетании с наружными антибиотиками являются терапией первого выбора. В апреле 2011 г. опубликованы рекомендации по лечению угрей Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum – EDF). В документе подчеркивается важность наружной комбинированной терапии акне. Монотерапия топическими или системными антибиотиками не рекомендуется из-за высокого риска развития резистентности [20]. Например, установлено, что *P. acnes* секретирует биопленку из гликокаликса, через которую не могут проникнуть антибиотики. Именно поэтому перечисленные выше лекарственные средства применяются преимущественно в составе фиксированных комбинаций. Комбинированные препараты оказывают противовоспалительное, комедонолитическое, себосупрессивное, противомикробное действие [21].

Сегодня известны следующие фиксированные комбинации:

- топический ретиноид (0,05%-ный изотретиноин) + топический антибиотик (2%-ный эри-

тромицин) в виде геля;

- топический ретиноид (0,1%-ный адапален) + топический антибиотик (1%-ный клиндамицин) в виде геля;
- топический антибиотик (эритромицин) + цинк (ацетат цинка) в виде порошка для приготовления раствора для наружного применения (Зинерит);
- топический антибиотик (1%-ный клиндамицин) + 5%-ный бензоилпероксид (БПО) в виде геля.

Еще в 1980-е гг. было доказано, что комбинация эритромицина и цинка (4%-ный раствор эритромицина + 1,2%-ный ацетат цинка) более эффективно уменьшает количество комедонов и тяжесть заболевания, чем монопрепараты, содержащие только топический антибиотик (2%-ный эритромицин или 1%-ный клиндамицин) [22, 23]. В 2000-е гг. было показано, что риск развития антибактериальной резистентности может быть снижен за счет использования комбинированных препаратов, действующих на различные звенья патогенеза акне (третиноин, ретиноевая кислота, адапален или БПО с топическими антибиотиками (эритромицином, клиндамицином и др.)). Таким образом, наружная комбинированная терапия при акне усиливает терапевтический эффект, обеспечивает влияние на максимальное количество патогенетических механизмов, уменьшает резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам, улучшает переносимость одного или нескольких компонентов фиксированной комбинации, сокращает продолжительность лечения.

Наружная комбинированная терапия при акне усиливает терапевтический эффект, обеспечивает влияние на максимальное количество патогенетических механизмов ее развития, уменьшает резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам, улучшает переносимость одного или нескольких компонентов фиксированной комбинации, сокращает продолжительность лечения.

Зинерит: эффекты и особенности применения

Интерес специалистов вызывает комбинированный препарат Зинерит, в состав которого входят эритромицин и ацетат цинка, потенцирующие действие друг друга. Эритромицин блокирует синтез белка микробной клетки, оказывая бактериостатический эффект в отношении микроорганизмов, вызывающих угревую сыпь (*P. acnes*). Вещество также обладает противовоспалительным и антипролиферативным эффектом. Цинк уменьшает выработку секрета сальных желез, оказывает вяжущее, противовоспалительное действие, предотвращает формирование бактериальной резистентности к эритромицину [24]. Данный комплекс обеспечивает хорошее проникновение в кожу активных веществ. Цинк в основном связывается с фолликулярным эпителием и не резорбируется в системный кровоток. Незначительная часть эритромицина подвергается системному распределению и в дальнейшем выводится из организма.

Препарат Зинерит оказывает достаточно быстрый положительный эффект: к концу второй недели лечения уменьшается количество воспалительных высыпаний, что значительно улучшает настрой пациентов на лечение. Данный результат возможен при II степени и небольшой площади поражения.

Зинерит применяется наружно. С помощью аппликатора препарат наносят тонким слоем на пораженный участок кожи два раза в сутки: утром (до нанесения макияжа) и вечером (после умывания). Скорость нанесения раствора регулируется силой нажима аппликатора на кожу. Примерная разовая доза – 0,5 мл. После высыхания раствор становится невидимым. Оптимальная продолжительность курса – шесть-восемь недель, максимальная – до 12 недель. В отдельных случаях клиническое улучшение возможно уже через две недели. Меры предосторожности: следует учитывать возможность развития перекрестной резистентности к другим макролидам, линкомицину, клиндамицину.

Согласно рекомендациям по лечению акне следует избегать монотерапии наружными антибиотиками и не использовать одновременно топические и системные антибиотики разных групп. Препаратами выбора являются наружные ретиноиды, которые в силу эффективного воздействия на микрокомедоны и воспалительные акне применяются в большинстве схем лечения заболевания [25]. Сочетание наружных ретиноидов с наружными антибиотиками показано практически при всех формах акне, за исключением тяжелых. Тем не менее применение препарата Зинерит в качестве монотерапии возможно.

Основными требованиями пациентов к средствам для лечения того или иного заболевания являются удобство в использовании и эффективность препарата. Самое раннее видимое улучшение при использовании местной терапии (ретиноиды, БПО, азелаиновая кислота) возможно лишь на втором месяце лечения. Одним из преимуществ местных антибиотиков является положительная динамика в максимально короткие сроки. Препарат Зинерит оказывает достаточно быстрый положительный эффект: к концу второй недели лечения уменьшается количество воспалительных высыпаний, что повышает приверженность пациентов лечению. Данный результат возможен при II степени и небольшой площади поражения. При этом Зинерит можно сочетать с приемом топических ретиноидов, если это клинически обоснованно. Преобладание инфильтративных кистозных элементов, несомненно, является показанием к применению системной антибиотикотерапии или системному назначению ретиноидов.

Зинерит также можно рассматривать как средство профилактики папуло-пустулезных высыпаний, например, после механической чистки лица (появление нескольких папул после данной косметической процедуры ожидаемо). В таких случаях необходима профилактика развития воспалительного процесса и появления пигментаций. Топические антибиотики хорошо сочетаются с криомассажем и токами дарсонваль.

Беременность и детский возраст являются противопоказанием к назначению системной антибиотикотерапии, что исключает достаточно большую группу пациентов. В настоящее время установлено, что препарат Зинерит можно применять в период беременности и лактации по показаниям в рекомендуемых дозах, а также при обострении акне у детей до 14 лет. Местные реакции на фоне применения Зинерита слабо выражены и не требуют отмены препарата и/или проведения симптоматической терапии. Очень редко в месте нанесения препарата могут возникать жжение, раздражение, сухость. Данные побочные эффекты

хорошо нивелируются бережным очищением и адекватным увлажнением. При использовании препаратов других групп (БПО, ретиноидов) частота перечисленных побочных эффектов значительно выше.

Таким образом, препарат Зинерит имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами, используемыми в лечении акне. Быстрота действия и локальность воздействия, подавление микробной флоры, минимально выраженные побочные эффекты, возможность комбинации с другими местными и системными препаратами делают этот препарат одним из самых востребованных.

Заключение

Наружная терапия является первой линией лечения при дебюте, легких воспалительных и невоспалительных, невоспалительных акне средней степени тяжести. Следует помнить, что современное лечение акне направлено на все звенья патогенеза, при этом для достижения терапевтического эффекта необходимо время [26]. Как сложность патогенеза, так и разнообразие клинических форм заболевания являются причиной многообразия методов лечения акне. ■

Список литературы

1. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, 2005.
3. Альбанова В.И., Забненкова О.В. Угри. Учебное пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // Дерматология. Приложение к Consilium Medicum. 2008. №2. С. 8–12.
5. Sulzberger M.B., Zaidens S.H. Psychogenic factors in dermatologic disorders // Med. Clin. North. Am. 1948. Vol. 32. P. 669–685.
6. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. М.: Клавель, 2005.
7. Суворова К.Н. Наследственные заболевания кожи // Вестник последипломного медицинского образования. 2006.
8. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне. Методическое пособие для врачей. М., 2010.
9. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ, 2009.
10. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation // J. Invest. Dermatol. 2011. Vol. 131. №1. P. 59–66.
11. Nagy I., Pivarcsi A., Kis K. et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes // Microbes Infect. 2006. Vol. 8. №8. P. 2195–2205.
12. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // J. Immunol. 2002. Vol. 169. №3. P. 1535–1541.
13. Arancibia S.A., Beltran C.J., Aguirre I.M. et al. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses // Biol. Res. 2007. Vol. 40. №2. P. 97–112.
14. Miller L.S. Toll-like receptors in skin // Adv. Dermatol. 2008. Vol. 24. P. 71–87.
15. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases // Infect. Disord. Drug Targets. 2008. Vol. 8. №3. P. 144–155.
16. Plewig G., Kligman A.M., Jansen J.J. Acne and rosacea. 3th edn. Berlin, Heidelberg, New York: Springer – Verlag, 2000.
17. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. 2003. №4. С. 4–6.
18. Юцковская Я.А. Патогенетически обоснованная терапия акне на современном этапе // Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии: материалы науч.-практ. конф. дерматовенерологов ЦФО. М., 2010.
19. Аравийская Е.Р. Ключевые рекомендации по ведению пациентов с акне: новое на международном уровне // Тезисы научных работ XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург, 2010.
20. Самцов А.В. Топические антибиотики в лечении акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. №1. С. 84–85.
21. Волкова Е.Н., Осипова Н.К. Прогрессивные технологии ведения больных с акне и постакне // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. №5. С. 53–58.
22. Schachner L., Pestana A., Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation // J. Am. Acad. Dermatol. 1990. Vol. 22. №3. P. 489–495.
23. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E. et al. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study // Br. J. Dermatol. 1989. Vol. 121. №4. P. 497–502.
24. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. №6. С. 100–116.
25. Молочков В.А., Корнева Л.В., Герасименко М.Ю., Лазоренко Н.Н. Особенности терапии тяжелых форм акне. Учебное пособие. М., 2013.
26. Иванов Д.В., Буданов С.В. Лечебная тактика при Acne vulgaris // Клиническая дерматология и венерология. 2007. №2. С. 52–62.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 48/2014, стр. 16–22.

Полифункциональная противоаллергическая активность антигистаминного препарата рупатадина



Гущин И.С.
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Рупатадин – новое средство для лечения заболеваний с проявлениями аллергического воспаления. Рупатадин является двойным ингибитором H_1 - и platelet-activating factor (PAF)-рецепторов и обладает более широким профилем противоаллергических свойств, угнетая клетки-мишени аллергии и секрецию медиаторов, вовлекаемые в раннюю и позднюю фазы аллергического ответа. Рупатадин – действительный пример полифункционального противоаллергического средства.

Аллергия является уникальной формой реактивности, возникшей в эволюции благодаря использованию, с одной стороны, антиген-распознающей функции иммунитета, а с другой – универсального механизма воспаления как способа отграничения повреждающего действия патогена и его элиминации [1]. Появившийся на поздних этапах эволюции иммуноглобулин E (прототипом его может быть IgY птиц) обеспечивает вооружение клеток воспаления (тучных клеток, базофилов и некоторых других) антиген(аллерген)-распознающим механизмом, что и определяет возможность запуска аллерген-специфической реакции воспаления.

В ответ на поступление аллергена в организм образуется аллерген-специфический IgE (acIgE), который надежно фиксируется на высокоаффинных и специфичных для него рецепторах ($Fc_\epsilon RI$) и вооружает тем самым эффекторные клетки аллергической реакции (клетки воспаления) аллерген-распознающим механизмом.

При повторном поступлении в подготовленный таким образом организм аллерген связывается с фиксированными acIgE и запускает цепь последовательных и взаимосогласованных событий, ведущих к развитию ранней и поздней фаз IgE-опосредованной аллергической реакции с привлечением в ее зону всех заинтересованных клеточных участников, т.е. к развитию аллерген-специфического воспаления.

Основным действующим элементом ранней фазы является тучная клетка. Ее аллерген-специфическая активация приводит, во-первых, к секреции содержащихся в готовой (предсуществующей) форме в секреторных гранулах медиаторов и, во-вторых, к образованию других посредников (вновь синтезируемых), секретируемых затем во внеклеточное пространство. Предсуществующие медиаторы, и прежде всего гистамин, оказывают быстрое действие, состоящее в микроциркуляторных изменениях, повышении сосудистой проницаемости и раз-

витии отека ткани, гиперсекреторной активности слизистых желез, сокращении гладкой мускулатуры, раздражении периферических нервных окончаний, что и определяет внешние проявления аллергической реакции. Поскольку на синтез вновь образуемых медиаторов затрачивается время, то их секреция оказывается отсроченной по времени, и они пролонгируют и дополняют раннюю фазу и могут непосредственно участвовать в поздней фазе аллергического ответа. Эта фаза внешне проявляется через более отдаленный интервал (через 3–5 ч.) и характеризуется привлечением в зону аллергической реакции новых участников (базофилов, эозинофилов, а также Th2-клеток, отчасти макрофагов и нейтрофилов), которые, будучи активированы как аллерген-специфическим, так и аллерген-неспецифическим механизмом, секретируют свои медиаторы, действие которых на эффекторные ткани опосредует развитие полноценной реакции аллергического воспаления и усиление

неспецифической тканевой гиперреактивности. Среди вновь образуемых медиаторов главное значение в формировании аллергической реакции отводят циклооксигеназным (в первую очередь простагландину D2) и липоксигеназным (лейкотриенам C4, D4, E4) продуктам обмена арахидоновой кислоты и фосфолипидному медиатору – фактору, активирующему тромбоциты (platelet activating factor – PAF) [2].

Полифункциональность – перспективное свойство противоаллергических лекарственных средств

Из приведенного краткого рассмотрения наиболее важных звеньев аллергического процесса следует, что для эффективного подавления аллергической реакции необходимо действие не на один участок (посредник) реакции, а одновременное подавление эффектов нескольких наиболее важных медиаторов или торможение функции клеток, являющихся источниками секреции этих медиаторов. Этим в свое время был обоснован направленный поиск соединений с таким полифункциональным противоаллергическим действием.

История изучения антигистаминных препаратов оказалась в этом отношении наиболее поучительной. Было показано, что эти соединения помимо H₁-антигистаминного действия имеют другие, неантигистаминные, свойства, проявляющиеся торможением функции клеток-мишеней аллергии (тучных клеток и базофилов) [3]. В развитие этих данных были получены модельные соединения с комбинированным действием: H₁-антигистаминным и тормозящим функцию клеток-мишеней аллергии [4]. Приблизительно в то же время стало известно, что дополнительное (помимо H₁-антигистаминного) действие обнаруживается у новых представителей антигистаминных препаратов (у терфенадина, лоратадина, цетиризина, астемизола, а затем у фексофенадина, эбастина, хифенадина, дезлоратадина, левоцетиризина), хотя механизм дополнительного противоаллергического действия су-

щественно различался у разных соединений [5]. С учетом особенностей механизма аллергического ответа и возможностью получения противоаллергических модификаций H₁-антигистаминных препаратов очень заманчивой становится перспектива получения полифункциональных соединений, одновременно распространяющих свое действие не только на H₁-рецепторы, но и на рецепторы других, наиболее значимых для развития аллергического процесса, медиаторов. Надежды, которые в свое время возлагались на антилейкотриеновые соединения, к сожалению, не были подкреплены клиническими результатами в той мере, как это ожидалось поначалу. Сказанное относилось как к самостоятельному использованию этих средств, так и к применению их лекарственных форм в комбинации с другими противоаллергическими препаратами.

Одновременно с этим накапливались данные о целесообразности выбора нового направления, состоящего в использовании с противоаллергической целью соединений с анти-PAF активностью. Обоснованность такого направления исследований вытекала из все более накапливавшихся сведений о важной роли PAF в аллергическом процессе.

PAF и его роль в аллергическом процессе

Термин PAF впервые применен для обозначения растворимого фактора, высвобождаемого IgE-зависимым способом из базофилов и вызывавшего агрегацию тромбоцитов кролика [6]. Вскоре были определены химическая структура, биосинтез, основные клеточные источники фактора, его биологическая активность и рецепторы, что в свое время было обобщено в системати-

ческих обзорах [7–10].

PAF не является одной молекулой, а представляет собой семейство структурно родственных физиологически активных фосфолипидов, синтезируемых клетками воспаления и обладающих способностью активировать тромбоциты и примировать нейтрофилы. Наиболее признанной считается структура, показанная на рис. 1. Стимуляция клетки приводит к высвобождению из мембранных фосфолипидов алкилацилглицерофосфохолина, который превращается в PAF двумя метаболическими путями [7, 8]. «Ремоделирующий» путь состоит в структурной модификации этого предсуществующего эфирного фосфолипида клеточной мембраны. Сначала он в результате деацелирования и отщепления арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы A2 превращается в лизоPAF. Арахидоновая кислота, тормозящая активность фосфолипазы A2, ограничивает дальнейший синтез PAF и одновременно может быть субстратом синтеза эйкозаноидов. ЛизоPAF затем ацетируется (с участием ацетилКофермента А) специфической лизоPAF-ацетилтрансферазой, в результате чего образуется PAF. Он может подвергаться обратному превращению в лизоPAF под действием специфической PAF-ацетилгидролазы (надсемейство фосфолипазы A2). Другой метаболический путь, известный как путь *de novo*, начинается с превращения промежуточного продукта (алкиллизоглицерофосфата) синтеза мембранных эфирных фосфолипидов. Он ацетируется специфической ацетилтрансферазой, а фосфат удаляется фосфолипазой с образованием алкилацетилглицерола, который затем превращается в PAF холинфосфотрансферазой.

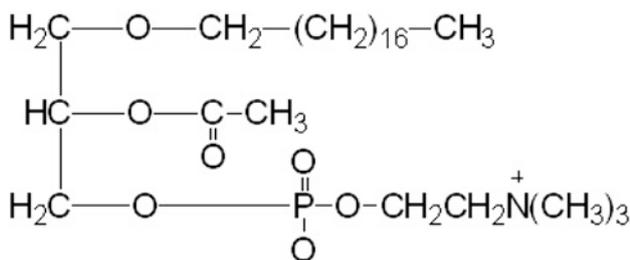


Рисунок 1. Фактор, активирующий тромбоциты (platelet-activating factor)

Многие клетки синтезируют PAF при стимуляции расположенных на клетке соответствующих рецепторов. Синтез PAF в клетках воспаления стимулируется при действии активаторов фагоцитоза, таких как бактерии и паразиты, опсонизированные IgG или комплементом, иммунных комплексов, компонентов комплемента C5a и C3a, обладающих хемотаксическим свойством, эозинофильного хемотаксического фактора А. IgE-опосредованная стимуляция тучных клеток и базофилов вызывает образование в них PAF, что является одним из свидетельств в пользу участия медиатора в немедленных аллергических реакциях. Синтез PAF индуцируется активацией макрофагов опсонизированным зимозаном и иммунными комплексами. Моноциты периферической крови синтезируют PAF в ответ на действие таких активаторов, как форболмиристатацетат (ФМА), опсонизированный зимозан, ионофор кальция A23187. Неопсонизированный зимозан и A23187 вызывают зависимую от дозы и времени стимуляцию синтеза PAF эозинофилами. Нейтрофилы, стимулированные опсонизированным зимозаном, A23187 или ФМА, образуют PAF. Такие цитокины, как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (TNF), вызывают образование PAF в макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках. Последние синтезируют PAF при стимуляции вазопрессином, ангиотензином II, брадикинином и гистамином. Лимфоциты не синтезируют PAF, однако известно, что натуральные клетки-киллеры могут образовывать PAF в ответ на связывание IgG с Fc-рецептором.

Рецепторы PAF принадлежат к тому же большому семейству родосиновых рецепторов, к которому относятся рецепторы других медиаторов (H₁-рецепторы, адренорецепторы, М-холинорецепторы и пр.). Рецептор PAF был первым клонированным рецептором из числа рецепторов липидных медиаторов. Как и другие рецепторы семейства, рецептор PAF имеет семь гидрофобных трансмембранных сегментов (доменов), характерных для рецеп-

торов, функция которых сопряжена с G-белком. Стимуляция рецепторов PAF, экспрессированных на линии клеток яичников китайских хомячков, приводила к активации фосфолипазы С, торможению аденилатциклазы, активации каскада MAP-киназы (протеинкиназа, активируемых митогенами) и высвобождению арахидоновой кислоты. Участки фосфорилирования на цитоплазматическом хвосте рецептора выполняют важную роль в развитии быстро наступающей десенсибилизации рецептора к агонисту, что является хорошо известной особенностью действия PAF.

Вскоре после открытия PAF стало очевидным, что помимо способности агрегировать тромбоциты фактор обладает разнообразным биологическим действием, свидетельствующим о его возможном участии в аллергических реакциях. Оказалось, что активность его превышает активность других известных липидных медиаторов. Действие PAF проявляется в концентрациях порядка 10⁻¹⁴ моль/л.

PAF активирует тучные клетки легких человека (но не кожи) [11], вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека [12]. Биологическое действие PAF включает такие давно описанные эффекты, как привлечение и активацию эозинофилов и нейтрофилов. Он имеет сильную бронхосократительную активность, проявляющуюся *in vivo*. Поскольку *in vitro* действие PAF на гладкомышечные препараты слабое, сделано заключение о том, что бронхиальная обструкция в ответ на ингаляцию PAF может быть результатом вторичного образования и высвобождения спазмогенов или возникающего отека слизистой вследствие повышения сосудистой проницаемости. Возникающая при ингаляции PAF бронхоконстрикция развивается в течение 2–3 мин. и сопровождается быстро наступающей тахифилаксией к PAF. PAF вызывает гиперреактивность по отношению к другим агонистам (гистамину и метахолину) у морских свинок и собак, а по некоторым данным, и у человека. У мышей, дефицитных по

рецептору для PAF, было подавлено развитие гиперреактивности к агонисту М-холинорецепторов, возникающей при моделировании астмы, но эозинофильный воспалительный ответ был сопоставим с таковым у мышей дикого типа [13]. Эти данные позволяли заключить, что стимуляция рецепторов PAF напрямую связана с развитием гиперреактивности, а не через поддержание аллергического воспаления. Однако в большинстве испытаний на здоровых людях обнаруживаемая гиперреактивность бронхов, если она и возникала при ингаляции PAF, была незначительной и кратковременной. Что касается повышения сосудистой проницаемости, то это действие PAF оказывается в 1000 раз более сильным, чем действие гистамина. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), полученной от больных бронхиальной астмой, PAF определяется в заметной концентрации. Ингаляция PAF здоровыми лицами сопровождается поступлением в БАЛЖ нейтрофилов, но не эозинофилов. Внутрикожное введение PAF людям вызвало двойной ответ: раннюю реакцию, разрешавшуюся в течение 1–2 ч., и позднюю (отсроченную), наступившую через 3–6 ч., что напоминало двойной ответ, вызванный аллергеном. В коже больных атопией, но не здоровых лиц, возникала эозинофильная инфильтрация, что свидетельствовало о некоем избирательном действии PAF у больных аллергией. Более того, эозинофилы больных атопией высвобождали больше PAF, чем здоровых лиц. Вызванная PAF активация клеток воспаления сопровождалась высвобождением других липидных медиаторов (циклооксигеназных и липоксигеназных продуктов обмена арахидоновой кислоты) и образованием активных форм кислорода.

Вполне вероятно, что цистеиниловые лейкотриены опосредуют бронхоконстрикторное действие PAF. Ингаляция PAF стимулирует биосинтез как циклооксигеназных (тромбоксана A₂), так и липоксигеназных (цистеиниловых лейкотриенов) продуктов, но уменьшение бронхоконстрикции,

вызванной PAF, наступало при использовании антагониста рецепторов лейкотриена D₄, а антагонист рецепторов тромбоксана оказывал слабое действие.

Использование специфических антагонистов рецепторов PAF помогает прояснить участие этого медиатора в механизме аллергической реакции. Препарат BN 52063 (смесь гинкголидов – терпеновая фракция экстракта листьев гинкго), обладающий антагонистическим действием по отношению к рецепторам PAF, угнетает вызванную PAF кожную волдырно-гиперемическую реакцию и *ex vivo* агрегацию тромбоцитов [14]. Этот препарат тормозил позднюю фазу кожной реакции, вызванной аллергеном у больных атопией, но уменьшал только на 50% раннюю фазу. Такое предпочтительное угнетение поздней фазы могло быть связано с подавлением инфильтрации кожи эозинофилами [15]. Другой антагонист PAF, WEB 2086 (гетразепин), угнетает позднюю фазу вызванной аллергеном реакции воздухоносных путей сенсibilизированной овцы [16]. Противоаллергическое действие антагонистов PAF показано на модели аллергического ринита у морских свинок [17]. Вещества WEB 2086 и SM 10661 предупреждали развитие поздней фазы повышения сопротивления воздушному потоку в носовых ходах, воспроизводимого нанесением аллергена на слизистую носа, но не влияли на раннюю фазу этого ответа. Внешние симптомы экспериментального аллергического ринита, наступавшие в пределах 30 мин. после действия аллергена, существенно угнетались веществом WEB 2086, но не SM 1066. Эти результаты соответствовали сложившемуся представлению, что PAF имеет преимущественное значение в развитии поздней фазы аллергической реакции, оцениваемой в данном случае по повышению сопротивления носовых ходов воздушному потоку.

У человека WEB 2086 предупреждал развитие бронхоспазма, вызванного PAF [18], и снижал *in vitro* гиперреактивность к гистамину, вызванную PAF [19]. Однако

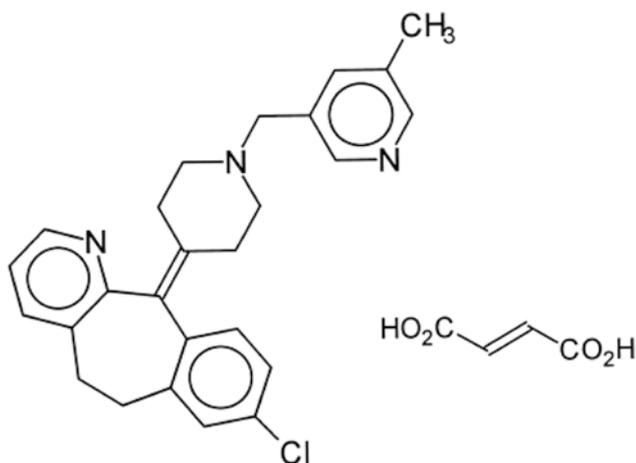


Рисунок 2. Рупатадина фумарат [23]

в другом исследовании [20] однедельный курс лечения препаратом WEB 2086 (300 мг/сут.) 8 больных атопической бронхиальной астмой средней тяжести не влиял на вызванные аллергеном раннюю и позднюю фазы бронхиальной реакции. Дигидропиридиновое соединение UK74,505 (специфический антагонист рецепторов PAF) в 10 раз более активное, чем WEB 2086 в реакции торможения агрегации тромбоцитов кролика, вызванной PAF, было испытано на 12 здоровых лицах, у которых ингаляция PAF вызывала бронхоконстрикцию в течение 60 мин., нейтропению на 5-й мин., отраженный (rebound) нейтрофилез через 2 ч. и стимуляцию продукции эйкозаноидов (по их содержанию в моче). Предварительное использование UK74,505 полностью устраняло бронхоконстрикторный эффект, нейтропению, отраженный нейтрофилез и значительно уменьшало содержание в моче лейкотриена E₄ и тромбоксана B₂ [21]. Однако при испытании этого антагониста у больных атопической астмой не удалось обнаружить торможения ни ранней, ни поздней фаз аллергической реакции, вызванной ингаляцией аллергена, и сопутствующей гиперреактивности воздухоносных путей к гистамину [22].

Таким образом, приведенные сведения однозначно свидетельствуют о том, что проаллергическое действие PAF эффективно угнетается его антагонистами как у животных, так и человека. Что касается влияния

на аллергические проявления, то в этом случае действие избирательных антагонистов PAF менее постоянно. Наиболее вероятным объяснением этих результатов является участие в аллергическом процессе нескольких патогенетически значимых медиаторов, а потому для более эффективно угнетения аллергической реакции требуется подавление действия не одного посредника, а двух или нескольких из числа таких медиаторов. Наиболее вероятным кандидатом на такое средство явилось бы соединение, одновременно оказывающее противогистаминное и анти-PAF действие. Дополнение его и стабилизирующим эффектом по отношению к клеткам воспаления (клеткам-мишеням аллергии) могло бы сделать еще более перспективным такое противоаллергическое средство.

Рупатадин: фармакологические свойства, механизм противоаллергического действия

Рупатадин (рис. 2), N-алкилпиридиновое производное (C₂₆H₂₆ClN₃, мол. масса 415,958), является новым представителем антигистаминных препаратов 2-го поколения [23], оказывающим антагонистическое действие по отношению к периферическим H₁- и PAF-рецепторам. Он предназначен для приема внутрь один раз в сутки с целью лечения таких опосредованных гистамином воспалительных заболеваний, как аллергический ринит

и спонтанная (хроническая идиопатическая) крапивница. Данные о фармакологии и лечебном действии препарата обобщены в ряде систематических обзоров [24–27]. Ссылки в настоящей статье будут сделаны в основном на эти работы, а также на оригинальные исследования, выполненные в последнее время.

Фармакокинетические свойства

Абсорбция. На всех исследованных видах животных (мышьях, крысах, собаках, обезьянах, человеке) продемонстрирована быстрая абсорбция препарата из желудочно-кишечного тракта, соответствовавшая для человека при однократном приеме терапевтической дозы (10 мг) – 0,8 ч., а при ежедневном 1 раз/сут. – 0,75–1 ч. [25–27]. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови здоровых добровольцев после однократного приема 10 мг препарата или после ежедневного повторного приема этой дозы составляет величины 2,3 и 1,9 нг/мл соответственно. Следует подчеркнуть, что быстрая абсорбция рупатадина совпадает по времени с началом антигистаминного и анти-PAF действия препарата и развитием торможения вызванной аллергеном кожной волдырно-гиперемической реакции, проявляющегося через 1 ч. после приема рупатадина. Биодоступность препарата при поступлении его через желудочно-кишечный тракт составляет более 50% (у собак). Полупериод жизни препарата ($t_{1/2}$) составляет 1 ч. у мышей и 2–3 ч. у крыс и собак; у здоровых добровольцев – около 6 ч. (4,3–14,3 ч.). C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально использованной дозе препарата, но клиренс и полупериод элиминации ($t_{1/2}$) остаются постоянными.

Распределение. Несмотря на то что 98–99% рупатадина связывается с белками плазмы крови человека, он хорошо распределяется по другим тканям, т.е. высокая степень связывания с белками не приводит к задержке препарата в кровяном русле, и потому он может беспрепятственно достигать клеточных рецепторов. Поскольку плазменная концентра-

ция рупатадина относительно низкая и далека от насыщения белков, маловероятно, что он может быть вытеснен с участков связывания какими-либо лекарственными препаратами, одновременно принимаемыми пациентом [24].

Метаболизм. Сходный тип метаболических превращений наблюдали после инкубации рупатадина *in vitro* с гепатоцитами крыс, собак или человека. Эти данные были подтверждены и в испытаниях *in vivo*. Главные обнаруженные пути биотрансформации рупатадина соответствовали окислению метильной группы пиридина до карбоновой кислоты, гидроксильрованию в положении 3, 5 и 6 трициклической структуры и N-деалкилированию атома азота пиперидина. Главные метаболиты рупатадина – дезлоратадин (27%; образующийся вследствие N-деалкилирования атома азота пиперидина) и 3-гидроксидезлоратадин (20%; образующийся вследствие гидроксильрования в 3-м положении трициклической структуры дезлоратадина). В случае 3-гидроксидезлоратадина начальное гидроксильрование сопровождается второй фазой – конъюгацией с глюкуроновой кислотой [25]. Метаболиты рупатадина, в особенности первичный метаболит дезлоратадин, имеющий выраженную противогистаминную активность, частично могут быть ответственны за поддержание продолжительного противогистаминного действия препарата. После однократного приема рупатадина (40 мг) здоровыми добровольцами содержание в крови исходного вещества достигало максимума к первому часу, а дезлоратадина – ко второму [28]; содержание обоих соединений затем снижалось в течение 12 ч. ниже определяемого уровня.

Основным изоферментом системы цитохрома P450, ответственным за биотрансформацию рупатадина, является CYP3A4, что идентифицировано в испытаниях *in vitro*. В литературе обращено внимание на то, что заключение об отсутствии генетического полиморфизма биотрансформации рупатадина [24, 27] следует делать с осторожностью [29], поскольку первичный метаболит ру-

патадина – дезлоратадин – является субстратом полиморфного метаболизма, и слабые метаболизаторы дезлоратадина, хотя и редко, но встречаются.

Выведение. Уменьшение концентрации рупатадина в плазме крови имеет биэкспоненциальный характер с полупериодом элиминации, соответствующим 5,8 ч. Выведение с желчью является основным механизмом элиминации продуктов метаболизма рупатадина. На человеке показано, что после приема внутрь 40 мг рупатадина, меченного ^{14}C , 34,6% общей радиоактивности определялись в моче, а 60,9% – в фекалиях, собранных за 7 дней. После приема внутрь рупатадин подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, и потому в моче и кале определяются лишь незначительные количества неизмененного исходного соединения.

Взаимодействия с лекарствами и пищей. Несмотря на то что совместный прием рупатадина с кетоконазолом или эритромицином (ингибиторами CYP3A4) не приводил к каким-либо нежелательным эффектам (в частности, к увеличению интервала QT на ЭКГ, изменению лабораторных показателей, вызывающих опасение), не рекомендуется одновременно принимать эти препараты или другие ингибиторы CYP3A4, поскольку в таких случаях возможно существенное повышение концентрации рупатадина. Комбинация терапевтических доз рупатадина с азитромицином (ингибитором P-гликопротеина желудочно-кишечного тракта, влияющего на биодоступность некоторых антигистаминных препаратов – терфенадина, фексофенадина) или с антидепрессантом флуоксетином (ингибитором изоферментов CYP2D, CYP3A4/26) переносится хорошо и не вызывает значимых изменений фармакокинетических показателей [27, 30].

Употребление сока грейпфрута (ингибитор CYP3A4) в период приема рупатадина тормозит пресистемный метаболизм препарата, что находит отражение в трехкратном увеличении AUC для исходного соединения. Существенного

возрастания системной AUC двух метаболитов рупатадина при этом не происходило [27].

Поскольку рупатадин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, но интенсивно метаболизируется при первичном прохождении, неудивительно, что при одновременном приеме жирной пищи с однократной высокой дозой рупатадина (20 мг) происходило повышение биодоступности препарата [31], что описано и для других лекарств. Такое повышение не вызвало пропорционального изменения абсолютных значений дезлоратадина и 3-гидроксидезлоратадина, но уменьшало относительные значения обоих метаболитов, свидетельствуя тем самым о том, что повышенная биодоступность рупатадина при приеме пищи скорее может быть результатом снижения метаболизма при первичном прохождении, чем повышенной абсорбции. Эти данные не имели клинического значения, поскольку не обнаружено сколько-нибудь заметных изменений частоты возникновения и тяжести нежелательных побочных явлений в данных условиях по сравнению с приемом препарата натощак [31].

Лица преклонного возраста. В связи с тем, что у лиц преклонного возраста физиологически снижается пресистемный метаболизм, ожидаемым оказалось увеличение $t_{1/2}$ рупатадина (до 8,7 ч.) по сравнению с молодыми добровольцами, у которых этот показатель составил величину 5,9 ч. [24]. Поскольку, однако, не возникало никаких побочных эффектов замедленного клиренса и рупатадин в дозе 10 мг хорошо переносился пожилыми лицами, нецелесообразно адаптировать дозировку препарата для пожилых [24–27].

Фармакодинамические свойства

Результаты фармакодинамических исследований рупатадина, полученные в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo* на животных, на клеточных культурах человека и в испытаниях на людях, позволяют рассматривать этот препарат как полифункциональное противоаллергическое средство, действующее на

разные узловы звенья аллергической реакции. Действительно, оказалось, что рупатадин помимо двух важных свойств (антагонистического действия по отношению к H_1 - и PAF-рецепторам) способен тормозить функцию клеток, вовлекаемых в аллергический ответ, и тем самым угнетать секрецию из них медиаторов аллергии. Приводимые ниже сведения иллюстрируют сказанное.

Антигистаминное действие. Рупатадин обладает высокой аффинностью по отношению к H_1 -рецепторам. На мембранах, полученных из мозжечка морских свинок и экспрессирующих H_1 -рецепторы, показано, что рупатадин приблизительно в той же степени вытесняет 3H -пириламин (мепирамин) с участков фиксации (с H_1 -рецепторов), что и терфенадин и лоратадин [23]. Эти сведения позднее были дополнены данными, показавшими высокую аффинность рупатадина к H_1 -рецепторам на линии эндотелиальных клеток человека и линии клеток яичников китайского хомячка, сравнимую с аффинностью дезлоратадина и превышавшую таковую левоцетиризина и фексофенадина [26]. Избирательность связывания рупатадина с периферическими H_1 -рецепторами (на примере легочных) по сравнению с центральными (в мозжечке) продемонстрирована на морских свинках в опытах *ex vivo* после введения препарата в желудок. Занятость периферических рецепторов рупатадином составила 70%, в то время как в мозгу – менее 10%. Сходные результаты получены для лоратадина, в то время как гидроксизин приблизительно в одинаковой степени связывался с периферическими и центральными рецепторами, а дифенгидрамин связывал периферические рецепторы в очень низкой степени [26].

Антигистаминное действие рупатадина установлено в разных модельных системах *in vitro* и *in vivo* на животных и человеке. В прямой зависимости от концентрации он угнетал вплоть до полного устранения, вызванного гистамином сокращения отрезков подвздошной кишки морских свинок в значительно большей степени, чем использованные для

сравнения другие H_1 -антагонисты (лоратадин, терфенадин, цетиризин, клемастин, гидроксизин, дифенгидрамин) [23]. Антигистаминное действие рупатадина проявлялось и *in vivo* по подавлению вызванного гистамином падения артериального давления у крыс и бронхоспазма у морских свинок. Действие рупатадина было продолжительным, что показано по угнетению вызванного гистамином повышения сосудистой проницаемости у собак (торможение повышенной сосудистой проницаемости на 42% через 26 ч. после введения препарата через рот в дозе 1 мг/кг массы тела). На крысах внутрибрюшинное введение рупатадина или лоратадина в дозах 10 мг/кг в сравнимой степени тормозило вызванный гистамином отек лапок и прирост экспрессии гена фактора некроза опухоли α (TNF- α) [32].

Периферическое противогистаминное действие рупатадина подтверждено в испытаниях на человеке [33]: во всех использованных дозах (от 10 до 80 мг) статистически значимо по сравнению с плацебо препарат тормозил в течение 96 ч. волдырно-гиперемическую кожную реакцию, вызванную гистамином. Тормозящее действие было строго зависимым от дозы принятого препарата. В дозе 10 мг препарат вызывал 60% торможение кожной реакции, и тормозящий эффект сохранялся через 24 ч. после приема препарата. Доза 20 мг приводила к большему (71%) торможению ответной реакции на гистамин, и в этом случае 45% торможение сохранялось через 72 ч. после приема препарата.

Анти-PAF действие. *In vitro* рупатадин в субмикромольных концентрациях конкурентно тормозит вызванную PAF агрегацию тромбоцитов во взвеси отмытых тромбоцитов кролика и в обогащенной тромбоцитами плазме крови человека, но не оказывает действия на агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ или арахидоновой кислотой, т.е. действие рупатадина оказывается высокоспецифичным по отношению к PAF. Эффекты PAF, воспроизводимые *in vivo* (падение артериального давления у крыс и бронхоспазм у морских свинок),

также подавлялись рупатадином, причем 50% торможение достигалось в этих случаях внутривенным введением препарата в дозах 0,44 мг/кг и 9,6 мкг/кг массы тела соответственно. Рупатадин предупреждал гибель мышей, вызванную PAF, причем дозы рупатадина при внутривенном и внутрибрюшинном введении, снижавшие на 50% число погибших мышей, составили соответственно 0,31 и 3,0 мг/кг массы тела. Действие рупатадина было достаточно продолжительным, что подтверждалось торможением повышенной сосудистой проницаемости у собак, вызванной PAF (34% торможения сохранялось к 26-му ч. после введения препарата внутрь через желудочно-кишечный тракт). Анти-PAF активность рупатадина, по этим данным, приближалась к таковой PAF-антагониста – вещества WEB-2086 [23]. В опытах на морских свинках показано, что местное применение рупатадина подавляет симптомы конъюнктивита, вызванные не только гистамином, но и PAF, в то время как лоратадин не оказывал действия на индуцированный PAF конъюнктивит [27].

У человека однократный прием внутрь рупатадина (40 мг) приводил к очень выраженному (на $87,1 \pm 2,5\%$) торможению вызванной PAF кожной реакции, причем статистически значимое торможение сохранялось спустя 72 ч. после приема препарата [28]. Одновременно в испытаниях *ex vivo* было показано угнетение рупатадином (на $82 \pm 9\%$) вызванной PAF агрегации тромбоцитов здоровых доноров.

Таким образом, на разных модельных системах однозначно установлено, что рупатадин обладает выраженной анти-PAF активностью при одновременном антигистаминном действии, сопоставимом с действием других известных H_1 -антагонистов 2-го поколения. В отличие от последних он имеет очевидное преимущество, так как является единственным среди противогистаминных препаратов соединением, которое имеет дополнительное антагонистическое действие по отношению к PAF.

Дополнительные противоаллергические свойства. Как отмечено выше, тучные клетки представляют собой ключевую функциональную единицу, участвующую в развитии IgE-опосредованных реакций, клинически проявляющихся ранней и поздней фазами. Поэтому более чем желательным свойством является способность противоаллергического средства тормозить функцию этих клеток, препятствуя тем самым секреции из них как предсуществующих, так и вновь синтезируемых медиаторов, опосредующих раннюю и позднюю фазы аллергической реакции.

У антигистаминных препаратов 2-го поколения в той или иной степени удается обнаружить такие дополнительные свойства, некоторые из которых связаны с вовлечением в процесс H_1 -рецепторов, а механизм других оказывается пока неясным. Остается под вопросом и возможность проявления такого действия на тучные клетки в условиях *in vivo*, поскольку для многих испытанных соединений концентрации, использованные *in vitro*, были существенно более высокими, чем те, которые могут создаваться в организме после приема терапевтических доз препарата. В связи с этими сведениями фармакологическая характеристика рупатадина обращает на себя особое внимание. В сравнительных исследованиях на изолированных тучных клетках кожи собак показано, что рупатадин тормозит дегрануляцию тучных клеток и секрецию из них гистамина, вызванную неиммунологическими и иммунологическими стимулами, в частности аллергеном *Ascaris suum*, к которому были sensibilizированы животные [26, 34, 35]. Тормозящее действие рупатадина проявлялось в микромолярных концентрациях, близких к тем, которые создаются в организме при использовании терапевтических доз, и находилось в прямой зависимости от его использованных концентраций. Тормозящее действие рупатадина было сходно с действием лоратадина, но несколько превышало его. Помимо этого показано, что рупатадин (10–50 мкМ) тормозит, и очень существенно (на 80% при концен-

трации 50 мкМ), вызванную интерлейкином-1 (IL-1) секрецию IL-6 из лейкоцитарных тучных клеток человека при внесении его в клеточную взвесь за 10 мин. или за 24 ч. до стимуляции клеток. Инкубация в течение 10 мин. тучных клеток человека линии LAD2 в присутствии рупатадина (10–50 мкМ) тормозила вызванную веществом P секрецию из клеток гистамина (на 88%), IL-8 (на 80%) и фактора роста сосудистого эндотелия (на 73%). Рупатадин оказывал также тормозящее действие на вызванную анти-IgE антителами секрецию медиаторов культивируемых тучных клеток человека, полученных из клеток пуповинной крови плода. Тормозящее действие рупатадина (10 и 25 мкМ в течение 10 мин. до стимуляции клеток) распространялось на секрецию IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 и TNF.

Таким образом, рупатадин способен угнетать секрецию из тучных клеток человека гистамина и цитокинов, вызванную IgE-опосредованным механизмом и другими активаторами клеток. Тем самым было показано, что рупатадин обладает такими свойствами, которые особенно желательны при лечении аллергического воспаления, в частности при хроническом течении процесса (при персистирующих формах аллергического ринита, при хронической идиопатической крапивнице) [26].

Рупатадин тормозит также секрецию провоспалительных медиаторов из других источников. На эндотелиальных клетках пупочной вены человека показано, что рупатадин тормозит образование IL-6 и IL-8, причем концентрация, вызывающая 50% торможение индуцированной гистамином продукции цитокинов, была наименьшей у рупатадина (порядка 0,04 и 0,046 нМ), а затем следовали дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин [26, 36]. Есть основание полагать, что степень ингибирующего действия рупатадина находится в прямой зависимости от степени связывания его с H_1 -рецептором (по величине константы диссоциации K_d).

В другом исследовании концентрации рупатадина, тормозящие на 50% экспрессию IL-8 и IL-6 (9 и

5 пМ), также были намного ниже эффективных концентраций дезлоратадина (110 и 180 пМ соответственно) [26].

Показано также, что рупатадин тормозит стимулированное образование цитокинов и лимфоцитарного происхождения (IL-5, IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – GM-CSF, TNF- α). Дезлоратадин оказывал сходное тормозящее действие в отношении образования GM-CSF и IL-8, но рупатадин был более эффективен, чем дезлоратадин, в торможении высвобождения TNF- α , IL-5 и IL-6 из лимфоцитов человека при использовании его одновременно со стимуляцией клеток и в торможении секреции IL-5 из активированных клеток при добавлении к ним до активации. Отличие действия рупатадина от действия дезлоратадина вряд ли является отражением общего подавляющего действия его на T-клетки, так как степень ингибиции была разной по отношению к определяемым цитокинам. На некоторое преимущество рупатадина может указывать его предупредительное тормозящее действие на продукцию IL-5, поскольку именно этот цитокин является продуктом Th2-клеток [26].

Разнообразие противоаллергического действия рупатадина может быть дополнено известным его эффектом на экспрессию нейтрофильных молекул межклеточной адгезии (CD18 и CD11b), вызванную стимуляцией PAF. Эффект проявлялся при довольно низких концентрациях рупатадина (рупатадин в концентрации 10 мкМ тормозил на 75% экспрессию CD11b и на 20% экспрессию CD18) [26].

В связи с приведенными данными представляют интерес сведения о способности рупатадина угнетать хемотаксис клеток-участников аллергического воспаления. В концентрациях 10–100 нМ он тормозил вызванный эотаксином хемотаксис эозинофилов. Помимо этого, рупатадин ингибировал повышение содержания эозинофилов в бронхоальвеолярной жидкости активно сенсibilизированных морских свинок, вызванное разрешающим действием аллергена (овальбумина).

Эффект рупатадина был сходным с действием лоратадина и превышал действие цетиризина. Рупатадин ингибировал также хемотаксис нейтрофилов, вызванный PAF или лейкотриеном B₄, причем в большей степени, чем другие испытанные противогистаминные средства (цетиризин, фексофенадин, лоратадин, мизоластин) [26].

Итак, приведенные материалы позволяют прийти к заключению о том, что рупатадин обладает широким спектром противоаллергического действия, включающим антигистаминную и анти-PAF активность, торможение функции клеток-мишеней аллергии (тучных клеток), угнетение продукции проаллергических и провоспалительных цитокинов, хемотаксиса клеток, поддерживающих аллергическое воспаление (эозинофилов, а также нейтрофилов), а потому может рассматриваться как действительное полифункциональное противоаллергическое средство.

Приведенные выше данные, естественно, ставят вопрос о том, насколько значимы все эти свойства препарата для угнетения клинической симптоматики аллергической реакции. Ответ на этот принципиальный вопрос может быть получен в условиях дозированной и контролируемой провокации аллергической реакции у лиц, приобретших естественным путем сенсibilизацию к определенным аллергенам. Наиболее соответствующим решением этой задачи может быть результат, полученный на модели поллиноза.

Такого рода исследования были выполнены сравнительно недавно [37]. С целью определения эффективности рупатадина (10 мг/сут.) в сравнении с плацебо подавлять вызванные аллергеном симптомы аллергического ринита (включая заложенность носа), воздействовать на поток воздуха через носовые ходы, выделение из них слизи и субъективную переносимость в ответ на контролируемое воздействие аллергенной пыльцы трав проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное испытание на 45 пациентах, страдающих сезонным аллергическим ринитом. Пациенты получали

рупатадин или плацебо каждое утро в течение 8 дней в два разных периода, разделенные 14-дневным интервалом. На 8-й день каждого перекрестного периода пациенты подвергались в течение 6 ч. воздействию аллергена в экспозиционной камере (Vienna Challenge Chamber – VCC), в воздухе которой поддерживалась постоянная и однородная концентрация аэроаллергенов. Оценку субъективных и объективных показателей выполняли непосредственно в период экспозиции. В группах лиц, которые получали рупатадин, симптомы, определявшиеся по отдельности или по суммарной оценке, были намного слабее, чем в группах лиц, получавших плацебо. Угнетение симптомов наступало быстро, уже через 15 мин. после начала экспозиции аллергена, и удерживалось в течение всего 6-часового периода воздействия пыльцы в VCC. В наибольшей степени уменьшались выделение слизи из носа, зуд, приступы чихания и суммарная оценка симптомов ($p < 0,001$). Другие симптомы (включая заложенность носа, $p < 0,005$) также значительно подавлялись в группе пациентов, получавших рупатадин, по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,001$). В целом лечение препаратом рупатадина характеризовалось его хорошей переносимостью.

Таким образом, получено строго контролируемое свидетельство, доказывающее клиническое проявление противоаллергического действия нового уникального лекарственного средства, имеющего одновременно противогистаминную и анти-PAF активности, сочетающиеся с дополнительными противоаллергическими/противовоспалительными эффектами. Результаты расширенных клинических испытаний рупатадина, в том числе в сравнении с другими противогистаминными препаратами, при аллергическом рините и спонтанной крапивнице находятся в полном соответствии с представленными выше данными о механизме действия рупатадина. Эти материалы, включая сведения о его клинической эффективности и переносимости, требуют самостоятельного систематизированного рассмотрения в специальной работе. ■

Список литературы

1. Гуцин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. Пат. физиол. 1979, №4. С. 3–11.
2. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М., «Фармарус Принт Медиа». 2010, 228 с.
3. Гуцин И.С., Каминка М.Э., Дерюгин И.Л. Торможение антигистаминными препаратами нецитотоксического высвобождения гистамина из изолированных тучных клеток крыс. Бюлл. exper. биол. 1978, №10. С. 471–474.
4. Гуцин И.С., Зебрев А.И., Читаева В.Г и соавт. Полифункциональные антиаллергические соединения, сочетающие антигистаминную активность со стабилизацией тучных клеток и базофилов. Хим.-фарм. журнал. 1987, №11. С. 1313–1318.
5. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., «Фармарус Принт». 1998, 252 с.
6. Beneviste J., Henson P.M., Cochrane C.G. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. J. Exp. Med. 1972, V. 136. P. 1356–1377.
7. Nasser S.M.S., Lee T.H. Lipid mediators – leukotrienes, prostanoids and platelet-activating factor. In: Allergy and Allergic Diseases. Ed. by A.B. Kay. Blackwell Science. Lond. 1997, V. 1. P. 380–418.
8. Stafforini D.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., Prescott S.M. Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2003, V. 40. P. 643–472.
9. Uhlig S., Goggel R., Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung. Pharmacological Reports. 2005, V. 57, suppl. P. 206–221.
10. Yost C.Y., Weyrich A.C., Zimmerman G.A. The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses. Biochemie. 2010, V. 92. P. 692–697.
11. Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, V. 125. P. 1137–1145.
12. Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor. J. Immunol. 2010, V. 184. P. 6327–6334.
13. Ishii S., Nagase T., Shindou H. et al. Platelet-activating factor receptor develops airway hyperresponsiveness independently of airway inflammation in a murine asthma model. J. Immunol. 2004, V. 172. P. 7095–7102.
14. Chung K.F., Dent G., McCusker M. et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonizing skin and platelet responses to platelet activating factor in man. Lancet. 1987, V. 1 (N 8527). P. 248–251.
15. Roberts N.M., Page C.P., Chung K.F., Barnes P.J. Effect of PAF antagonist, BN 52063, on antigen-induced, acute, and late-onset cutaneous responses in atopic subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 1988, V. 82. P. 236–241.
16. Abraham W.M., Stevenson J.S., Garrido R. A possible role for PAF in allergen-induced late responses: modification by a selective antagonist. J. Appl. Physiol. 1989, V. 66. P. 2351–2357.
17. Narita S., Asakura K. The effects of anti-PAF and other agents on the nasal symptoms in sensitized guinea pigs. Auris Nasus Larynx. 1993, V. 20. P. 175–183.
18. Adamus W.S., Heuer H.O., Meade C.J., Schilling J.C. Inhibitory effects of the new PAF acether antagonist WEB-2086 on pharmacologic changes induced by PAF inhalation in human beings. Clin. Pharmacol. Ther. 1990, V. 47. P. 456–462.
19. Johnson P.R., Armour C.L., Black J.L. The action of platelet activating factor and its antagonism by WEB-2086 on human isolated airways. Eur. Resp. J. 1990, V. 3. P. 55–60.
20. Freitag A., Watson R.M., Matsos G. et al. Effect of a platelet activating factor antagonist, WEB-2086, on allergen induced asthmatic responses. Thorax. 1993, V. 48. P. 594–598.
21. O'Connor B.J., Uden S., Carty T.J. et al. Inhibitory effect of UK 74,505, a potent and specific oral platelet activating factor (PAF) receptor antagonist, on airway and systemic responses to inhaled PAF in humans. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1994, V. 150. P. 35–40.
22. Kuitert L.M., Hui K.P., Uthayarkumar S.E. et al. Effect of platelet-activating factor antagonist UK 74,505 on the early and late response to allergen. Am. Rev. Resp. Dis. 1993, V. 147. P. 82–86.
23. Merlos M., Giral M., Balsa D. et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, V. 280. P. 114–121.
24. Izquierdo I., Merlos M., Garcia-Rafanell J. Rupatadine. A new selective histamine H₁ receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. Drugs Today. 2003, V. 39. P. 451–468.
25. Keam S.J., Plosker G.L. Rupatadine: a review of its use in the management of allergen disorders. Drugs. 2007, V. 67. P. 457–474.
26. Mullol J., Bousquet J., Bachert C. et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy. 2008, V. 63 (suppl. 87). P. 5–28.
27. Katiyar S., Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. Primary Care Resp. J. 2009, V. 18. P. 57–68.
28. Church M.K. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and *ex vivo* platelet aggregation in healthy males. Br. J. Dermatol. 2010, V. 163. P. 1330–1332.
29. Srinivas N.R. Unsuspected polymorphic metabolism of rupatadine via its primary metabolite, desloratadine. Primary Care Resp. J. 2009, V. 18. P. 118–119.
30. Solans A., Isquierdo I., Donado E. et al. Pharmacokinetic and safety profile of rupatadine when coadministered, open-label, two-way, crossover, phase I study. Clin. Ther. 2008, V. 30. P. 1639–1650.
31. Solans A., Carbo M., Pena J. et al. Influence of food on the oral bioavailability of rupatadine tablets in healthy volunteers: a single dose, randomized, open-label, two-way crossover study. Clin. Ther. 2007, V. 29. P. 900–908.
32. Kalokasidis K., Molyva D., Mirtsou V. et al. The effect of rupatadine on histamine-induced oedema formation and TNF- α gene expression in the rat paw. Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokin. Intern. Edition. 2008, V. 22. P. 173–175.
33. Barbanoj M.J., Garcia-Gea C., Morte A. et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/ platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. Neuropsychobiology. 2004, V. 50. P. 311–321.
34. Queralt M., Brazis P., Merlos M., Puigdemont A. Inhibitory effects of rupatadine on mast cell histamine release and skin wheal development induced by *Ascaris suum* in hypersensitive dogs. Drug Dev. Res. 1998, V. 44. P. 49–55.
35. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. *In vitro* inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and human mast cell line HMC-1. Inflamm. Res. 2000, V. 49. P. 355–360.
36. Barron S., Roman J., Michelena P. et al. Rupatadine inhibits cytokine production and NF- κ B activity by histamine H₁ receptor-dependent mechanism. Rev. Rinol. 2006, V. 6. P. 18.
37. Stuebner P., Horak F., Zieglmayer R. et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen-induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006, V. 96. P. 37–44.

Впервые опубликовано в «Российском аллергологическом журнале», стр. 1–11.

Рупафин



УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 17.02. 2014 г. №111

Торговое название

Рупафин

Международное непатентованное название

Рупатадин

Лекарственная форма

Таблетки, 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: рупатадина фумарат – 12.8 мг (эквивалентно рупатадину 10 мг), **вспомогательные вещества:** крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, железа оксид красный E172, железа оксид желтый E172, лактозы моногидрат, магния стеарат.

Описание

Таблетки круглой формы, светлого оранжево – розового цвета, без маркировки.

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные препараты системного действия другие. Рупатадин.
Код АТХ R06AX28

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция и биодоступность

Рупатадин быстро всасывается после перорального приема. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет приблизительно 0.75 часа после приема внутрь. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) составляет 2.6 нг/мл после однократного приема внутрь пероральной дозы 10 мг и 4.6 нг/мл после однократного приема внутрь дозы 20 мг. Фармакокинетика рупатадина является линейной для доз от 10 до 40 мг. После приема дозы 10 мг один раз в день в течение 7 дней средняя C_{max} составляет 3.8 нг/мл. Концентрация в плазме снижается по биэкспоненциальной кривой, со средним периодом полувыведения 5.9 часов. Коэффициент связывания рупатадина с белками плазмы крови составляет 98.5-99%.

Так как рупатадин никогда не вводили людям внутривенно, данных о его абсолютной биологической доступности нет.

Эффект приема пищи

Прием пищи усиливает общее действие рупатадина на организм (AUC, площадь под кривой концентрация-время) примерно на 23%. Воздействие на один из его активных метаболитов и на основной неактивный метаболит практически одинаковое (снижение примерно на 5% и 3% соответственно). Время, необходимое для достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) рупатадина удлинняется на 1 час. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) в результате приема пищи не изменяется. Эти различия не имеют клинического значения.

Метаболизм и выведение

При исследовании экскреции у человека (40 мг ^{14}C -рупатадина) 34.6% введенной с препаратом радиоактивности выводится с мочой, а 60.9% с фекалиями, собранными за 7 дней. Рупатадин подвергается значительному пресистемному метаболизму при пероральном пути введения. Не измененная активная субстанция обнаруживается в моче и в фекалиях лишь в незначительных количествах. Это означает, что рупатадин почти полностью метаболизируется. Исследования метаболизма *in vitro* в микросомах печени человека указывают на то, что рупатадин метаболизируется преимущественно цитохромом P450 (CYP3A4).

Особые группы пациентов

В исследовании на здоровых добровольцах для сравнения результатов, получаемых у молодых взрослых и у пожилых пациентов, величины AUC и C_{max} для рупатадина были выше у пожилых, чем у молодых взрослых людей. Вероятно, это обусловлено снижением печеночного метаболизма при первом прохождении через печень у пожилых людей. Эти различия не наблюдались для проанализированных метаболитов. Средний период полувыведения рупатадина у пожилых и у молодых добровольцев составлял 8.7 часов и 5.9 часов соответственно. Поскольку результаты для рупатадина и для его метаболитов не были клинически значимыми, был сделан вывод, что при назначении препарата пожилым пациентам в дозе 10 мг никаких возрастных поправок делать не нужно.

Фармакодинамика

Рупафин относится ко второму поколению антигистаминных препаратов и представляет собой длительно действующий антагонист гистамина с избирательной периферической антагонистической активностью к H_1 -рецепторам. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и его гидроксиглированные метаболиты) сохраняют антигистаминную активность и могут отчасти вносить свой вклад в общую эффективность препарата.

Исследования рупатадина *in vitro* в высокой концентрации показали торможение дегрануляции тучных клеток, вызываемой иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, а также выход цитокинов, в частности, TNF_{α} , из тучных клеток и моноцитов человека. Клиническое значение наблюдаемых экспериментальных

данных еще только предстоит подтвердить. Клинические испытания на здоровых добровольцах (n=375) и на больных (n=2650) аллергическим ринитом и хронической идиопатической крапивницей не выявили значительного влияния на электрокардиограмму при назначении рупатадина в дозах от 2 мг до 100 мг.

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов страдающих хронической идиопатической крапивницей, рупатадин эффективно снижал средний балл зуда по сравнению с исходной величиной через 4 недели лечения (изменение по отношению к исходному уровню: рупатадин 57.5%, плацебо 44.9%), и снижал среднее число аллергических высыпаний (54.3% по сравнению с 39.7%).

Показания к применению

- симптоматическое лечение аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет).

Способ применения и дозы

Взрослые и подростки (старше 12 лет)

Рекомендуемая доза составляет 10 мг (одна таблетка) один раз в день независимо от приема пищи.

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста Рупафин следует применять с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Педиатрическая практика

Рупафин не рекомендуется назначать детям младше 12 лет по причине недостаточности данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Из-за отсутствия клинического опыта применения у пациентов с нарушениями функции почек или печени назначение Рупафин таблетки 10 мг у данной категории пациентов не рекомендуется.

Побочные действия

Чаще всего у пациентов, получавших рупатадин, сообщилось о таких побочных реакциях на препарат, как сонливость – у 9.5%, головная боль у 6.9% и усталость у 3.2% пациентов. В большинстве случаев отмены препарата не требовалось. Классификация побочных реакций по частоте развития: часто – от 1/10 до 1/100, нечасто – от 1/100 до 1/1000.

Часто

- сонливость, головная боль, головокружение
- усталость, астения
- сухость во рту

Нечасто

- снижение концентрации внимания, раздражительность
- носовое кровотечение, сухость слизи-

стой оболочки носа, фарингит, кашель, сухость в горле, боли в глотке и в гортани, ринит

- тошнота, диарея, диспепсия, рвота, боли в животе, запор
- повышение аппетита
- сыпь
- боль в спине, артралгия, миалгия
- жажда
- недомогание, лихорадка
- увеличение массы тела
- повышение креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы; изменение показателей функциональных печеночных проб

Противопоказания

- гиперчувствительность к рупатадину или вспомогательным компонентам препарата
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность применения не установлены)
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы
- печеночная и почечная недостаточность (в виду недостаточности данных о безопасности и эффективности)

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействие с кетоконазолом и эритромицином

Совместное применение рупатадина в дозе 20 мг и кетоконазола или эритромицина усиливает системное воздействие рупатадина в 10 раз и последних – в 2-3 раза. Эти комбинации не сопровождаются изменениями QT интервала или увеличением частоты побочных реакций по сравнению с отдельным применением указанных препаратов.

Однако Рупафин необходимо применять с осторожностью совместно с этими лекарственными веществами и с другими ингибиторами изофермента CYP3A4.

Взаимодействие с грейпфрутовым соком

Одновременный прием рупатадина и грейпфрутового сока в 3.5 раза усиливает общее действие рупатадина. Не следует употреблять грейпфрутовый сок одновременно с приемом препарата.

Взаимодействие с алкоголем

После приема алкоголя доза Рупафина 10 мг оказывает незначительное влияние на результаты некоторых тестов на психомоторную деятельность, хотя и несколько отличающееся от влияния приема только одного алкоголя. Доза 20 мг усиливает изменения, вызванные приемом алкоголя.

Взаимодействие с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС

Как и с другими антигистаминными препаратами не исключается взаимодействие рупатадина с депрессантами центральной нервной системы.

Взаимодействие со статинами

Во время клинических исследований были зафиксированы редкие случаи бессимптомного повышения креатинфосфокиназы. Риск взаимодействия со статинами,

некоторые из которых также метаболизируются изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, неизвестен. По указанным причинам Рупафин следует с осторожностью применять одновременно со статинами.

Особые указания

Не рекомендуется одновременный прием Рупафина с грейпфрутовым соком.

Влияние Рупафина на функцию сердца оценивали в исследовании Thorough QT/QTc, в котором рупатадин в дозе, превышающей терапевтическую дозу в 10 раз, не оказывал влияния на ЭКГ и, тем самым, не вызывал настороженности относительно кардиологической безопасности. Однако Рупафин следует с осторожностью назначать пациентам с удлинением интервала QT, пациентам с нескорректированной гипокалиемией, пациентам со стойкими проаритмическими состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда.

Применение у пожилых

Рупафин в таблетках 10 мг необходимо с осторожностью назначать пожилым пациентам (65 лет и старше). Хотя в клинических исследованиях не отмечалось общих возрастных различий в эффективности или безопасности, нельзя исключить возможности повышенной чувствительности к препарату у некоторых пациентов пожилого возраста, так как в исследованиях участвовало мало пожилых пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Назначение детям младше 12 лет и пациентам с почечными или печеночными нарушениями не рекомендуется в связи с недостаточностью данных о безопасности и эффективности.

Из-за присутствия в таблетках Рупафина лактозы моногидрата препарат нельзя принимать пациентам с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, лактазной недостаточностью или нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

Беременность и период лактации

Данные ограниченного числа случаев назначения препарата при беременности указывают на отсутствие побочных эффектов рупатадина в отношении течения беременности или здоровья плода/новорожденного ребенка. На сегодня отсутствуют эпидемиологические данные по этому вопросу. Поэтому назначать Рупафин необходимо с осторожностью. Исследования на животных не выявляют прямого или косвенного вредного влияния на беременность, развитие плода/эмбриона, на течение родов или на постнатальное развитие.

Рупатадин выделяется с молоком животных. Неизвестно, выделяется ли рупатадин с грудным женским молоком. Из-за отсутствия данных для человека при назначении рупатадина кормящим женщинам следует соблюдать осторожность.

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

Рупафин не оказывает влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В начале лечения

Рупафином необходимо соблюдать осторожность, пока не будет установлена индивидуальная реакция пациента на Рупафин.

Передозировка

Не было выявлено случаев передозировки. В клиническом исследовании безопасности Рупафин хорошо переносился в суточной дозе 100 мг в течение 6 дней.

Симптомы: самой распространенной побочной реакцией является сонливость.

Лечение: симптоматическая терапия и необходимые поддерживающие мероприятия.

Форма выпуска и упаковка

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Уриач и Компания С.А, Испания
Avda. Cami Reial, 51-57 08184-Palau-solita i Plegamans (Barcelona), Spain

Владелец регистрационного удостоверения

Уриач и Компания С.А, Испания

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

Представительство Абботт Лабораториз С.А. в Республике Казахстан
050059 г. Алматы, пр. Достык, 117/6,
Хан Тенгри 2
тел.: + 7 727 244 75 44
факс: + 7 727 244 76 44
e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

РУ: РК-ЛС-5№020354

Полная информация находится в инструкции по медицинскому применению препарата

Данный материал предназначен для специалистов

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Рупафин

Measuring anxiety level of patients served by oral and maxillofacial surgery department



G. Panarbek, M.G. Dzhaparkulova
Internship degree students of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c.

Surgical treatment induces in patients anxiety, it becomes one of the causes of stress and increases the risk of complications for treatment and recovery. In current study involving 130 patients aged 18–25 years, recruited in Unit of Oral and Maxillofacial Surgery, state anxiety level did not differ statistically significantly for factors such as gender, education and hospital related anxiety sources.

Introduction: Customers of surgical treatment, creates fear and terror as a stress factor, to create psychological discomfort likely to adversely affect the physiological characteristics of therapy and healing complications.

Purpose: Determine the level of fear of patients at oral surgery cabinets

The purpose of:

1. Measuring the patient's sense of fear
2. The fear of the factors affecting research

Methods: Measure level of fear of customer the using international standardized approach Spielberger-State-Trait-Anxiety-Inventory STAI. Research carried out by the statistical program SPSS-19.

Results: fear STAI- defined Figure 1 shows the gross points.

STC fear least 28 points, the highest total score of 54, and the average patient to identify major trends in the level of fear 37.81, the medium value of 37.00, the most frequent value of 37.00 points. Look at the normal curve of the respondents value the level of fear on one side of

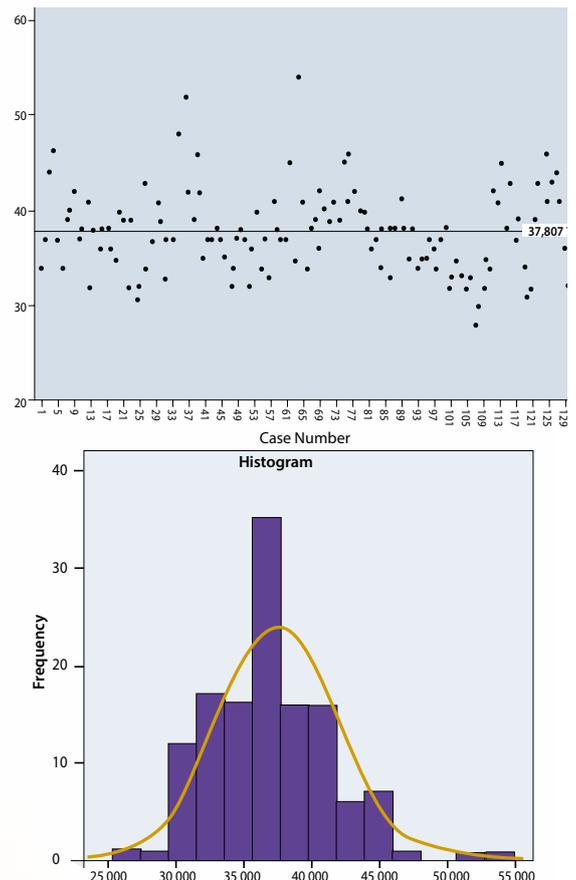
the apparent deviation values for non-distribution center to the sides.

A total of 55 patients surveyed, or 42.3 percent of men and 75 were women, or 57.7 percent. Women fear least 28 points, the highest score of 52, the most frequent value of 38, the average score is 37.32.

Men fear least 30 points, the highest score of 54, the most frequent meaning more frequent value of 37.00 scoring average of 37.93. Gender composition formed groups statistically significant difference between the means of T-test whether using the default version of the two groups' averages different level that should be identified and checked. Hypothesis statistical significance level of less than 0.05 ($p > 0.05$).

Survey participants sex-disaggregated groups STAI – determined Through fear to compare the average scores for the level of statistical significance level of 0.79 ($p > 0.05$) for the initial version affirmed. Therefore, there is no statistically significant difference between the groups.

A total of 71 patients participated in the study or 54.6 percent

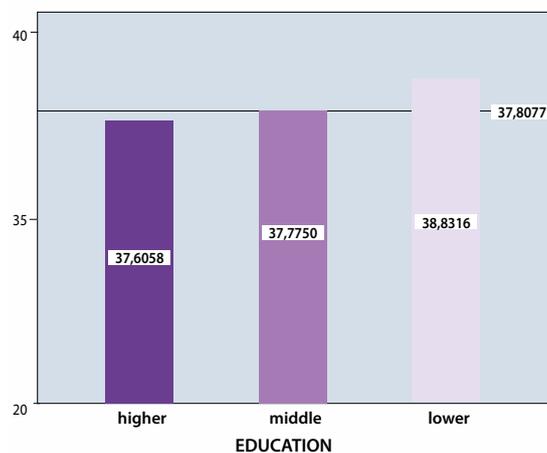


Picture 1. STAI – total points and its distribution

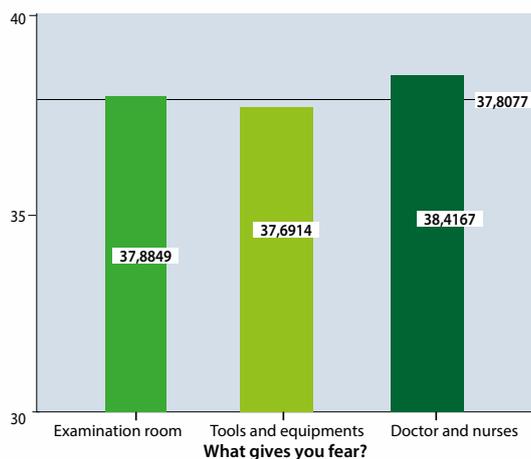
among the top 40, or 30.8 percent, said that 19 or 14.6 per cent of primary school. Higher education, in-patient fears least 28 points, the highest score of 52, the most frequent value of 38, the most frequent value of 37.61. Mid-educated respondents fear lowest score of

31, the highest score of 54, the most frequent value of 37.00 and the average score is 37.78. However, less educated customers fear lowest score of 32, the highest score of 46, the most frequent value of 38, the average score is 38.63.

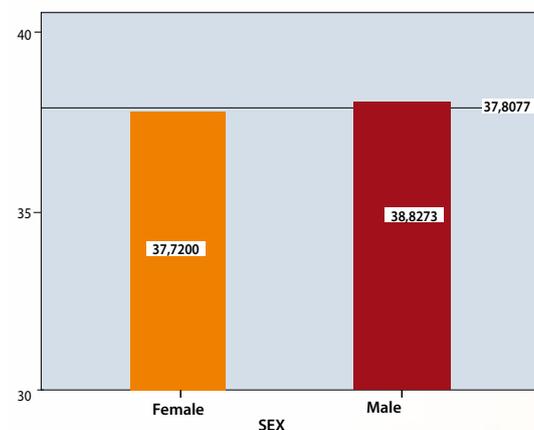
Education provided distinguished groups, whether the difference is statistically significant variation in



Picture 2. STAI – overall distribution of scores and averages by gender identification



Picture 3. STAI-overall distribution of scores, and the average education and identification



Picture 4. STAI-overall distribution of scores and averages reproduce source identification

the means of ANOVA analysis using F-test-checked. The initial version of the three groups identified as the average level difference and statistical significance level of 0.05 ($p < 0.05$).

Education, isolated groups to compare the level of fear scores statistical accurate level of 0.66 ($p > 0.05$) between groups because of the lack of difference may statistical confirmed.

Fears sources of identification, «What gives you fear?» 37 or 28.5 per cent of respondents to the question, «examination room» and 81 or 62.3 percent of «tools and equipment», 12 or 9.2 per cent, «doctors and nurses».

«Examination room», said 28-patient fears the lowest score, the highest score of 54, the most frequent value of 38, the average score is 37.86. «Tools and Equipment» fear of those who least 30 points, the highest score of 52, the most frequent, 37, and the average score is 37.69. But «doctors and nurses» said

33-patient fears the lowest score, the highest score of 44, the most frequent 38, the average score is 38.42.

According to the actual figures on terror sources to have provided distinguished group, but the statistical significance of the difference between the means of using F-test-checked. The initial version of the three groups identified as the average level difference and statistical significance level of 0,86 ($p > 0,05$) that exists because the default assumptions and the lack of statistically significant difference between the groups shows.

Summary

1. Determining the average level of 37.8 points at maxillofacial surgery department customers using the State-Trait-Anxiety-Inventory STAI

2. Fear average level of sex education, there is no statistically significant differences related to the resources that have a fear. ■

Bibliography

1. Eli I, Schwartz-Arad , Baht R, Ben-Tuvim H: Affect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. Clin Oral Impl Res 14, 115-118 (2003)
2. Johnston M: Anxiety in surgical patients. Psych Med 10, 145-152 (1980)
3. Wells J, Howards G, Nowlin W, Vargas M: Presurgical anxiety and postsurgical pain and adjustment: Effects of stress inoculation procedure. J Consult Clin Psychol 54: 831-835(1986)
4. Rogers MP, Liang MH, Poss R, Cullen K: Adverse psychological sequelae associated with total joint replacement surgery. Gen Hospital Psychiatr 4, 155-158 (1982)
5. A Study of Test Anxiety, Self-Esteem and Academic Performance among Adolescents By Alam, Md Mahmood IUP Journal of Organizational Behavior, Vol. 12, No. 4, October 2013
6. Phillip J Tully and Robert A Baker Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review J Geriatr Cardiol. 2012 Jun; 9(2): 197–208.
7. Helen Court, PhD Katy Greenland, PhD, Tom H. Margrain, PhD Measuring Patient Anxiety in Primary Care: Rasch Analysis of the 6-item Spielberger State Anxiety Scale
8. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV, Bagnall AL, Finley JD, Hofstadter MB. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a "gold standard"? Anesth Analg. 1997;85:783-8.

Клинический случай гангренозной пиодермии



Габитов С.З., Юнусов Р.В., Митронин М.И., Садыкова Д.М.
Казанская государственная медицинская академия, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Представлены результаты обследования больного с гангренозной пиодермией, безуспешно леченной антибиотиками в течение 4 месяцев в хирургическом отделении. Была запозднена гангренозная пиодермия и в дальнейшем больной получил лечение, включавшее глюкокортикостероиды и пластическую операцию.

Язвенно-некротическое воспаление кожи может встречаться в клинической практике врачей различных профессий – дерматолога, терапевта или хирурга. Причинами воспаления и некроза кожи могут быть окклюзия артерий или вен, инфекция кожи (бактериальная, грибковая), онкологическое поражение кожи или гангренозная пиодермия (ГП). ГП – это редкое заболевание, впервые описанное в 1930 году Brunsting в клинике Mayo [1]. Патогенез заболевания связан с гиперреактивностью нейтрофилов, найдено увеличение содержания в этих клетках интерлейкинов-8 [2] и интерлейкинов-16 [3, 4].

Часто клиническая картина начинается с появления стерильной пустулы кожи после предшествующей легкой травмы, которая, увеличиваясь, изъязвляется, покрывается гнойными выделениями. Кожа, граничащая с язвой, обретает фиолетовую окраску, и сама язва отличается резкой болезненностью. В начальных стадиях характерно наличие скопления нейтрофилов с образованием микроабсцессов, периваскулярных инфильтраций лимфоцитами, приводящих к развитию некроза тканей кожи. Чаше

поражается кожа голени, туловища, также могут вовлекаться слизистые. Отмечена тенденция поражения кожи, богатой подкожной жировой клетчаткой. В 50% случаев ГП сочетается с системными заболеваниями (неспецифический язвенный колит, болезнь Crohn, РА, антифосфолипидный синдром, системный васкулит, гаммапатии) [5]. Диагноз ГП ставится методом исключения в первую очередь инфекции и онкологической патологии кожи. В 30% случаев заболевание протекает неблагоприятно, несмотря на интенсивное лечение глюкокортикоидами и цитостатиками [6], часто имеет место присоединение инфекции на раневую поверхность, что в еще большей степени затрудняет диагностику и лечение язвенно-некротического поражения кожи.

Представляется случай некротической пиодермии тяжелой степени. Больной 36 лет заболел в декабре 2007 года. На кожной поверхности в пупочной области появилась пустула, которую больной вскрыл. После повреждения кожа воспалилась до размера в лесной орех. В области живота в подкожной жировой клетчатке появились

плотные болезненные образования размером 2–3 см. Повысилась температура до 38°C, слабость. В течение нескольких дней кожа над плотными подкожными образованиями стала краснеть и приобретать синюшный оттенок, изъязвляться с гнойными выделениями на поверхности и покрываться плотной корочкой.

Больной был госпитализирован в хирургическое отделение городской больницы с диагнозом рожистое воспаление кожи, где его активно лечили антибиотиками без положительного эффекта. После назначения гентамицина развился эпизод острой почечной недостаточности, провели гемодиализ. Некротические образования увеличились в количестве и размерах, покрылись струпами. Присоединились рвота, тошнота, нарастающая слабость, сохранялся субфебрилитет, больной потерял в весе до 80 кг в течение 2–3 месяцев. Исходный вес больного до заболевания составлял 250 кг. Многократно из язвенных выделений высевалась синегнойная палочка, устойчивая к антибиотикам (тиенам, цефалоспорины III поколения). Лечение в стационарах продолжалось в течение

4 месяцев без особого результата. По настойчивой просьбе больной был выписан из стационара.

При осмотре на дому в июне 2008 года тяжесть состояния больного определялась наличием множественных некротизирующих язв кожи живота, тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита, высоким АД (180/110 мм рт.ст.) Была заподозрена некротизирующая пиодермия, рекомендована госпитализация, от которой больной отказался. По его настоянию была начата терапия в домашних условиях. Проводилось лечение преднизолоном в дозе 60 мг/сутки, под прикрытием омепразола 1 капсула в сутки, ирбесартаном 180 мг в сутки, бисопрололом 5 мг в сутки, гепарином по 5000 ед. п/к 2 р./сут., обработка раневых поверхностей антисептиками. На 3-й день лечения прекратилась рвота, нормализовалась температура, стали подсыхать струпья некроза кожи, прекратилось распространение зоны поражения кожи, стали исчезать подкожные уплотнения, появился аппетит. АД снизилось до 120/80 мм рт.ст., пульс 70–80 уд. в минуту. Состояние больного через месяц стало удовлетворительным, нормализовался гемоглобин крови, уменьшилась СОЭ с 40 мм/час до 18 мм/час. Больному вновь было рекомендована госпитализация в специализированную клинику для проведения пластической операции ввиду обширности поражения кожи и для коррекции иммуносупрессивной терапии. Доза преднизолона была снижена до 20 мг/сут. вследствие развития клиники гастрита.

Анамнез жизни

В детстве больной перенес тонзиллоэктомию, в 1995 г. – вирусный гепатит В. Пациент злоупотреблял алкоголем, в 1997 г. был кодирован, после чего стал резко увеличиваться вес и достиг 250 кг. Не обследовался и не лечился. Все близкие родственники склонны к полноте. Хронический бронхит в течение последних 10 лет, много курил.

18 сентября 2008 г. поступил в

кардиологическое отделение Республиканской клинической больницы №1 с жалобами на болезненные некротические изменения кожи передней стенки живота, боли в области эпигастрия, на боли в пояснице, слабость, периодическое повышение температуры до 37,4–38,0°C. Состояние пациента средней тяжести за счет слабости и невозможности ходить. Рост – 182 см, вес около 180 кг, ИМТ – 78,2 кг/м². Телосложение гиперстеническое. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. На коже живота язвенные поражения различных размеров, достигающие 10×15 см, покрытые некротической коркой с выделением по краям зловонной сукровицы и множеством плотных, болезненных с синюшным оттенком подкожных уплотнений (рис. 1). Пастозность голеней, стоп. ЧД 26 в мин., дыхание везикулярное, с жестким оттенком. Границы сердца расширены во все стороны. Тоны ритмичные, приглушенные, ЧСС 86 в мин., АД 126/80 мм рт.ст. Живот значительно увеличен в объеме, выраженный подкожно-жировой слой. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул, мочеиспускание без особенностей. Температура 37,4°C.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови от 12.09.08: лейкоциты – $10,8 \times 10^9/\text{л}$; лейкоформула: палочкоядерные лейкоциты – 3%, сегментоядерные лейкоциты – 61%, моноциты – 9%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 25%. Лимфоциты – $2,7 \times 10^9/\text{л}$ (1,6–2,4). СОЭ – 58 мм/ч. Общий анализ мочи от 15.09.08: цвет соломенно-желтый, прозрачная, удельный вес – 1006, белок и сахар не обнаружены, лейкоциты – 2–4 клеток в п/з, эритроциты – 20 клеток в п/з.

Иммунограмма

Субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоцитов – 86%, Т-лимфоцитов абсолютное – $2,32 \times 10^9/\text{л}$ (1,1–2,0), В-лимфоцитов – 14%, В-лимфоцитов абсолютное –

$0,38 \times 10^9/\text{л}$, (0,2–0,6). Фагоцитарная активность нейтрофилов: % фагоцитоза – 62 (65–90), фагоцитарное число – 3,4 (4–9), НСТ-тест спонтанный – 17 (до 10), индекс активации нейтрофилов спонтанный – 0,23 (0,1–0,15), НСТ-тест стимулированный – 32 (40–80), индекс активации нейтрофилов индуцированных – 0,69 (0,5–1,5). IgA – 1,1 мг/мл, IgM – 0,61 мг/мл, IgG – 14,0 мг/мл, ЦИК – 116 усл. ед., ревматоидный фактор <8 МЕ/мл, АСЛО <200 ед. оп. пл., СРБ – 320 мг/л (10 мг/л). Протеинограмма от 11.09.08: А1 – 41,7%, α^1 – 4,0%, α^2 – 12,9%, β – 14,1%, γ – 27,3%. Криоглобулины – 0,047 ед. опт. пл. (до 0, 020 ед. опт. пл.), обнаружен в незначительном титре волчаночный антикоагулянт, при повторном исследовании – отрицательный результат. 12.09.08: RW отрицательная, антитела к ВИЧ и анти-HCV не обнаружены, Hbs Ag положительный.

Биохимический анализ крови от 11.09.08: АЛТ – 170 МЕ/л (10–40 МЕ/л), АСТ – 48 МЕ/л (10–40 МЕ/л), ЩФ – 78 МЕ/л (32–92 МЕ/л), амилаза – 65 МЕ/л, КФК – 17,4 МЕ/л, ЛДГ – 145 МЕ/л, СГТ – 145 МЕ/л (7–64 МЕ/л), триглицериды – 1,50 ммоль/л, β -липопротеиды – 100,4 ед. опт. д. (норма 30–60), креатинин – 61 мкмоль/л, мочевины – 8,8 ммоль/л, Na – 139 ммоль/л, K – 3,5 ммоль/л, общ. Билирубин – 22,4 мкмоль/л, прямой – 9,7 мкмоль/л, мочевиная кислота – 399 мкмоль/л. Прокальцитонин от 6.10.08 <0,5 нг/мл (норма <0,5 нг/мл). Гликемический профиль от 17.10.08: исходный уровень сахара – 4,7 ммоль/л, через 2 ч. после сахарной нагрузки – 5,9 ммоль/л. Коагулограмма от 17.10.08: ПТИ по Квику 50,8% (70–130%), фибриноген – 10,0 г/л (2–4 г/л), МНО – 1,33 (0,85–1,15), АПТВ – 33,9 сек. (22–32 сек.), РФМК – 7,5 мг% (0–4 мг%), фибринолиз >1 часа (5–12 мин), АТШ – 60% (75–130%), протеин С – 0,77 (0,7–1,3). Заключение: Гипокоагуляция по внешнему и внутреннему путям, гиперфибриногенемия, тромбинемия. Фибри-

нолиз угнетен. АТШ снижен, система протеина С в норме.

ЭКГ от 10.09.08.

Ритм синусовый с ЧСС – 75/мин., нормальное положение электрической оси сердца, $\alpha = +39$, нарушение процессов реполяризации в боковых отделах. Рентгеноскопия органов грудной клетки от 10.09.08. В легких корни полнокровны, небольшие пристеночные плевральные наложения. Диафрагма четкая, слева приподнята. Сердечно-сосудистая тень расширена влево, контуры сглажены. Грудной отдел позвоночника: кости порозные, четких деструктивных изменений нет. Распространенные дегенеративные изменения: остеохондроз, поперечнореберный артроз. УЗИ органов брюшной полости от 12.09.08. Печень – увеличена, левая доля 92 мм, правая доля 196 мм, границы четкие, контур ровный. Паренхима однородная. Эхогенность обычная. VP – 9 мм. Холедох – 3 мм. Внутривенные протоки не расширены. Желчный пузырь: размер 80×29 мм с перегибом ближе к шейке, стенки уплотнены. Содержимое гомогенное. Поджелудочная железа: не визуализируется, прикрыта кишечником. Селезенка не визуализируется. Брюшная полость: в брюшной полости свободная жидкость не визуализируется. УЗИ почек от 12.09.08. Правая почка: расположение обычное, длина 126 мм, ширина 52 мм, паренхима толщина 19 мм, эхогенность обычная, контуры ровные, чашечно-лоханочная система – 18 мм, не расширена, в проекции ЧЛС визуализируются мелкие гиперэхогенные структуры до 2–3 мм. Левая почка не визуализируется.

Температурный лист – лихорадка в пределах 37,3–38°С 12.09.08.

Патолого-гистологическое исследование кожи от 13.11.08: очаговое воспаление, некрозы, группы расширенных кровяных и лимфатических сосудов, склероз. Циркуляторные некрозы и вторичное воспаление на фоне лимфостаза.

Бактериальный посев из раны от 17.09.08: *Pseudomonas aeruginosa* чувствительная к антибиотикам: амикацин, азтреонем, меропенем, нетилмицин, цефепим, цефуроксим, цефоперазон, а также к антисептикам и бактериофагам: H_2O_2 3%, интестифаг, секстифаг, фаг синегнойной палочки.

Был установлен диагноз: гангренозная пиодермия с обширным поражением кожи живота, тяжелого течения, осложненная раневой нозокомиальной инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. Уролитиаз, гематурия. Ятрогенный гастрит. Жировой гепатоз. Ожирение 3-й сте-



Рисунок 1. Множественные некротические язвы кожи, покрытые некротическими массами с выделением по краям сукровицы



Рисунок 2. Обширная язва кожи живота размером 65×80 см с гнойными выделениями на поверхности, местами кровоточащие при хирургических манипуляциях



Рисунок 3. Состояние кожи поверхности живота через 2 недели после проведения пластической операции

пени. Артериальная гипертония. ХСН 2А стадия, ФК – 2.

За время госпитализации последовательно проводилось лечение следующими препаратами: метрагил, цефепим, таваник, меронем, ципрофлоксацин, метронидазол, преднизолон 20–15 мг/сут., клексан 40 ед./сут., пентоксифиллин, диротон, метокард, гипотиазид, дигоксин, гептрал, церукал, оmez, диклофенак, кетонал, но-шпа, спазган, димедрол, раствор 5%-ной глюкозы, раствор 4%-ного калия хлорида, раствор 25%-ного магния сульфата, рефортан, гемотрансфузия (Ег-масса, свежезамороженная плазма).

В течение 3 недель язвы слились в единое язвенное поражение размером 60–40 см (см. рисунок 2). Через месяц больной был переведен в хирургическое отделение РКБ, где провели иссечение и удаление некротических масс на коже живота и аутопластическую операцию – наложение кожных лоскутов на раневые поверхности живота размером в 40–50 см. Операция была проведена под общим наркозом, операционный и послеоперационный периоды прошли без осложнений. Приживление лоскутов кожи прошло успешно (рис. 3). Больной был выписан из стационара с ре-

комендациями продолжить лечение преднизолоном 20 мг/с, антигипертензивными препаратами (ирбисартан 180 мг/с, бисопролол 10 мг/с), омепразол 1 кап./сут.

Последующая информация получена со слов родственников после смерти больного. В течение 1–1,5 месяца больной чувствовал себя удовлетворительно, сохранялись участки незаживления по ходу границ пересаженной кожи. Больной самостоятельно снизил дозу преднизолона до 5 мг/сут., уехал в загородную виллу, где в кругу друзей отпраздновал благополучное выздоровление, употребив большое количество пищи и алкоголя. На следующее утро возникла многократная рвота, повысилась температура. В течение недели появились болезненные узлы с синюшным оттенком на коже голеней, в подкожной жировой клетчатке живота, повысилась температура. Больной перенес два эпизода клинической смерти, был доставлен в Республиканскую клинику, где при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности наступила смерть.

Представленный клинический пример имеет несколько важных моментов, привлекающих внимание и подлежащих обсужде-

нию. Главным и наиболее важным аспектом этого случая является тот факт, что некротизирующая пиодермия является редкой патологией в клинической практике, с которой плохо осведомлены даже врачи специализированных отделений. Присоединение такой больничной инфекции, как синегнойная палочка, может ввести в заблуждение врачей и отдалить сроки постановки диагноза. Описанный случай ГП был тяжелым по течению и обширным по зоне поражения кожи живота, который стабилизировался достаточно малыми, учитывая вес больного, дозами преднизолона (0,4 мг/кг/с). Успешная пластическая операция и терапия небольшими дозами преднизолона привели к неполной ремиссии заболевания. Известно, что тяжелые варианты течения ГП требуют лечения глюкокортикоидами в максимальных дозах, включая пульстерапию (1000 мг/с в/в) в сочетании с цитостатиками (циклоспорин, азитиоприн, циклофосфан) или с антицитокинами (инфликсимаб) [7, 8, 9, 10, 5, 11]. По данным мировой практики, активная комбинированная иммуносупрессивная терапия может привести к ремиссии заболевания в 70% случаев и более [6]. ■

Список литературы

1. Brunsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in 5 cases occurring in adults. Arch Dermatol Syphilol 1930; 22: 655–80.
2. Rodger H., Weenig M.D., Mark D.P., Davis V.D. et al. Skin ulcers misdiagnosed pyodermagangrenosum. N Engl J Med, 2002; 347: 1412–1418.
3. Yeon H.B., Lindor N.M., Seidman J.G., Seidman C.E. Pyogenic arthritis, pyodermagangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. Am J Hum Genet, 2000; 66: 1443–8.
4. Frieling V., Luger T.A. Mycophenolatemofetil and leflunomide: Promising compounds for treatment of skin diseases. Clin Exp Dermatol, 2002; 27: 562–70.
5. Prystowsky J.H., Kahn S.N., Lazarus G.S. Present status of pyodermagangrenosum. Review of 21 cases. Arch Dermatol, 1989; 125: 57–64.
6. Uwe Wollina. Pyodermagangrenosum – a review. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2007; 2: 19–28.
7. Abu-Elmagd K., Van Theil D.H., Jegasothy B.V., Jacobs J.C. et al. Resolution of severe pyodermagangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). Ann Intern Med 1993; 119: 595–8.
8. Chow K.P., Ho C.V. Treatment of pyodermagangrenosum. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 1047–60.
9. Lindor N.M., Arsenault T.M., Solomon H., Seidman C.E. et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyodermagangrenosum, and acne: PAPA syndrome. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 611–5.
10. Oka M., Berking C., Nesbit M. Interleukin-8 overexpression is present in pyodermagangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. Lab Invest. 2000; 80: 595–604.
11. Ramesh M Bhat. Management of pyodermagangrenosum – An update. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2004; 70: 329–35.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», 3–1 (50) май, 2011 г., стр. 47–50.

Современные подходы в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин



Кузьмин В.Н.
МГМСУ, г. Москва

Кандидозный вульвовагинит занимает второе место среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью. Распространенность данного заболевания неуклонно увеличивается, и его удельный вес в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища составляет 30–45%. Например, в США ежегодно регистрируется 13 млн. случаев кандидозного вульвовагинита. Распространенность этой инфекции во время беременности достигает 40–46%, являясь одной из причин развития осложнений беременности. Данное заболевание часто диагностируют у женщин с различными эндокринными нарушениями.

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, проблема лечения кандидозного вульвовагинита по-прежнему остается очень актуальной. Учитывая такие факторы, как высокая частота развития и рецидивов заболевания, а также длительность течения, можно сделать вывод о необоснованном подходе к его диагностике и лечению. Таким образом, важной задачей является разработка новых схем терапии кандидозного вульвовагинита с привлечением уже известных антимикотических препаратов, обладающих адекватным спектром действия, с одновременным воздействием непосредственно на возбудитель и на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов.

Терапия кандидозного вульвовагинита зависит от клинической формы заболевания. Основной целью лечения является эрадикация возбудителя.

В настоящее время для лечения кандидозного вульвовагинита используются следующие основные противогрибковые препараты: полиенового ряда (нагмицин, нистатин, амфотерицин В); имидазолового ряда (кетоконазол, омоконазол, клотри-

мазол, миконазол, бифоназол); триазолового ряда (флуконазол, итраконазол) и прочие (гризеофульвин, нитрофунгин, препараты йода).

Постановка диагноза «кандидозный вульвовагинит» обычно не представляет сложности, и большинство пациенток излечиваются после местного применения противогрибковых препаратов. Но традиционное интравагинальное лечение нередко сопровождается такими побочными действиями, как раздражение и чувство жжения во влагалище, учащенное мочеиспускание, что обуславливает плохую приверженность женщин лечению. Они нередко прекращают лечение сразу после исчезновения симптомов заболевания, тогда как эрадикация возбудителя не происходит. Необходимо учитывать, что в период развития клинических проявлений кандидозного вульвовагинита показатели кандидной колонизации кишечника оказываются достоверно выше. Для эрадикации кишечного резервуара можно использовать неабсорбируемые пероральные антимикотики.

При лечении осложненных форм кандидозного вульвовагинита общей рекомендацией является удлинение

терапевтической схемы (при использовании местных форм продолжительность лечения возрастает вдвое, что снижает комплаенс лечения, при использовании препаратов для системного воздействия рекомендуется повторный прием той же дозы через неделю при однократном назначении и т.д.).

Для уменьшения вероятности развития рецидивов необходимо применять системный подход к диагностике и лечению заболевания, воздействуя одновременно как на возбудитель, так и на все возможные резервуары дрожжеподобных грибов.

В связи с тем что основным фактором развития кандидозного вульвовагинита является беременность, его лечение в данном случае представляет особую проблему. Главным требованием в этой ситуации является безопасность, а так как при беременности не установлена необходимость в продолжительных курсах лечения, предпочтение следует отдавать местной терапии.

В настоящее время для лечения кандидозного вульвовагинита широко применяются препараты нового класса триазольных соединений, содержащие в своем составе флуко-

назол, например капсулы Микомакс («Санофи-авентис»).

Флуконазол (Микомакс) в дозе 150 мг высокоактивен в отношении *Candida albicans* и лишь около 3–5% штаммов *Candida albicans* резистентны к флуконазолу или имеют промежуточную чувствительность. *Candida krusei* и отдельные штаммы *Candida glabrata* резистентны к флуконазолу.

Флуконазол угнетает синтез стеролов (важной составной части клеточной стенки гриба), а также оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома Р450, в результате чего рост грибов ингибируется. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме (и относительная биодоступность) превышают 90% уровней в плазме при внутривенном введении. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5–1,5 часа после приема натощак, а период полувыведения флуконазола составляет около 30 часов. Концентрация в плазме прямо пропорционально зависит от дозы. Через 2 часа после перорального приема 150 мг флуконазола его максимальная концентрация составляет 2,44–3,8 мг/л. В отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы крови (около 1,1%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Препарат хорошо растворяется в воде, поэтому он хорошо проникает во все биологические жидкости организма и ткани репродуктивной системы в количестве,

сопоставимом с его содержанием в сыворотке крови. Флуконазол также быстро проникает из крови в ткани. Даже через 50 часов после введения его концентрация в плазме крови и тканях репродуктивной системы превышает минимальную ингибирующую концентрацию на патогенные дрожжевые грибы. Таким образом, флуконазол попадает в ткани женской репродуктивной системы в количестве, достаточном для лечения не только системных грибковых инфекций, но и кандидозного вульвовагинита. Выводится флуконазол в основном почками. Примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. В отличие от других антимикотических препаратов флуконазол избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщин. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. При вагинальном кандидозе препарат можно назначать однократно, т.к. период полувыведения из плазмы длительный и составляет около 30 часов. После однократного перорального приема 150 мг во влагалищном секрете создается терапевтическая концентрация, которая сохраняется достаточно долго, позволяя получить терапевтический эффект при кандидозном вульвовагините.

Необходимо отметить увеличение эффективности лечения кандидозного вульвовагинита примерно на 10–

12% после двукратного применения флуконазола (одна доза 150 мг 1 раз в неделю в течение 2 недель) по сравнению с однократным приемом. Однако при осложненных формах кандидоза препарат следует назначать по 150 мг в течение 3 дней. При рецидивирующем кандидозе флуконазол можно применять с профилактической целью. Так, при рецидиве вагинального кандидоза рекомендуется прием капсул по 150 мг однократно или капсул по 50 мг на протяжении 14 дней. Для профилактики рецидивирующего кандидоза препарат принимают по 150 мг в неделю или в месяц в зависимости от частоты рецидивов. При длительной антибиотикотерапии важным аспектом применения капсул Микомакса является профилактика кандидоза, причем достаточно назначить по 150 мг в неделю до окончания курса антибактериальной терапии.

Трудности в лечении кандидозного вульвовагинита обусловлены тем, что кандидоз является не заболеванием, передающимся половым путем, а маркером неблагополучия в организме женщин, что обуславливает проведение коррекции состояний, приводящих к развитию кандидоза.

Таким образом, на современном этапе лечение кандидозного вульвовагинита должно быть комплексным, учитывающим тяжесть клинического течения и наличие сопутствующей инфекции, что позволит не только снизить частоту и рецидивы развития данного заболевания, но и повысить уровень здоровья женщин в популяции. ■

Список литературы

1. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандида-инфекции. // Гинекология. 2000. №6. Т. 2: 193–195.
2. Кузьмин В.Н. Новые подходы к лечению кандидозного вульвовагинита. // Гинекология. 2008. №1: 14–17.
3. Кузьмин В.Н. Проблема кандидозного вульвовагинита у женщин и современные подходы к его лечению. // Акушерство и гинекология. 2010. №1: 50–52.
4. Муравьева В.В., Анкирская А.С. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе. // Акушерство и гинекология. 1996. №6: 27–30.
5. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция). // Гинекология. 2001. №6. Т. 3: 201–205.
6. Sexually transmitted diseases. Treatment Guidelines. CDC, 2006. P. 54–56.
7. Horowitz B. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. V. 165, №4: 1188–1192.
8. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Vol. 43, №1: 148–151.
9. Perry C.M., Whittington R. Fluconazole // Drugs. 1995. Jun. 49 (6): 984–1006.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №3–4, 2011 г., стр. 69–70.

Унилатеральные дерматозы, связь с линиями Блашко и неврологическими изменениями



Олисова О.Ю.¹, Грабовская О.В.¹, Теплюк Н.П.¹, Белоусова Т.А.¹, Варшавский В.А.², Арсентьев Н.С.³, Шпитальникова Н.Г.⁴, Джавахишвили И.С.¹, Пятилова П.М.¹

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, г. Москва

² ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра патологической анатомии, г. Москва

³ Лечебно-диагностическое отделение Университетской клинической больницы №2 клиника кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, г. Москва

⁴ Лечебно-диагностическое отделение Университетской клинической больницы №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Линии Блашко соответствуют путям миграции и пролиферации мутантных клеток в ходе эмбриогенеза. Унилатеральные дерматозы (УД), врожденные и приобретенные, располагаются по линиям Блашко. Термин УД чаще встречается в российской литературе, в зарубежной используют термины – сегментарный, линейный, блашкоидный, блашколинейный. Теория кожного мозаицизма к настоящему времени подтверждена на клеточном уровне не менее чем при 15 различных дерматозах. В их числе невоидные и X-сцепленные дерматозы. Однако при приобретенных УД патогенетический механизм унилатеральной локализации остается недостаточно ясным. Монолатеральное поражение может наблюдаться в случаях первого типа сегментарного мозаицизма при аутосомно-доминантных заболеваниях. Вместе с тем существуют исследования, связывающие одностороннюю локализацию УД с поражением нервной системы, как центральной, так и периферической.

Унилатеральные дерматозы (УД) – заболевания кожи, характеризующиеся преимущественно односторонним расположением сыпи. Термин УД чаще встречается в российской литературе, в зарубежной используют термины – сегментарный, линейный, блашкоидный, блашколинейный [1].

По мнению ряда дерматологов, локализация сыпи при УД не соответствует каким-либо сосудистым, нервным или лимфатическим структурам, а определяется различными типами кожного мозаицизма (рис. 1).

Под мозаицизмом понимают присутствие в организме двух или более генетически разнородных популяций клеток, происходящих из изначально генетически гомогенной зиготы [2]. Теорию кожного мозаицизма предложили и обосновали J. Chemke и соавт. в 1983 г. [3]. К настоящему времени она подтверждена на клеточ-

ном уровне не менее чем при 15 различных дерматозах (табл. 1) [2]. В их числе невоидные и X-сцепленные дерматозы. При приобретенных УД патогенетический механизм унилатеральной локализации остается недостаточно ясным.

По этиологическому признаку выделяют генетический и эпигенетический мозаицизм [2]. Генетический мозаицизм отражает спонтанные мутации, происходящие преимущественно после оплодотворения, риск передачи которых потомству ничтожно мал, за исключением части аутосомно-доминантных заболеваний, и X-сцепленные мутации у мужчин [4].

Эпигенетический мозаицизм вызван действием ретротранспозонов и включает лайонизацию и аутосоматические мутации [5]. Лайонизация является естественным случайным процессом, который инактивирует

X-хромосому дикого типа либо несущую мутантный ген. У генетически здоровых женщин имеются две идентичные хромосомы в каждой клетке. При естественной инактивации одной из них никаких изменений не происходит. Следовательно, у тех женщин, у которых произошла мутация в одной из X-хромосом, возникают два типа генетически различных клеток, что и приводит к фенотипической разнородности, т.е. проявлению заболевания. На X-хромосоме в районе центра инактивации (Xq13) было найдено значительное количество LINE-1-ретротранспозонов, что может иметь функциональное значение [6]. Примерно 42% генома человека состоит из ретротранспозонов, которые способны включать или выключать экспрессию соседнего гена путем метилирования или деметилирования. Таким образом, эпигенетический мозаицизм может

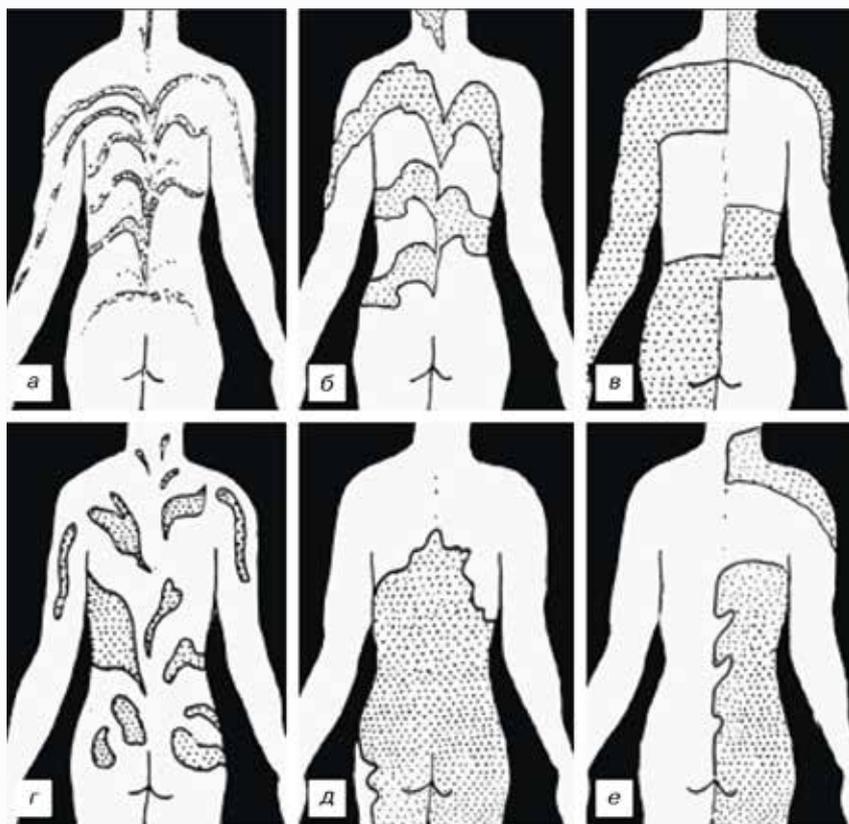


Рисунок 1. Типы кожного мозаицизма [2]

a – линии Блашко; узкие полосы; *б* – линии Блашко; широкие полосы; *в* – «шахматная доска»; *г* – листовидная; *д* – пятнистая без разделения по срединной линии; *е* – латерализация.

наследоваться. При X-инактивации также наблюдается преимущественно унилатеральное поражение кожи по следующим типам: ЛБ (множество фенотипов), тип «шахматная доска» (X-сцепленный гипертрихоз), тип «латерализация» (CHILD-синдром).

Существует также понятие сег-

ментарного мозаицизма при ауто-сомно-доминантных заболеваниях [7].

При первом типе характерно монолатеральное поражение. Возникает при постзиготической мутации в клетках поверхности кожи и нормальной геномной ДНК [8].

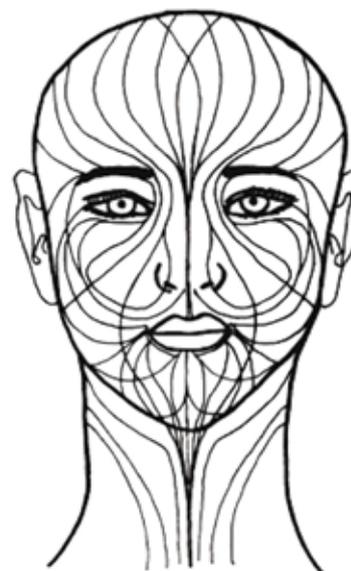


Рисунок 2. Линии Блашко на лице [9]

При втором типе возможно слабое контралатеральное вовлечение в патологический процесс. Возникает при гетерозиготной геномной мутации, которая затем усиливается потерей гетерозиготности, в результате очередной мутации, в определенном сегменте или только в ЛБ. Этот тип включает в себя более 15 аутосомно-доминантных заболеваний (табл. 2).

Наиболее изученным и часто встречающимся является унилатеральное поражение вдоль ЛБ. На спине ЛБ имеют V-образную форму, на груди и боках – S-образную, на голове – волнистую (рис. 2), на руках и ногах – линейную форму [9]. Предполагается, что в процессе эм-

Таблица 1. Дерматозы, при которых кожный мозаицизм доказан на клеточном уровне [2]

Год доказательства	Дерматоз
1983	Гипермеланотический мозаицизм вдоль линий Блашко
1988	Гипомеланотический мозаицизм вдоль линий Блашко («Гипомеланоз Ито»)
1991	Синдром Маккьюна-Олбрайта
1994	Эпидермальный невус, неэпидермолитический тип [20]
1995	Эпидермальный невус, эпидермолитический тип Туберозный склероз
1996	Приобретенный меланокитарный невус
1997	Генерализованный доброкачественный атрофический буллезный эпидермолиз
1998	Синдром Аперта [21]
2000	Нейрофиброматоз типа I [22] Болезнь Дарье [23] Недержание пигмента CHILD-синдром «Phylloid» гипомеланоз
2001	Невус Шпица

Таблица 2. Аутосомно-доминантные заболевания типа II сегментарного мозаицизма [7]

№ п/п	Дерматоз
1	Нейрофиброматоз типа I
2	Туберозный склероз
3	Кожный лейомиоматоз (лейомиосаркома)
4	Гломангиоматоз
5	Синдром Бушке-Оллендорфа
6	Множественная сирингома
7	Трихоэпителиома
8	Множественная базалоидная фолликулярная гамартома
9	Наследственная бессимптомная базально-клеточная карцинома
10	Болезнь Дарье
11	Доброкачественная семейная пузырчатка Хейли-Хейли
12	Эпидермолитический гиперкератоз Брока
13	Синдром KID
14	Диссеминированный поверхностный актинический порокератоз
15	Врожденный аутосомно-доминантный дискератоз

Таблица 3. Классификация линейных и унилатеральных дерматозов [18]

Нозологически определенный дерматоз	Число больных	Нозологически неопределенный дерматоз	Число больных	Линейный и унилатеральный невусы	Число больных
Склеродермия	20	По псориазиформному типу	8	Сосудистые	6
Красный плоский лишай	12	По узелковому типу	3	Пигментные	10
Нейродермит	12	По типу папилломатоза	1	По типу гиперкератоза	6
Гемиатрофия Ромберга	6	По пигментно-гиперкератотическому типу	1	По лихеноидно-везикулезному типу	3
Витилиго	5			Комедо-невус	1
Экзема	3				
Болезнь Шамберга	3				
Склероатрофический лишай	2				
Псориаз	2				
Первичный амилоидоз кожи	2				
Экзематиподобная пурпура Дукеса-Капитанакиса	2				
Доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли	2				
Капиллярит	1				
Парокератоз Мибелли	1				
Фолликулярный дискератоз Дарье	1				
Дискоидная красная волчанка	1				
Саркома Капоши	1				

бриогенеза происходит миграция и пролиферация мутантных клеток эктодермального или нейроэктодермального происхождения (например, меланоциты). В результате в коже возникают «полосы», представленные клонами клеток, несущих данную мутацию. Согласно последним данным, ЛБ и обуславливают определенную локализацию дерматозов [10]. Некоторые исследователи считают, что ЛБ отражают развитие всей кожи [11].

УД разделяют на врожденные и приобретенные [12]. Врожденные УД или невоидные дерматозы, соответствующие ЛБ, у некоторых больных могут возникать отсроченно, например, поздний невус. Приобретенные кожные заболевания представлены классическими дерматозами, не имеющими, как правило, унилатерального расположения [13, 14]. При этом приобретенные УД сохраняют клинические и гистологические признаки, характерные для данной патологии при распространенной ее форме [15]. Такие приобретенные заболевания, как *Blaschkitis*, линейный лишай и линейная атрофодермия (*linear atrophoderma of Moulin*) всегда располагаются унилатерально и имеют свои собственные клинические и гистологические признаки [16]. Возможно развитие как приобретенного, так и врожденного дерматоза у одного пациента. Так, D. Atherton и соавт. [17] представили случай возникновения псориаза на месте врожденного невуса как проявление изоморфной реакции (феномена Кебнера).

З.Г. Фараджев [18] провел обследование 116 больных УД. Согласно полученным результатам, больные были разделены на 3 группы (табл. 3). Результаты функциональных исследований (электроэнцефалография, электромиография, кожно-гальванический рефлекс, кожное сопротивление, кожный электропотенциал, термография, реовазография, скорость капиллярного кровотока методом радиоактивной индикации, скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам) выявили изменения в центральной (у 67, 77 и 70%), периферической (у 97, 71 и 84%), вегетативной нервной



Рисунок 3. Больная Д. (№1). Бляшечная склеродермия на бедре (а), на пояснице (б)

системе (у 27, 10 и 36% больных) в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

У 80, 75 и 50% больных в 1, 2 и 3-й группах соответственно имелась патологическая асимметрия с диссоциацией кожных и церебральных нарушений, коррелирующая с односторонней локализацией патологического процесса на коже. Неврологическое обследование также выявило нарушения периферической нервной системы на стороне поражения у 65, 80 и 70% больных и на противоположной стороне у 80, 75 и 50% больных в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Также у половины больных из 1-й и 2-й групп возникновению заболевания предшествовали физические травмы [18].

На основании полученных результатов З.Г. Фараджев [18] предположил, что изменения нервной системы, физические травмы и сосудистые изменения могут играть патогенетическую роль в развитии приобретенных УД. Однако до настоящего времени эти предположения не доказаны.

А.А. Каламкарян и соавт. [19] наблюдали 9 больных в возрасте от 12 до 55 лет. У 2 больных был диагностирован унилатеральный дерматоз, у 7 – линейный дерматоз (красный плоский лишай и псориаз). На основании комплекса электрофизиологических исследований (электромиография, ЭКГ, электросопротивление кожи, плетизмография и др.) авторы пришли к выводу, что локализация кожных высыпаний при псориазе и красном плоском лишае по типу

унилатеральных и линейных дерматозов обусловлена неврологическими нарушениями центрального или сегментарного характера. Во всех наблюдавшихся случаях выявлялась асимметрия, отражающая изменение в нервно-мышечном аппарате и вегетативной регуляции соответствующего сегмента.

Приводим собственные клинические наблюдения.

Под нашим наблюдением находились 7 больных (1 мужчина и 6 женщин) различными УД в возрасте от 27 до 59 лет.

Унилатеральное расположение высыпаний наблюдалось у больных с разными кожными заболеваниями, как приобретенными (красный плоский лишай, меланодермия, хроническая пигментная пурпура и 2 случая бляшечной склеродермии), так и невоидными (унилатеральный и поздний унилатеральный невусы).

Мы попытались проследить связь локализации сыпи, поражения нервной системы и мозаицизма у больных УД (табл. 4).

В качестве примера приводим описание двух наблюдений.

Наблюдение 1.

Больная Д., 28 лет, обратилась в лечебно-диагностическое отделение Университетской клинической больницы №2 клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с предположительным диагнозом бляшечной склеродермии и жалобами на высыпания на коже. Наследственность и аллер-

гоанамнез не отягощены. Сопутствующую патологию отрицает.

Из анамнеза заболевания известно, что в ноябре 2011 г. впервые без видимых причин появились очаги поражения на коже передней поверхности верхней трети левого бедра и поясничной области слева, не сопровождающиеся субъективными ощущениями. Больную направили

в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для уточнения диагноза и подбора терапии. На момент осмотра у больной на передней поверхности левого бедра отмечен очаг в виде полосы, располагавшийся линейно по ходу бедренного нерва, с гладкой блестящей поверхностью. На коже левой поясничной

области визуализировался очаг поражения, который представлен пятном буроватого цвета с нечеткими границами, неправильных очертаний до 5 см в диаметре (рис. 3, 4).

Учитывая унилатеральную локализацию процесса, пациентке был выставлен диагноз линейной склеродермии, протекающей по типу унилатерального дерматоза. Учитывая

Таблица 4. Локализации сыпи, поражение нервной системы и мозаицизм у больных с унилатеральным дерматозом

Больной	Диагноз	Локализация высыпаний	Неврологическое изменение	Тип мозаицизма
Больная №1 (рис. 3)	Бляшечная склеродермия	Передняя поверхность бедра, поясничная область – слева	ЭМГ: аксональное поражение левого наружного кожного нерва бедра	Линии Блашко
Больная №2 (рис. 4)	Хроническая пигментная пурпура	Плечо, предплечье, ладонь – слева	Невролог: остеохондроз шейно-грудного отдела; дорсопатия ЭМГ: поражение левого локтевого нерва. Рентгенография грудного отдела позвоночника: высота межпозвонковых дисков снижена. Рентгенография шейного отдела позвоночника: ступенеобразная деформация в сегментах C _{IV} -C _V на 2 мм	Линии Блашко
Больная №3 (рис. 5)	Красный плоский лишай	Область XII ребра – справа	Невролог: нейропатия межреберных нервов D _{IX} -D _{XII} – справа; дорсопатия; дискогенный остеохондроз грудного отдела позвоночника с вторичным корешковым синдромом	Линии Блашко
Больной №4 (рис. 6)	Меланодермия	По ходу подъязычного нерва – слева	МРТ: картина последствий лакунарного инсульта глубинных отделов правой височной доли (бассейн а. chorioidea anterior), умеренно выраженной асимметричной гидроцефалии без признаков ликворной гипертензии	Линии Блашко (лицо)
Больная №5 (рис. 7)	Бляшечная склеродермия	Нижняя конечность – левая; боковая поверхность живота – слева; боковая поверхность живота – справа	Невролог: нейропатия n. tibialis и бедренного нерва слева МРТ: протрузии диска L _V -S _I ; гемангиома в теле L _V	Линии Блашко
Больная №6 (рис. 8)	Унилатеральный невус	Ягодица, бедро, голень, стопа – справа; плечо, предплечье – справа	Невролог: хроническая цервикокраниалгия смешанного генеза с нейродистрофическими проявлениями. МРТ шейного и поясничного отделов позвоночника: картина единичных супратенториальных микроочагов глиоза (вероятно, сосудистого генеза), умеренной смешанной гидроцефалии, небольшой ретроцереbellлярной ликворной кисты; грыжа межпозвоночных дисков C _V -C _{VI} ; сужение позвоночного канала до 11 мм; правосторонний сколиоз	Линии Блашко
Больная №7 (рис. 9)	Приобретенный невус	Бедро, голень – справа	Невролог: нейропатия бедренного нерва – справа	Линии Блашко

Примечание. МРТ – магнитнорезонансная томография; ЭМГ – электромиография.



Рисунок 4. Больная Л. (№2). Хроническая пигментная пурпура



Рисунок 5. Больная №3. Красный плоский лишай



Рисунок 6. Больной №4. Меланодермия

тот факт, что пациентка в прошлом была спортсменкой, предполагалась связь унилатеральной локализации дерматоза с поражением периферических нервов. Больную консультировал невролог, рекомендовано проведение электромиографии (ЭМГ). При ЭМГ выявлено аксональное поражение левого наружного кожного нерва бедра.

В клинике проведены обследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи. Все показатели в пределах нормы. Исследование на антитела к *B. burgdorferi*. IgG 0,4 ЕД/мл и IgM 0,3 ЕД/мл – отрицательны.

Больная получала следующее лечение: купренил 250 мг по 1 таблетке 2 раза в день под контролем гемограммы, сосудистые препараты, витаминотерапию; местно кутивейт. Физиотерапевтические процедуры: кислородно-озоновая терапия 4 процедуры, магнитоте-

рапия 4 процедуры, лазеротерапия 3 процедуры, фонофорез с глюкокортикостероидными мазями. На фоне проведенного лечения отмечено побледнение очага на бедре, уменьшение воспалительных явлений на коже поясничной области слева.

Наблюдение 2.

Больная Л., 29 лет, обратилась в лечебно-диагностическое отделение клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с предположительным диагнозом хронической пигментной пурпуры; петехиальный тип и с жалобами на высыпания на коже. Субъективно – без особенностей.

Сопутствующие заболевания отрицает. Из анамнеза заболевания известно, что в августе 2013 г. впервые появилось пятно на коже в области шеи слева, с последующим

распространением процесса на кожу вдоль левой руки. Больную направили в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова для уточнения диагноза и подбора терапии. На момент осмотра сыпь необильная. Высыпания локализованы унилатерально на коже вдоль левой руки вплоть до тыльной поверхности левой ладони, в области левой ладони представлены множественными мелкими точечными петехиями. На коже левой руки наблюдались мелкие пятна от 0,1 до 0,5 см в диаметре, плоской формы с нерезкими границами, буровато-желтого цвета, гладкой поверхностью; расположенные равномерно (рис. 5).

Учитывая унилатеральную локализацию дерматоза, пациентку проконсультировал невролог. Заключение: остеохондроз шейно-грудного отдела; дорсопатия. При ЭМГ левого локтевого нерва выявлено его поражение. При рентгенографии грудного отдела позвоночника обнаружено снижение высоты межпозвоночных дисков, при рентгенографии шейного отдела позвоночника – незначительно выраженная ступенчатая деформация в сегменте C_{IV}–C_V на 2 мм.

Рисунок 7. Больная №5. Бляшечная склеродермия (а-г)





Рисунок 8. Больная №6. Унилатеральный невус (а-в)



Рисунок 9. Больная №7. Приобретенный невус

В клинике проводили следующие обследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи. Все показатели в пределах нормы.

Больная получала лечение сосудистыми и нестероидными противовоспалительными препаратами; местно: гель троксевазин, крем акридерм ГК. На фоне проведенной терапии отмечено побледнение элементов.

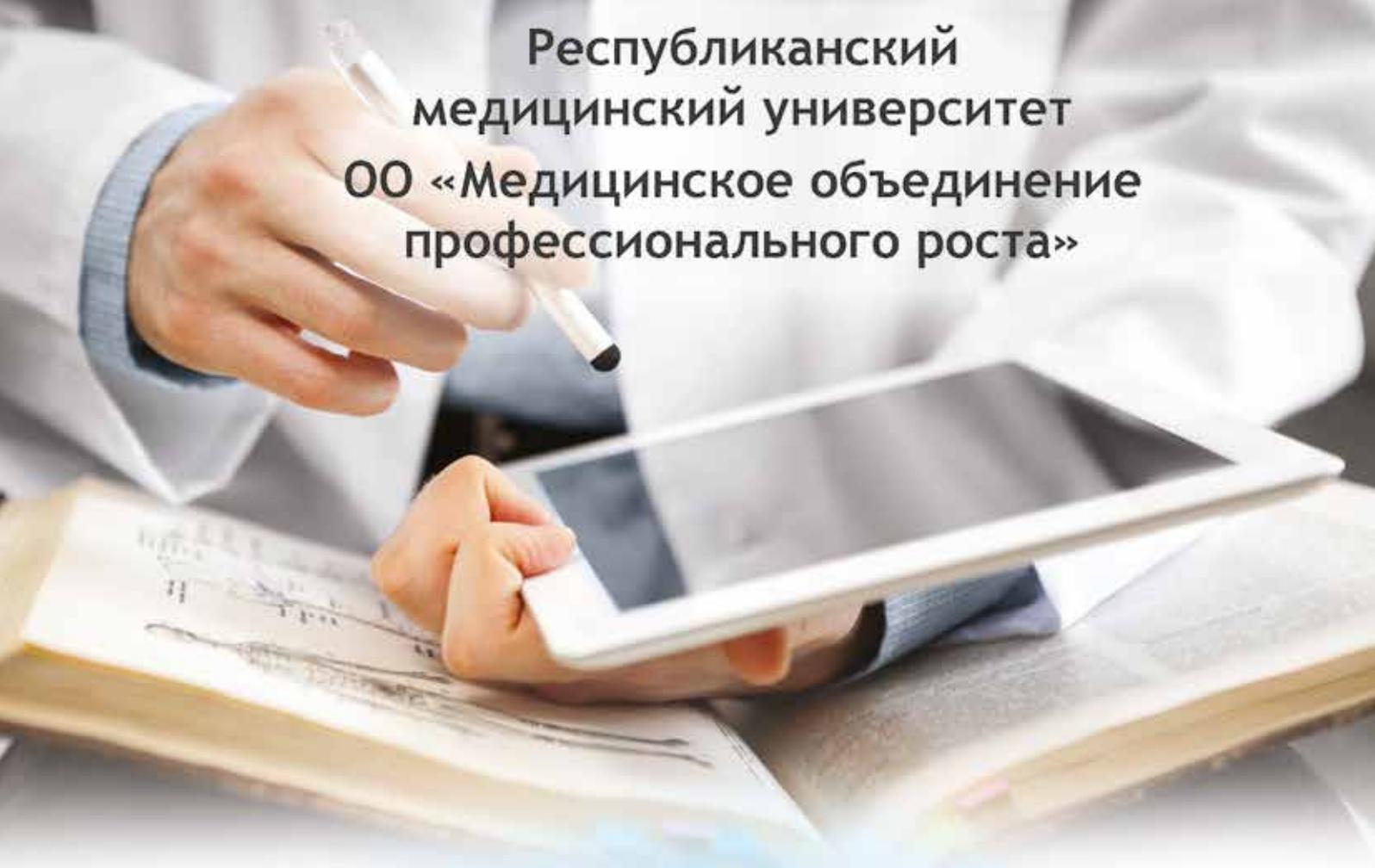
Таким образом, унилатеральное расположение сыпи, вероятно, обусловлено кожным мозаицизмом. Однако при проявлении кожного мозаицизма по линиям Блашко, связанного с мутацией клеток нейроэктодермального происхождения, необходимо учитывать поражение нервной системы (периферической или центральной) больного, как триггерного фактора для развития УД. ■

Список литературы

1. Happle R., Mittag H., Kuster W. The CHILD nevus: a distinct skin disorder. *Dermatology*. 1995; 191 (3): 210–6.
2. Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J. Dermatol.* 2002; 29 (11): 681–92.
3. Chemke J., Rappaport S., Etrog R. Aberrant melanoblast migration associated with trisomy 18 mosaicism. *J. Med. Genet.* 1983; 20 (2): 135–7.
4. Siegel D.H., Sybert V.P. Mosaicism in genetic skin disorders. *Pediatr. Dermatol.* 2006; 23 (1): 87–92.
5. Bailey J.A., Carrel L., Chakravarti A., Eichler E.E. Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X-chromosome inactivation: the Lyon repeat hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000; 97 (12): 6634–9.
6. Lyon M.F. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet. Cell Genet.* 1998; 80 (1–4): 133–7.
7. Happle R. Segmental type 2 manifestation of autosome dominant skin diseases. Development of a new formal genetic concept. *Hautarzt*. 2001; 52 (4): 283–7.
8. Singh N., Noorunnisa N. Linear psoriasis: A rare presentation. *Indian Dermatol. Online J.* 2012; 3 (1): 71–3. doi: 10.4103/2229-5178.93489.
9. Happle R., Assim A. The lines of Blaschko on the head and neck. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44 (4): 612–5.
10. Taibjee S.M., Bennett D.C., Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: the role of pigmentary genes. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151 (2): 269–82.
11. Morice-Picard F., Boralevi F., Lepreux S., Labreze C., Lacombe D., Taieb A. Severe linear form of granuloma annulare along Blaschko's lines preceding the onset of a classical form of granuloma annulare in a child. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157 (5): 1056–8.
12. Muller C.S., Schmaltz R., Vogt T., Pfoehler C. Lichen striatus and blaschkitis: reappraisal of the concept of blaschkolin-ear dermatoses. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164 (2): 257–62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10053.x.
13. Gupta S., Gupta S., Thomas M., Mahendra A. Unilateral lichen planus along the lines of Blaschko: a rare clinical presentation. *Acta Med. Indones.* 2012; 44 (2): 163–4.
14. Li W., Man X.Y. Linear psoriasis. *Canadian Med. Assoc. J.* 2012; 184 (7): 789. doi:10.1503/cmaj.110866.
15. Edouard M. Grosshans. Acquired Blaschkolin-ear dermatoses. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 85 (4): 334–7.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Российском журнале кожных и венерических болезней», №5, 2014, стр. 22–29.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы)



Волосач О.В.
УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно

В статье приведены литературные данные по возможности использования как традиционных, так и альтернативных методов лечения кандидоза. Как альтернативный метод лечения кандидоза мы рекомендуем аутовакцинотерапию.

Кандидоз – инфекционное заболевание, вызываемое грибами рода *Candida*, протекающее с поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов, с возможностью генерализации инфекции [18, 42].

Факторы, предрасполагающие к развитию кандидоза, довольно многообразны: интоксикации, новообразования, обменные нарушения и другие заболевания, приводящие к развитию иммунодефицитных состояний. У большинства пациентов кандидоз развивается вторично, осложняя хроническое заболевание на фоне частой или массивной антибактериальной терапии, общего и местного использования иммуносупрессивного лечения [14].

Невзирая на достаточное количество публикаций, посвященных данному вопросу, лечение кандидоза является непростой задачей [7]. Основной принцип терапии – это эффективно воздействовать на грибы, не допустить рецидивов заболевания и исключить отрицательное воздействие препаратов на организм пациента. Необходимы проведение лечения сопутствующих заболеваний и ликвидация факторов риска развития кандидоза [9]. Следует проводить иммунокоррекцию и, по возможности, использовать местное

лечение [8]. Кроме того, следует помнить, что кандидоз в большинстве случаев развивается в ассоциации с другими микроорганизмами и рассматривать его следует как полиэтиологичное заболевание [10]. Поэтому вопросы поиска рациональной терапии кандидоза сохраняют актуальность.

Противогрибковые препараты, препараты общего и местного действия для лечения грибковых инфекций представлены следующими группами [2]:

Антибиотики

- Полиеновые антибиотики: амфотерицин В, амбизом, амфоглюкамин, микогептин, нистатин, леворин, пимафуцин и др.
- Гризеофульвин (фульцин).

Препараты группы азолов

- Имидазольные производные: кетоконазол, клотримазол, миконазол, эконазол, бифоназол, тиоконазол, терконазол, тенонитрозол.
- Триазольные производные: флуконазол, итраконазол, вориконазол.
- Пиримидиновые производные: флуцитозан, анкотил.
- Аллиламины: нафтифин (экзодрил).
- Тербинафин: ламизил.

- Морфолины: аморолфин (лоцерил).

Прочие препараты

- Циклопироксоламин (батрафен, дафнеджин).
- Нитрофураны: хлорнитрофенол, нитрофунгин, нифуроксим.
- Препараты ундециленовой кислоты: микосептин, цинкудан, дустундан, унденцин.
- Борно-таниновый комплекс: фитекс.
- Препараты разных групп: производные салициловой кислоты, соли цинка, препараты йода, генциан-виолет, деканин, октацил, натрия тетраборат.

Комбинированные препараты:

микозолон (миконазол + мазипредон), травокорт (изоконазол + дифлукортолон), клион-Д (миконазол + дифлукортолон), тержинан (нистатин + неомицин + тернидазол + преднизолон), пимафукорт (натамицин + неомицина сульфат + гидрокортизон), триадерм (бетаметазона дипропионат + гентамицин + клотримазол), фукорцин раствор.

Для сокращения сроков лечения и частоты рецидивов при возможности доступа к микотическому очагу наряду с препаратами общего действия применяют местную противогрибковую терапию [11, 20].



В основе современной терапии кандидоза лежит применение противогрибковых препаратов. Однако, как показывает практика, у большинства пациентов после отмены такого лечения возникают рецидивы, связанные с возобновлением активности *Candida spp.* Хотя перечень препаратов, обладающих противогрибковой активностью, достаточно большой, на практике их выбор довольно ограничен из-за ряда недостатков, присущих большинству препаратов: токсичность, узкий спектр антифунгальной активности, низкая биодоступность, высокая частота рецидивов, клинически значимые лекарственные нежелательные взаимодействия или высокая стоимость [21, 28]. Но главной причиной необходимости поиска новых альтернативных методов терапии является выработка микроорганизмами механизмов устойчивости к широко используемым препаратам [1, 12, 31]. По данным литературы устойчивость *Candida spp.* к азольным препаратам достигает 10% [33], что связывают с точковыми мутациями V437I и N440K в гене ERG11 [44]. Широкое, не всегда оправданное применение препаратов последних поколений может привести к селекции наиболее устойчивых штаммов. Для преодоления полихимиорезистентности микроорганизмов применяют сочетания различных антифунгальных препаратов [17, 34]. При очевидно высокой эффективности подобных комбинаций они не лишены недостатков из-за воздействия только на грибковую флору, без учета всего микробиологического спектра биотопов пациента, что требует введения дополнительных антибактериальных препаратов при явлении микст-инфекции. Данные препараты не оказывают влияния на иммунореактивность организма. Также сохраняется возможность развития к ним резистентности микроорганизмов, кроме того, их применение ограничено фармако-экономическими аспектами. Все это диктует необходимость поиска альтернативных эффективных методов терапии, которые могут применяться как в виде монотерапии, так и в

комбинации с другими лекарственными средствами.

Иммуномодуляторы и пробиотики. Кандидоз обычно развивается на фоне первичных или вторичных иммунодефицитных состояний [23, 40]. Для коррекции иммунологических нарушений при лечении кандидоза целесообразно использование иммуномодулирующей терапии, которую рекомендуется использовать в комплексном лечении кандидоза [19]. Кроме того, в комплекс терапии рекомендуется включать препараты, нормализующие микробиоценоз кишечника и других биотопов организма пациента. Комплексное лечение, включающее коррекцию дисбиоза, позволяет повысить эффективность терапии кандидоза [22].

Таким образом, низкая эффективность использования противогрибковых препаратов в виде монотерапии, необходимость применения в терапии других препаратов разнонаправленного действия диктуют необходимость научного поиска новых комплексных методов воздействия на патологический процесс.

Применение вакцин и аутовакциноterapia. Иммунотерапию при хронических воспалительных заболеваниях (ХВЗ) начали разрабатывать еще до появления современных химиотерапевтических препаратов [13]. В настоящее время иммунотерапия показана при вялотекущих инфекционных заболеваниях, частых рецидивах ХВЗ, наличии устойчивости микробов к антибактериальным средствам и неэффективности традиционных методов лечения [15]. Преимуществом использования вакциноterapia является специфичность воздействия на иммунную систему, с активной стимуляцией развития противоиnфекционного иммунитета [4]. Поэтому создание *Candida*-вакцины имеет значение, несмотря на то, что у лиц с пожизненным носительством *Candida spp.* не развивается иммунитет [35].

Для воздействия на устойчивую грибковую флору рекомендована к применению вакцина, включающая антигенный материал различных видов грибов [37]. Однако данная

вакцина включает антигенный материал ряда грибов без учета индивидуального спектра микроорганизмов у каждого конкретного пациента. Определенные успехи в лечении кандидоза связаны с разработкой вакцин на основе моноклональных антител [36]. Иммунизация рекомбинантным N-терминальным доменом белка Als1p (поверхностный протеин, обеспечивающий адгезию *Candida spp.*) стимулирует клеточный иммунитет [30]. Одним из вариантов иммуноterapia кандидоза является применение антиманнанового человеческого рекомбинантного иммуноглобулина G1 (M1g1). M1g1 выступает промотором фагоцитоза *Candida spp.* макрофагами и участвует в активации каскада комплемента по классическому пути [45]. В опсонизации *Candida spp.* высокоэффективны моноклональные антитела С7 [39]. Разработаны scFvH6 – одноцепочные антитела, которые, имитируя действие токсина *Pichia anomala*, способны уничтожать многие микроорганизмы, в т.ч. *Candida spp.* [25]. Однако доказано, что некоторые антикандидозные антитела могут блокировать иммунный потенциал защитной сыворотки, например, анти-GG (антитела к β -1,3 и β -1,6 глюкану), что объясняет тот факт, что лица с повышенными титрами антикандидозных антител, тем не менее остаются чувствительными к кандидозу [26]. Описана оральная вакцина с использованием бластоспор *Candida* [27] и назальная вакцина на основе марганцевой супероксиддисмутазы, SAP2 и холерного токсина [41] с некоторыми положительными сдвигами в иммунологических показателях. В случаях, когда невозможно применение аттенуированной микробной вакцины, могут быть использованы дендритные клетки с грибковой РНК, которые индуцируют Th1-зависимый ответ, повышая продукцию интерферона γ и ИЛ-12 [24]. Хотя эффект от применения таких препаратов строго специфичен, в данном случае не учитывается весь микробиологический пейзаж и при производстве данных препаратов задействованы

технически сложные молекулярные методики.

В случаях, когда имеет место нарушение симбионтных отношений флоры в сторону роста патогенных микроорганизмов и повышения агрессивных свойств нормальных оппортунистов, включая *Candida spp.*, представляется более доступным и простым методом аутовакциноотерапии.

Теоретическое обоснование аутовакциноотерапии было разработано в 1908 г. А.Э. Райтом. Этот метод широко применялся в доантибиотический период, однако после открытия антибиотиков данный метод отошел на задний план. В последнее время в связи с нарастанием резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам метод аутовакциноотерапии вновь стал привлекать внимание исследователей и практических врачей. Аутовакцина с успехом применяется при заболеваниях инфекционной природы [5, 6, 16]. Оптимальный успех достигается при повторном назначении аутовакцины в силу стимуляции вторичного иммунного ответа [29].

Аутовакцины готовятся из аутологичной флоры и используются

преимущественно для лечения ХВЗ, связанных с нарушением иммунного ответа и вызванных возбудителями, резистентными к стандартной терапии.

Иммунотерапия, направленная на усиление неспецифической резистентности, признается важным стратегическим направлением в борьбе и с *Candida spp.* [43]. По мнению некоторых авторов, гуморальный иммунитет при аутовакциноотерапии остается главным образом незадействованным [38], по наблюдениям других – повышаются показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета [29]. Обоснована активизация иммунных процессов у пациента с ХВЗ при использовании индивидуальных вакцин [32]. Наряду с клиническим улучшением при аутовакциноотерапии отмечается рост ряда показателей неспецифического иммунитета (комплемента, фагоцитоз, цитохимическая активность клеток и др.) [6]. Также отмечена модуляция синтеза трех активных иммунорегуляторных цитокинов: интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-1 β [38]. Вместе с тем,

хотя иммуномодулирующее действие компонентов мембраны или фрагментов клеточной стенки признается, но истинные механизмы действия аутовакцины до сих пор не ясны, что открывает широкие возможности для научного поиска.

Заключение

Пусковым механизмом воспалительного процесса являются сложные взаимоотношения между макро- и микроорганизмом. Нарушение реакций иммунорегуляции и изменение факторов резистентности макроорганизма – с одной стороны, нарастание устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам – с другой стороны, создают сложности в разработке схем рационального лечения ХВЗ. Это диктует необходимость разработки новых методик комплексной терапии ХВЗ, оказывающих воздействие на ассоциации микробов-возбудителей, на нормализацию изменений в иммунной системе, которые могут применяться как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами терапии. Таким критериям, на наш взгляд, отвечает метод аутовакциноотерапии [3]. ■

Список литературы

1. Богомолова Н.С. Кандидозы в хирургической клинике: видовой состав возбудителей, чувствительность к антибиотикам, превентивная терапия / Н.С. Богомолова и др. // Анестезиология и реаниматология. 2011. №5. С. 43–48.
2. Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов / А.Г. Вознесенский // Гедеон Рихтер в СНГ. 2001. №2 (6). С. 50–53.
3. Волосач О.С. Метод комбинированной иммунотерапии пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, осложненными кандидозом: инструкция по применению №084-0909: утв. 17.09.2009 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; сост. О.С. Волосач, В.М. Цыркунов, С.Б. Позняк, С.М. Дешко. Гродно, 2009. 11 с.
4. Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А.А. Воробьев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. №4. С. 93–98.
5. Воробьева Л.И. Противоопухолевая аутовакцина в комплексном лечении больных раком яичников / Л.И. Воробьева и др. // Тез. докл. 3 съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25–28 мая 2004 г. Минск. 2004. Ч. 2. С. 195–196.
6. Кажина М.В. Стафилококковая аутовакциноотерапия при дисбиозе половых путей (клинико-экспериментальное обоснование): научное издание / М.В. Кажина, С.Б. Позняк; Грод. гос. мед. ун-т. Гродно. 2002. 127 с.
7. Кальменсон В.В. Терапия урогенитального кандидоза препаратом «Нео-Пенотран» / В.В. Кальменсон // Инфекционная патология в акушерстве и гинекологии. 2006. Т. 8, №2. С. 23–34.
8. Котова Т.В. Клиническая эффективность вагинальной озонотерапии и раствора гуминовых соединений в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / Т.В. Котова, Р. Чандра-Д'Мелло, Г.О. Гречканев // Медицинский альманах. 2013. №6. С. 75–78.
9. Кузнецова Ю.К. Лечение микст-инфекции кожи / Ю.К. Кузнецова, Н.С. Сирмайс // Вестн. дерматологии и венерологии. 2013. №5. С. 132–137.
10. Лисовская С.А. Взаимодействие *Candida albicans* и бактерий ассоциантов при кандидозах различной локализации / С.А. Лисовская, Е.В. Халдеева, Н.И. Глушко // Проблемы медицинской микологии. 2013. №2. С. 40–43.
11. Львов А.Н. Комбинированная наружная терапия дерматозов сочетанной этиологии: клинический разбор / А.Н. Львов // Дерматология. 2013. №2. С. 8–14.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Гродненского государственного медицинского университета», №2, 2014 г., стр. 19–23.



Опыт применения препарата Итракон у пациенток с рецидивирующим вульвовагинитальном кандидозом



Мирзахметова Д.Д., Шакаралиева Э.М., Биржанова Г.Т.
Городской центр репродукции человека, г. Алматы

В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место (55–70%) и являются одной из причин нарушений функций многих органов и систем женского организма.

Особую актуальность приобрела проблема вагинального кандидоза. Его частота за последние годы увеличилась более чем в два раза, составляя от 20% до 50% в структуре инфекционной патологии нижних отделов половых органов. Особо важное значение вагинальный кандидоз приобретает в акушерской практике, так как является частой причиной развития воспалительных осложнений во время беременности, при родах и послеродовом периоде. К осложнениям гестационного периода и родов, связанным с различными нарушениями микроценоза влагалища, относят угрозу прерывания, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела, хронической гипоксией и/или признаками внутриутробной инфекции, возникновение раневой инфекции родовых путей, эндометрита в послеродовом периоде.

Этиопатогенез

Основная роль в возникновении вагинального кандидоза принадлежит грибам рода *Candida albicans*, выделяемым в 95% случаев. Особенностью данной инфекции является

частое рецидивирование процесса, его длительное течение, возможность распространения на другие органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, а также значительные трудности в применении методов терапии. В связи с увеличением числа факторов риска и широким распространением кандидозной инфекции, появлением новых данных о патогенезе на фоне иммунодефицитных состояний, вопросы профилактики и лечения кандидоза в настоящее время представляют весьма сложную проблему.

Важным представляется знание патогенеза данной инфекции. В развитии кандидоза различают следующие этапы: прикрепление (адгезию) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение (инвазию) в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

При вагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхност-

ных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время ввиду возникновения динамического равновесия между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, сдерживающим их, но не способным полностью элиминировать возбудитель. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению.

Среди новейших тенденций в сфере вагинальных инфекций имеет место наличие, примерно в 60% случаях, биопленки. И в их составе микроорганизмы приобретают иные свойства, что оказывает влияние на патогенез и сказывается на эффективности лечения. Всего установлено 5 стадий существования биопленки: формирование, взаимодействие, зрелая биопленка в полисахаридном каркасе, выброс бактериальных спор при повышении pH более 5,0 и стадия угасания. В биопленках микробы менее уязвимы для факторов иммунитета, антител и антибиотиков – сохраняют жизнеспособность даже после воздействия концентраций, в 500–1000 раз превышающих те-

рапевтические дозы. Грибы рода *Candida* практически всегда присутствуют в составе бактериальных пленок и играет особую роль в развитии пленочных инфекций вследствие структурных особенностей мицелия. Моновидовые биопленки кандид образуются в условиях агрессивной антибактериальной терапии.

Клиника

Клиническая картина вагинального кандидоза обычно характеризуется следующими симптомами:

- обильными или умеренными творожистыми выделениями из половых путей;
- зудом, жжением, раздражением в области наружных половых органов;
- усилением зуда во время сна или после водных процедур и полового акта;
- неприятным запахом, усиливающимся после половых контактов.

В настоящее время принято различать 3 клинические формы генитального кандидоза:

- Кандидоносительство
- Острый уrogenитальный кандидоз
- Хронический (рецидивирующий) уrogenитальный кандидоз. Рецидивирующая форма – 4 и более клинически выраженных эпизодов заболевания в течение года.

Причины рецидивирования вульвовагинального кандидоза:

- Неполная элиминация возбудителя – 85%;

- Применение препаратов местного действия;
- Использование коротких схем лечения, не учитывающих сроки обновления цилиндрического эпителия;
- Генетическая устойчивость возбудителя к антимикотическим препаратам;
- *Candida Non-Albicans* – 65%;
- Резистентность *Candida Albicans* – 25–50%.

В контроле морфологически не измененная *Candida* может персистировать длительное время. По данным различных авторов, кандидозные вульвовагиниты в 3–4 раза чаще встречаются у беременных женщин, ввиду изменения иммунологического и гормонального статуса.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является нередкое сочетание кандидоза-инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Диагностика

Диагностика вагинального кандидоза должна быть клинико-микробиологической, а среди лабораторных методов приоритет должен быть отдан посеву вагинального отделяемого. Этот метод позволяет установить этиологию заболевания, видовую принадлежность возбудителя и дать его количественную оценку. Культуральное

исследование является методом выбора и при контроле эффективности лечения. Параллельно проводимая микроскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму, позволяет дать оценку сопутствующей грибам микрофлоры (облигатные анаэробы или лактобациллы), от которой должен зависеть выбор рациональной этиотропной терапии.

Основными методами диагностики вульвовагинального кандидоза являются:

- клинический,
- расширенная кольпоскопия,
- бактериоскопический (нативный мазок или окрашенный по Граму) (культуральный – посев на среды).

Лечение

Принципы лечения вульвовагинального кандидоза:

- комплексность,
- этапность,
- ликвидация предрасполагающих факторов,
- лечение сопутствующих заболеваний.

Успех лечения кандидозов зависит не только от точной постановки диагноза, основанной на тщательном анализе, анамнестических данных, данных клинического и лабораторного метода исследования, а также от выявления заболевания в более ранние сроки, устранения предрасполагающих факторов.

В настоящее время в лечении кандидозов используют следующие группы антимикотических препаратов.

Классификация противогрибковых препаратов:

Полиены: Нистатин, Леворин, Натамицин	
Азолы	
Для системного применения: Кетоконазол, флуконазол, итраконазол	Для местного применения: Клотримазол, миконазол, бифоназол, эконазол, изоконазол, оксиконазол
Аллиламины	
Для системного применения: Тербинафин	Для местного применения: нафтифин
Препараты разных групп	
Для системного применения: Гризеофульвин, калия йодид	Для местного применения: Аморолфин, циклопирокс



Требования к современному антимикотику:

- эффективность в отношении всех возбудителей вульвовагинального кандидоза;
- благоприятная фармакокинетика;
- безопасность.

Параметры, определяющие эффективность

- широта спектра действия: антимикотик должен включать в свой спектр действия возбудителей вульвовагинального кандидоза;
- МПК: антимикотик должен быть эффективным в малых дозах.

Пути введения антимикотиков:

- системный (per os, в/венно и др.)
- локальный/местный (вагинальные глобулы, крем, растворы и др.)
- сочетанный.

В последние годы значительно расширился арсенал антимикотических средств, появились препараты с улучшенными фармакологическими свойствами, меньшей токсичностью и высокой избирательной антигрибковой активностью. Следует отметить, что разработка новых препаратов – антимикотиков идет и по пути повышения их эффективности, и по пути снижения длительности их применения (более короткие курсы лечения). Существует множество препаратов и схем лечения вагинального кандидоза. Однако в настоящее время решение проблемы, как уже говорилось, затруднено. Лечение вульвовагинального кандидоза, как оппортунистической инфекции, обязательно должно быть комплексным. Эффективность лечения определяется элиминацией возбудителя, восстановлением нормоценоза влагалища и повышением собственной системы местной противoinфекционной защиты женского организма.

Хотя схем лечения множество, частота встречаемой патологии и высокий процент повторных эпизодов заставляют практического врача обращаться к поиску новых,

наиболее эффективных противогрибковых средств, или новых режимов дозирования.

С позиции доказательной медицины (ежегодный справочник, 2003 г.):

- Кандидозный вульвовагинит (поиск данных в ноябре 2001 г. Дж. Мараццо).
- Острый КВВ (лечение в отсутствие беременности).

Эффективность доказана	Прием итраконазола
Эффективность предполагается	Прием флуконазола
Преимущества и недостатки сопоставимы	Прием кетоконазола
Эффективность не установлена	Лечение половых партнеров – мужчин

Современные противогрибковые системные триазолы (флуконазол и итраконазол) остаются препаратами выбора в лечении кандидоза вульвы и влагалища. Однако чувствительность разных видов дрожжеподобных грибов к этим двум антимикотикам неодинакова. Виды *Candida non-albicans* имеют гораздо более низкую чувствительность к флуконазолу, а некоторые из них отличаются природной резистентностью. Что особенно тревожно, с 2000 г. нарастает доля штаммов *C. albicans*, устойчивых к основным группам существующих антимикотиков. Так, по данным J.K. Lee и других исследователей, чувствительными к флуконазолу были только 71% штаммов этого вида, дозозависимая чувствительность отмечалась у 6%, а резистентность – у 23%. Росту резистентности к флуконазолу способствует длительное его применение при лечении кандидоза в качестве практически единственного применяемого при этой патологии антимикотика. Кроме того, поскольку флуконазол является безрецептурным препаратом, женщины часто самостоятельно применяют его для лечения кандидоза. Применения одной дозы флуконазола для элиминации возбудителя в некоторых

случаях бывает недостаточно, такое неполное лечение приводит к быстрому росту резистентных форм. Также, по мнению ряда авторов, развитию устойчивости *C. albicans* способствует распространение генериков флуконазола, которые по эффективности не всегда соответствуют оригиналу.

В настоящее время системная терапия должна быть назначена только с учетом чувствительности возбудителя. Например, *C. krusei* генетически устойчива к флуконазолу, а у *C. glabrata* устойчивость появляется в процессе лечения флуконазолом. Кроме того, следует учитывать, что МПК различных антимикотиков к грибам рода *Candida* различна. Поэтому сегодня лечение ВВК следует проводить антимикотиком максимально широкого спектра действия – итраконазолом.

Итраконазол активен в отношении не только *C. albicans*, но и других видов грибов, которые могут способствовать как развитию ВВК (включая *Candida glabrata*, *Candida krusei*), так и иных микозов – дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*).

Широкий спектр активности, удобная схема применения, высокая чувствительность по результатам культурального микологического исследования у наблюдаемых пациенток позволяют выделить препарат итраконазол как средство выбора для лечения микст-инфекции гениталий.

Исходя из данной проблемы целью изучения явилась оценка эффективности препарата Итракон для лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита в группе пациентов с бесплодием и привычным невынашиванием. Для лечения использовался препарат Итракон (1 капсула содержит 100 мг итраконазола) – средство системного применения, производного триазола. Итракон – угнетает синтез эргостерола, основного структурного

компонента клеточной мембраны грибов, путем ингибирования цитохрома P450 зависимого фермента 14-альфодиметилазы, который катализирует превращение лакостерола в эргостерол. Прием Итракона зависит от приема пищи, максимальная биодоступность наблюдается при употреблении сразу после еды, связывание с белками (плазмы) составляет 99,8%. Итракон накапливается в тканях и органах, которые подвержены грибковым поражениям (кожа, влагалище, легкие и т.д.).

Концентрация препарата превышает плазменную в 2–4 раза. Терапевтический уровень в тканях влагалища сохраняется еще на протяжении 2-х дней после прекращения курса лечения. Препарат биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита гидрокситраконазола, противогрибковое действие которого сопоставимо с итраконазолом, что объясняет преимущество данного препарата.

Схема терапии должна быть установлена индивидуально для каждой конкретной больной, так как вульвовагинальный кандидоз нередко сочетается с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями половой сферы. При вульвовагинальном кандидозе Итракон назначают внутрь, сразу после приема пищи (капсулы проглатываются целиком) по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза при хронических рецидивирующих формах в некоторых случаях препарат может быть использован в дозе 200 мг 1 раз в месяц в 1-й день цикла в течение 3–6 менструальных циклов. Что касается профилактического применения Итракона (итраконазола) в дозе 200 мг одно-

кратно, то проведенные исследования показали высокую (100%) эффективность такой превентивной терапии. Так, было показано, что назначение двух капсул Итракона (200 мг) внутрь пациенткам с бактериальным вагинозом одновременно с началом местного лечения препаратами клиндамицина или метронидазола позволяет предупредить развитие вульвовагинального кандидоза, как осложнения базисной терапии. Стоит заметить, что представленный на фармрынке Итракон (производитель ПАО «Фармак») имеет удобную форму выпуска – 6 или 15 капсул, что является удобным для пациенток с различными формами вульвовагинального кандидоза и оптимально совпадает с рекомендуемыми схемами лечения в случаях неосложненного и осложненного варианта заболевания.

Итракон в капсулах по 100 мг был назначен 46 пациенткам в возрасте от 20–35 лет. У наблюдаемых пациенток кандидозная инфекция влагалища протекала по-разному – от ярко выраженной воспалительной реакции слизистых до стертых клинических проявлений. Большинство обследуемых имели различные гинекологические заболевания.

Схема применения была использована у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, неоднократно леченный различными антибактериальными препаратами. Итракон применялся 200 мг (2 капсулы 1 раз в сутки) в течение 7 дней, затем по 100 мг 1 раз в 1-й день месячных в течение 3-х циклов подряд. Данная схема была выбрана, учитывая особенности пациенток в ГЦРЧ (лечившихся от бесплодия, невынашивания, использовавших длительно иммуномодуляторы и антибиотики, гормональные препараты).

Все пациентки предъявляли жалобы на зуд, жжение в области гениталий, умеренные или обильные творожистые выделения из влагалища. Длительность заболевания составила от 1 до 3-х лет. В исследования были включены пациенты, у которых диагноз кандидозного вульвовагинита подтверждался микроскопически (окраска по Граму). Излечение контролировалось по исчезновению клинических штаммов заболевания, отсутствию выделений, ослабленного субъективных и объективных признаков заболеваний.

Контрольные клинические и микроскопические исследования проводились через 3 мес., после окончания полного курса лечения. По результатам контрольного лабораторного исследования влагалищных мазков лечение оценивалось как эффективное при отсутствии спор и мицелий грибов, и как неэффективное при выявлении последних при микроскопии мазков, окрашенных по Граму.

После полного окончания курса лечения у 95% исчезли зуд, гиперемия, выделения. По данным микроскопии, проведенной после окончания курса лечения, микологическая эффективность составила 88%.

У 9% женщин были отмечены незначительные побочные эффекты (тошнота, боли в эпигастрии), которые самостоятельно прекращались после отмены препарата.

Таким образом, опыт применения препарата Итракон позволил выявить высокую эффективность в лечении рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов и рекомендовать данную схему лечения для использования у пациенток как с острым, так и хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. ■

Список литературы

1. Бактериальные вагинозы при рецидивирующих воспалительных заболеваниях наружных половых органов. Р.Л. Коршикова, каф. акуш. и гинек. ММИ.
2. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. А.С. Анкирская. Русский мед. журнал. Том 6, 5 (65), 1998.
3. Анкирская А.С. Гинекология, 1999. 1 (3). С. 80–2.
4. Зубакова О.В. Диагностика и лечение неспецифического бактериального вульвовагинита. Автор. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. 26 с.
5. Анкирская А.С. Клин. микробиол. и антимикроб. тер. 2000. 2 (17).

Два случая кожного лейшманиоза в Харькове



Бодня Е.И., Савоськина В.А., Велиева Т.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Лейшманиоз, вызванный внутриклеточными простейшими паразитами рода *Leishmania*, является клинически гетерогенным синдромом. Клинически лейшманиоз может проявляться в виде субклинических (с незначительными проявлениями), локализованных (кожных поражений) и диссеминированных (кожных, кожно-слизистых и висцеральных) форм заболевания. Этот спектр проявлений зависит от иммунного статуса хозяина и иммуновоспалительного ответа на паразита. В настоящем докладе представлены два интересных случая кожного лейшманиоза – 18-летний мужчина из Туркменистана с тяжелыми язвенными поражениями на коже левого предплечья и стопы, существующие в течение 3 месяцев и 54-летний мужчина из Вьетнама с тяжелым язвенным поражением на левом предплечье в течение 1 года.

Группа трансмиссивных протозойных болезней, вызываемых жгутиковыми простейшими рода *Leishmania*, переносчиками которых служат москиты, относятся к роду *Phlebotomus*. Вне зависимости от вида лейшмании в своем жизненном цикле проходят две стадии развития: безжгутиковую (амастиготную) внутриклеточную (в организме человека и других позвоночных – в селезенке, печени, костном мозге, лимфатических узлах, макрофагах кожи) и жгутиконосную (промастиготную) подвижную (в просвете кишечника переносчика-москита). Лейшмании – внутриклеточные паразиты, размножающиеся в организме позвоночных в свободных макрофагах или клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Различают висцеральный и кожный лейшманиоз.

Лейшманиоз является эндемическим заболеванием, зарегистрированным в 88-ми странах мира, и риску подвергаются предполо-

жительно 350 миллионов человек. По оценкам ВОЗ инфицировано 14 миллионов человек, и ежегодно возникает около двух миллионов новых случаев заболевания.

Болезнь в значительной степени распространяется из-за нищеты, так как лечение является дорогостоящим, и, следовательно, оно является или недоступным, или налагает значительное экономическое бремя, включая потерю заработка.

Лейшманиоз с ко-инфекцией ВИЧ встречается все чаще, что требует неотложного внимания. Даже в тех случаях, когда ко-инфицированные больные проходят надлежащий курс лечения, они заболевают повторно и часто с летальным исходом. В резолюции ВОЗ по научным исследованиям в области тропических болезней Ассамблея здравоохранения признала, что лейшманиоз продолжает оставаться основной проблемой общественного здравоохранения. В 2006 г. случаи ко-инфекции были

зарегистрированы в 34 из 88 стран, эндемичных по лейшманиозу. Поскольку никогда не проводились перспективные и широкие исследования по лейшманиозу и общая картина всегда представлялась на основе существующих фрагментарных данных, то оценка фактической распространенности и заболеваемости может быть лишь приблизительной.

Клинически лейшманиоз может проявляться в виде субклинических (с незначительными проявлениями), локализованных (кожных поражений) и диссеминированных (кожных, кожно-слизистых и висцеральных) форм заболевания. Этот спектр проявлений зависит от иммунного статуса хозяина и иммуновоспалительного ответа на паразита [2].

Кожный лейшманиоз – трансмиссивные протозоозы тропического и субтропического климата, характеризующиеся ограниченными поражениями кожи с последую-

щим изъязвлением и рубцеванием. Дерматотропные виды лейшманий (*L. tropica*, *L. major*, *L. minor*, *L. aethiopica* и др.) вызывают кожные формы лейшманиоза. Различают кожные лейшманиозы Старого Света (антропонозный, зоонозный, суданский) и Нового Света (бразильский, мексиканский, гвианский, перуанский и др.) [3–6].

Случай 1. Больной С., 18 лет, житель Туркменистана (студент Харьковской Национальной Академии Городского Хозяйства), студент 1 курса был направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа ХПАМО для уточнения диагноза. При обращении предъявлял жалобы на дефект кожи в области левого плеча и левой стопы, периодическую боль и зуд вокруг дефекта. 3 месяца назад, после приезда в Украину, появился 1-й очаг в виде бугорка на коже левой верхней конечности. Очаг поражения быстро увеличился в размерах, и превратился в болезненную язву с неровным дном, подрывными и приподнятыми краями и с серозно-гнойным отделяемым, ссыхающимися корками. Через 2–3 недели такой же очаг появился на коже тыльной поверхности левой стопы. Обратился к дерматологу. Был поставлен диагноз: Язвенная пиодермия. Данные лабораторного обследования: клинический анализ крови при обращении: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, цветной показатель 0,9, лейкоциты $8,9 \times 10^9/л$, СОЭ 9 мм/час, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 67%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 21%, базофилы – 1%, моноциты – 4%; МРП – отрицательная. В соскобе с очага: патогенные грибы не обнаружены, слизь в большом количестве, лейкоциты 10–15 в поле зрения, эпителий – единичный в поле зрения. Пациент получил лечение: левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки – 7 суток, итраконазол 100 мг 1 раз в сутки – 10 суток, протеплазид 10 капель 3 раза в сутки – 10 суток – без эффекта. Был направлен на консультацию для уточнения диагноза. При повторном обследовании, в гнойном отделяемом с очагов поражения грибы не обнаружены. Посев гнояного отделяемого с очагов поражения роста культуры грибов не дал. В бактериологическом посеве с очагов поражения выделена культура *E. Coli* 4+ (чувствительная к доксициклину, цефазолину, цефтриаксону, амикацину, левомицетину, цефепиму, нитрофурантоину, цефатокситину, имипенему, устойчивая к ампициллину). Данные гистологического исследования: определяются мощные инфильтраты, состоящие из макрофагов, в цитоплазме которых определяются базофильные включения, также из

лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов. При окраске по Романовскому-Гимзе в небольшом количестве определяются мелкие образования с синими контурами цитоплазмы и красным ядрышком, которые можно интерпретировать, как лейшмании [1].

Был направлен на кафедру медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования, где диагноз кожный лейшманиоз был подтвержден. В соскобе, взятом из краевого инфильтрата язвы, были обнаружены лейшмании – *Leishmania tropica*. Был госпитализирован в 22 инфекционную больницу г. Харькова. При объективном обследовании: общее состояние больно-

го средней тяжести. Кожный покров обычной окраски, на коже в области левого плеча имеется образование округлой формы с плотным валиком вокруг. В центре образования плотная корка. На тыльной стороне левой стопы аналогичное образование, размером 5–6 см в диаметре с гнойным налетом на дне. Вокруг элемента плотный краевой инфильтрат. Отделяемое из язвы серозно-гнояного характера (фото 1–2). Видимые слизистые обычной окраски, чистые. Язык влажный, обложен беловатым налетом. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, край печени безболезненный. Со стороны других органов



Рисунок 1. Язва на коже левой верхней конечности и левой стопы



Рисунок 2. Дерматоскопия очага на коже левой верхней конечности

и систем – без видимой патологии. Клинический анализ крови на момент поступления в стационар: Hb 135 г/л, Эр. $4,36 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,9%, тромб. 205×10^9 /л, лейкоц. $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 2 мм/ч, Э. – 2%, П. – 1%, С. – 36%, Л. – 59%, М. – 2%. Биохимический анамнез крови: тимоловая проба – 3,5 ед.; АлТ – 3,5 ммоль/ч.л; общий билирубин – 15 мкмоль/л; прямой – 5 мкмоль/л.

После проведенной специфической и патогенетической терапии наблюдалась грануляция язв, уменьшение размеров в диаметре. В области плеча в центре язвы плотная корка. На тыльной стороне левой стопы язва сухая, значительно сужен краевой инфильтрат.

Случай 2. Больной Н., 54 лет, житель Вьетнама, обратился с жалобами на дефект кожи в области левого предплечья, в течение 1 года, сопровождающийся умеренной болезненностью, зудом. Год назад, когда появился первый очаг, больной обратился к хирургу по месту жительства, было проведено вскрытие очага и назначена антибактериальная терапия, с временным улучшением. Очаг медленно увеличился в размерах и представлял собой инфильтрат с серозно-гнойным отделяемым, ссыхающимися корками (фото 3–4). Обратился к дерматологу. Был поставлен диагноз: Язвенная пиодермия. Данные лабораторного обследования: клинический анализ крови при обращении: гемоглобин 136 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,9, лейкоциты $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/час, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 52%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 38%, базофилы – 0%, моноциты – 5%; МРП – отрицательная; Клинический анализ мочи: количество – 55 мл, цвет – св. желтый, прозрачная, плотность – 1,010, реакция – 6,0; белок – не обнаружен, глюкоза – не обнаружена, уробилиноген – 13,4 мкмоль/л, лейкоциты 1–4 экз. в поле зрения, эпителий переходный 1–2 экз. в поле зрения, слизи умеренное количество. Биохимический анализ крови: билирубин общий – 10,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,8 мкмоль/л, билирубин не прямой – 2,5 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 62 ЕД/л, 76 ЕД/л, АлАт – 29 ЕД/л, АсАТ – 32 ЕД/л, гаммаглутаминтрансфераза – 76 ЕД/л. В соскобе с очага: патогенные грибы не обнаружены. Был направлен на консультацию на кафедру дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа ХМАПО для уточне-



Рисунок 3. Язва на коже левого предплечья



Рисунок 4. Дерматоскопия очага на коже левого предплечья

ния диагноза. При повторном обследовании: в гнойном отделяемом с очагов поражения грибы не обнаружены. Посев гнояного отделяемого с очагов поражения роста культуры грибов не дал. В бактериологическом посеве из очага поражения выделена культура *Staphylococcus aureus*. Данные гистологического исследования: определяются акантоз, в дерме – густой инфильтрат из крупных макрофагов и лимфоидных элементов, плазмочитов. Как в цитоплазме макрофагов, так и внеклеточно определяются мелкие базофильные тельца. Морфологические изменения биоптата могут соответствовать диагнозу: лейшманиоз. Был направлен

на кафедру медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования, где был подтвержден диагноз: кожный лейшманиоз.

Диагноз кожного лейшманиоза в эндемичных районах не представляет трудности. В районах свободных от лейшманиоза существует проблема для установления диагноза, и только тщательно собранный эпидемиологический анамнез вместе с клинико-лабораторными данными дает возможность заподозрить лейшманиоз и поставить правильный диагноз. ■

Список литературы находится в редакции

Случай сочетания вульгарной пузырчатки и гигантского акантолитического себорейного кератоза



Молочков В.А.¹, Давиденко Е.Б.¹, Зенкевич Е.В.¹, Карзанов О.В.¹, Куприянова А.Г.², Зайденов В.А.², Бобров М.А.³, Черныш Е.С.¹

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

²Лаборатория иммуногистохимии ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова

³Патолого-анатомическое отделение ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Истинная пузырчатка относится к группе аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, где основная роль отводится циркулирующим аутоантителам, направленным против антигенов десмосомального аппарата эпидермиса. Аутоантитела относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG), они обладают высокой тканевой специфичностью и не реагируют ни с какими антигенами других органов кроме многослойного плоского эпителия и телец Гассалья тимуса человека [1]. Основным механизмом развития аутоиммунной пузырчатки независимо от клинических форм ее проявлений является потеря связи между кератиноцитами (акантолиз) с последующим образованием внутриэпителиальных пузырей.

Диагностика истинной пузырчатки основывается на типичной клинической картине (пузыри с вялой покрывкой, эрозии, положительный симптом Никольского), обнаружении акантолитических клеток со дна эрозий, данных гистологического исследования (наличие внутриэпидермальных щелей и пузырей). Одним из основных методов диагностики истинной пузырчатки является исследование кожи больных методом прямой иммунофлюоресценции, при котором выявляют антитела IgG, которые связываются с антигенами десмосом эпидермиса [2].

При различных формах истинной пузырчатки отмечают фиксацию IgG в разных слоях эпидермиса. Так, при вульгарной и вегетирующей пузырчатке фиксированный иммуноглобулин

локализуется в межклеточных пространствах преимущественно базального и шиповатого слоев, при листовидной и себорейной – в межклеточной субстанции шиповатого и преимущественно зернистого слоев эпидермиса, а при паранеопластической – в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса [1]. Фиксированные антитела и внутриэпидермальные щели обнаруживают как в очаге поражения, так и в клинически интактной коже [3]. Этот факт говорит о предрасположенности всей кожи к акантолизу и образованию пузырей.

Аутоиммунная пузырчатка может протекать как отдельное заболевание, а также ассоциироваться с различными кожными заболеваниями. В литературе описаны случаи ассоциации аутоиммунной

пузырчатки с такими заболеваниями, как вульгарный псориаз [4], каплевидный псориаз [5], системная красная волчанка [6, 7], синдром Лайелла [8], дерматомиозит [9], пиогенная гранулема [10], витилиго [11], подрывающий фолликулит [12].

Мы наблюдали случай ассоциации вульгарной пузырчатки и гигантского акантолитического папилломатозного себорейного кератоза кожи волосистой части головы.

Описание клинического наблюдения

Больной Т., 59 лет, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 26.12.11 с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей,

туловища, сопровождающиеся интенсивным зудом, на гиперкератотические образования на коже волосистой части головы, лица.

Из анамнеза. В 1980 г. после травмы на коже волосистой части головы больной отметил появление коричневатой выступающей над поверхностью здоровой кожи папулы диаметром 0,7 см, субъективно образование не беспокоило. Постепенно папула увеличивалась в размере, трансформировалась в бляшку с неровной бугристой поверхностью, появлялись новые подобные высыпания, в связи с чем в 2006 г. в Московском областном онкологическом диспансере онкологом поставлен диагноз плоскоклеточной папилломы. Аналогичные высыпания имеются у сестры пациента, которые появились также после травмы. В конце ноября 2011 г., после длительной инсоляции летом 2011 г., на тыле кистей возникли красные, зудящие пятна, через некоторое время на коже поясницы и ягодич появились пузыри с прозрачным содержимым, диаметром от 1 до 3 см. По месту жительства поставлен диагноз аллергического дерматита, вторичной пиодермии. В стационаре по месту жительства получал десенсибилизирующую терапию, антибиотикотерапию, сорбенты, в течение 16 дней 6 таблеток (30 мг) преднизолона с полной отменой гормонов, местно суспензию циндол. На этом фоне отмечался полный регресс буллезных и эрозивных высыпаний. Но через 2 дня после выписки из стационара вновь стали появляться буллезные элементы на коже верхних и нижних конечностей, туловища, сопровождающиеся зудом. Дерматолог по месту жительства поставил диагноз герпетического дерматита Дюринга. На догоспитальном этапе взят анализ на акантолитические клетки: не обнаружены. Пациент госпитализирован в кожную клинику МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и лечения.

Сопутствующие заболевания: в анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка.



Рисунок 1. Больной Т. Вульгарная пузырчатка в сочетании с гигантским себорейным кератозом

а – на коже спины единичные мелкие пузыри округлой формы, с напряженной покрывкой, серозным содержимым; множественные рассеянные эрозии, расположенные на гиперемизированном фоне, ярко-розового цвета, с нечеткими границами, некоторые эрозии склонны к слиянию;

б – на коже волосистой части головы с переходом на кожу лба крупные массивные гиперкератотические бляшки серо-коричневого цвета с четкими границами, неправильных форм, бляшки покрыты массивными серо-коричневыми корками, между крипами эпителия – роговые массы.

При осмотре: процесс распространенный, симметричный, полиморфный; локализован на коже верхних и нижних конечностей, туловища, волосистой части головы; на коже конечностей туловища в области живота, спины, груди процесс представлен эритематозными пятнами, на фоне некоторых пятен расположены пузыри с вялой покрывкой, прозрачным содержимым, местами склонные к группировке, на месте вскрывшихся пузырей – эрозии с ярко-розовым дном, нечеткими границами, диаметром от 3 до 4 см, по периферии некоторые эрозии окружены обрывками вскрывшихся пузырей, часть эрозий покрыты серозно-геморрагическими корками (рис. 1, *а*). Непрямой симптом Никольского положительный. На коже волосистой части головы – множественные склонные к слиянию, покрытые серыми роговыми чешуйками бляшки округлой формы, диаметром 5 см, серо-коричневого цвета, с четкими границами, бородавчатой поверхностью, выступающие над поверхностью видимо здоровой кожи, чешуйки легко удалялись без кровотечения (рис. 1, *б*).

При клинико-лабораторном обследовании: СОЭ 14 мм/ч, γ -глутамилтрансфераза 100 ЕД/л, общий простатспецифический антиген 0,57, однократно выявлен билирубин в моче (8,6 ммоль/л), уробилиноиды (33 ммоль/л).

При гистологическом исследовании кожи с эрозивного очага выявили: в эпидермисе в верхних отделах шиповатого слоя щелевидные полости, заполненные акантолитическими клетками (рис. 2, *а*). Гистологические изменения соответствуют диагнозу истинной пузырчатки.

При гистологическом исследовании бляшек с кожи головы отметили ортогиперкератоз, папилломатоз, псевдокисты, заполненные роговыми массами. В верхних отделах шиповатого слоя очаги акантолиза, внутриэпидермальные щели. Гистологическая картина соответствует акантолитическому папилломатозному себорейному кератозу (рис. 2, *б*).

При иммуноморфологическом исследовании клинически интактной кожи обнаружили фиксацию IgG в межклеточной склеивающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса (рис. 3).

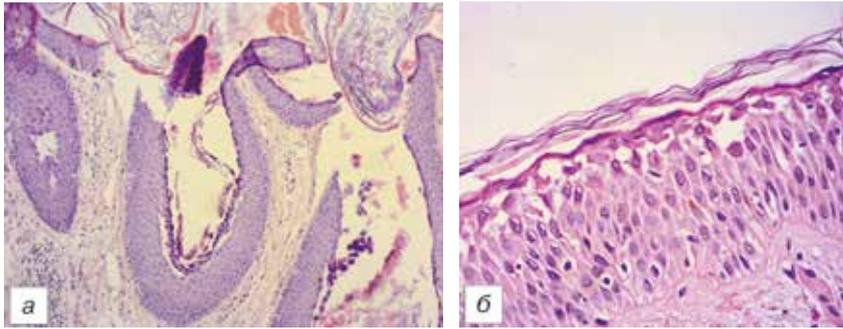


Рисунок 2. Тот же больной. Гистологические препараты с очагов поражения. Окраска гематоксилином и эозином
 а – препарат с очага кожи волосистой части головы; в препарате акантоз, ортогиперкератоз, папилломатоз; роговой слой инвагинирует в эпидермис, в результате чего образуются кистозные полости, заполненные роговыми массами – псевдороговые кисты. В верхних отделах шиповатого слоя, в зернистом слое акантолиз с образованием щелей, в полости псевдокисты видны акантолитические клетки. Ув. 100.
 б – препарат с кожи туловища; в эпидермисе в верхних отделах шиповатого слоя акантолиз с образованием множественных мелких щелей; в верхних отделах дермы – периваскулярные лимфоцитарные с примесью эозинофилов инфильтраты. Ув. 400.

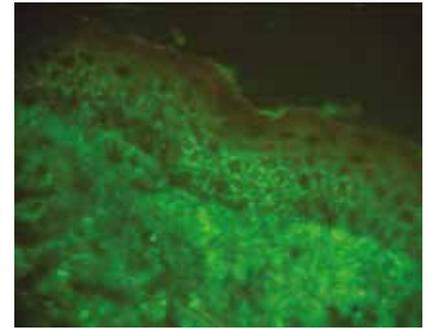


Рисунок 3. Тот же больной. Криостатный срез клинически непо-
 раженной кожи. Обработка среза меченой сывороткой против IgG человека. Прямой метод иммунофлюоресценции. Акантолиз в базальном слое эпидермиса с образованием внутриэпидермальных щелей. Фиксация IgG в межклеточной субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса. Ув. 400.

На основании анамнеза, клинической картины, патоморфологического и иммуноморфологического исследований пациенту был поставлен диагноз вульгарной пузырчатки, гигантского акантолитического себорейного кератоза.

На фоне стандартной терапии кортикостероидами в дозе эквивалентной 100 мг преднизолона и экстракорпорального фотофереза №4 наблюдали полную эпителизацию эрозий на коже с разрешением в гиперпигментированные пятна, на коже головы бляшки несколько уплостились.

В дальнейшем пациент снижал дозу кортикостероидов до поддерживающей.

Обсуждение

Нам не удалось обнаружить сообщений о случаях сочетания истинной пузырчатки и гигантского акантолитического себорейного кератоза.

Данные гистологического исследования с очага поражения на коже туловища, иммуноморфологического исследований клинически интактной кожи, клиническая картина заболевания позволяют с точностью поставить пациенту диагноз вульгарной пузырчатки. Однако у описываемого нами больного помимо типичных для вульгарной пузырчатки

высыпаний на коже туловища и конечностей имеются гиперкератотические высыпания на коже волосистой части головы, при гистологическом исследовании которых были обнаружены признаки акантолиза, а также наличие типичных для себорейного кератоза признаков акантоза, папилломатоза, гиперкератоза и инвагинационных роговых кист. Обнаружение акантолиза в исследуемом гистологическом препарате, а также описанный ранее I. Danouliou и соавт. [13] случай атипичной локализации очагов вегетирующей пузырчатки на коже волосистой части головы заставляют нас проводить дифференциальный диагноз между вульгарной пузырчаткой, протекающей совместно с акантолитическим себорейным кератозом, и вегетирующей пузырчаткой. Полученные результаты исследования кожи методом прямой иммунофлюоресценции не могут помочь определить форму аутоиммунной пузырчатки, так как фиксация антител IgG в межклеточной субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса встречается как при вульгарной, так и при вегетирующей формах пузырчатки. Но локализация гиперкератотических очагов на себорейной зоне, длительное (более 30 лет) развитие высыпаний,

семейный анамнез, отсутствие типичных для вегетирующей пузырчатки эрозивных вегетаций в естественных складках и на слизистых оболочках полости рта, полная эпителизация эрозий на коже туловища и конечностей при проведении глюкокортикоидной терапии и лишь частичное уплощение гиперкератотических бляшек на коже волосистой части головы на фоне ежедневной обработки очагов 5% салициловой мазью, а также гистологическая картина акантолитического себорейного кератоза все же позволяют исключить вегетирующую пузырчатку и поставить диагноз гигантского акантолитического себорейного кератоза.

Перед нами встает вопрос, является ли акантолиз в препарате с кожи головы проявлением вульгарной пузырчатки или все же это своеобразное проявление себорейного кератоза?

По данным мировой литературы, в редких случаях в очаге себорейного кератоза помимо типичных для этой патологии акантолитических тяжей, папилломатозных разрастаний и пролиферации клеток эпидермиса могут обнаруживаться признаки акантолиза [14-16]. Чаще всего их выявляют при так называемом раздражен-

ном себорейном кератозе [14, 15], который гистологически характеризуется более выраженной лимфоцитарной инфильтрацией в поверхностном слое дермы и внутри новообразования, а также более явной плоскоклеточной дифференцировкой [17]. Так, М. Chen и соавт. [14] при исследовании 524 препаратов себорейного кератоза в 29 (5,5%) гистологически обнаружили

акантолиз, который не был связан с такими сопутствующими заболеваниями, как истинная пузырчатка, болезнь Дарье, актинический кератоз или акантолитический плоскоклеточный рак кожи. Очаги акантолиза преимущественно располагались около сквамозных клеток с дискератозом и спонгиозом. Клинически было отмечено, что такие акантолитические кера-

тозы чаще (65,5%) располагаются на коже лица и волосистой части головы. Предполагается, что дискератоз, дегенеративные изменения кератиноцитов совместно со спонгиозом могут вызывать развитие акантолиза [14].

Эти данные еще раз подтверждают поставленный диагноз вульгарной пузырчатки и акантолитического себорейного кератоза. ■

Список литературы

1. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов: Пособие для врачей. М.: Академия Естествознания; 2010.
2. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-ин-форм; 2008: 409—11.
3. Махнева Н.В. Клинические и патогенетические аспекты иммуноморфологических исследований материала больных пузырчаткой и другими буллезными дерматозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
4. Kwon H.H., Kwon I.H., Chung J.H., Youn J.I. Pemphigus Foliaceus Associated with Psoriasis during the Course of Narrowband UVB Therapy: A Simple Coincidence? *Ann. Dermatol.* 2011; 23(Suppl. 3): S281—4.
5. Rallis E., Stavropoulos P., Christofidou E., Rigopoulos D, Koumantaki-Mathioudaki E. Pemphigus vulgaris with plaque-type psoriasis successfully treated with cyclosporine monotherapy. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011; 12(4): 283—4. doi: 10.2165/11586680-000000000-00000.
6. Calebotta A., Cirocco A., Giansante E., Reyes O. Systemic lupus erythematosus and pemphigus vulgaris: association or coincidence. *Lupus.* 2004; 13(12): 951—3.
7. Hidalgo-Tenorio C., Sabio-Sanchez J.M., Tercedor-Sanchez J., Leon-Rulz L, Perez-Alvarez F, Jimenez-Alonso J. Pemphigus vulgaris and systemic lupus erythematosus in a 46-y-old man. *Lupus.* 2001; 10(1): 824—6.
8. Wolkenstein P., Chosidow O., Leonard F., Fraitag S., Pelissier S., Roujeau J.C., et al. Association of pemphigus and Lyell's syndrome. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1990; 117(11): 904—5.
9. Black M., Marshman G. Dermatomyositis and pemphigus vulgaris: association or coincidence? *Australas J. Dermatol.* 2011; 52(2): e11—4. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00646.x.
10. Dudelzak J., Leshner J.L. Jr., Abdelsayed R.A. Pyogenic granuloma and pemphigus vulgaris: An unusual association. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(2, Suppl): S52—53.
11. Yalfin B., Tamer E., Toy G.G., Oztas P, Alli N. Development of pemphigus vulgaris in a patient with vitiligo and Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28(6): 558—60.
12. Jappe U., Schroder K., Zillikens D., Petzoldt D. Tufted hair folliculitis associated with pemphigus vulgaris. *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003; 17(2): 223—6.
13. Danopoulou I., Stavropoulos P., Stratigos A., Chatziolou E, Chiou A, Georgala S, Katsambas A. Pemphigus vegetans confined to the scalp. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45(8): 1008—9.
14. Chen M., Shinmori H., Takemiya M., Miki Y. Acantholytic variant of seborrheic keratosis. *J. Cutan. Pathol.* 1990; 17(1): 27—31.
15. Tagami H., Yamada M. Seborrheic keratosis: an acantholytic variant. *J. Cutan. Pathol.* 1978; 5(3): 145—9.
16. Uchiyama N., Shindo Y. An acantholytic variant of seborrheic keratosis. *J. Dermatol.* 1986; 13(3): 222—5.
17. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех; 2005: 230—4.

Впервые опубликовано в журнале «Российский журнал кожных и венерических болезней», 5/2012, с. 29-32

Случай из практики. Синдром Вискотта–Олдрича (клиническое наблюдение)



Горнаков И.С.¹, Козлова О.Б.², Чемоданов В.В.¹, Краснова Е.Е.¹

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Иваново

² ОБУЗ «Детская городская клиническая больница №1», г. Иваново

Особенностью данного наблюдения, помимо чрезвычайной редкости данного заболевания, является отсутствие выраженных клинических проявлений дерматита, хорошая терапевтическая эффективность плановой внутривенной иммунотерапии, отсутствие типичной эозинофилии в крови, а также отсутствие повышенного уровня IgG и IgA на фоне сниженного IgM, присоединение иммунного механизма тромбоцитопении на фоне многократных инфузий иммуностропных препаратов.

Синдром Вискотта–Олдрича, характеризующийся комбинированной недостаточностью гуморального и клеточного иммунитета, наследуется по рецессивному сцепленному с X-хромосомой типу и проявляется триадой признаков: рецидивирующими и хроническими микробно-воспалительными заболеваниями, геморрагическим синдромом и экземой.

Данный клинический синдром впервые был описан в 1937 г., когда А. Вискотт сообщил о семье, в которой трое мальчиков имели тромбоцитопению в сочетании с тяжелой экземой и повторными инфекциями, в то время как четыре их сестры были здоровыми. Через 17 лет, в 1954 г., Р. Олдрич показал, что этот синдром наследуется как X-сцепленный рецессивный признак. В 50-х и 60-х гг. XX в. были выявлены признаки иммунной недостаточности, и синдром Вискотта–Олдрича вошел в список первичных иммунодефицитов.

Частота встречаемости синдрома Вискотта–Олдрича составляет 4:1 000 000. Болеют почти исключительно мальчики. Молекуляр-

ный дефект, описанный в 1994 г. Derry, Ochs, Francke (США), заключается в отсутствии белка WASP (Wiscott-Aldrich syndrome protein), кодируемого геном WASP, который локализован на коротком плече X-хромосомы. Функции WASP до конца не изучены, но выявлено, что он играет критическую роль в полимеризации актина и формировании цитоскелета. Также в формировании цитоскелета (микровилли, филоподии, ламеллоподии) участвует белок моэзин, концентрация которого существенно снижается в тромбоцитах при синдроме Вискотта–Олдрича [4].

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, иногда в периоде новорожденности. Классическая форма синдрома Вискотта–Олдрича представляет собой характерный комплекс нарушений: повышенная кровоточивость, связанная со значительным снижением числа тромбоцитов; рецидивирующие и хронические бактериальные, вирусные и грибковые инфекции; кожная экзема. Помимо классической выделена более легкая форма болезни под названием X-сцепленной тромбоцитопении.

Тромбоцитопения и уменьшение размера тромбоцитов (большинство пластинок менее 1,5 мкм в диаметре при норме 2,3 мкм) при данной патологии является постоянным симптомом. Тромбоцитопения обусловлена несколькими причинами: повышенным разрушением клеток, аномальным метаболизмом, неэффективным тромбоцитопоезом. Число тромбоцитов чаще колеблется от $30 \times 10^9/\text{л}$ до $140 \times 10^9/\text{л}$, но периодически снижается до $(10-30) \times 10^9/\text{л}$ [1]. В пунктате костного мозга определяют отсутствие мегакариоцитов или наличие их дегенеративных форм. Из-за постоянных кровотечений у больного может также развиться хроническая постгеморрагическая анемия. В большинстве случаев одним из симптомов является зудящая кожная сыпь. Геморрагический синдром усиливается на фоне инфекций.

Тяжесть иммунного дефекта при синдроме Вискотта–Олдрича вариабельна. В большинстве случаев поражается и клеточный, и гуморальный иммунитет, к 6–8 годам развивается лимфоцитопения за счет дефицита Т-клеток. Уровень сывороточно-

го IgG не изменен, IgM – умеренно снижен, а концентрации IgA и IgE – повышены [2]. Следствием иммунодефицита являются упорные, часто повторяющиеся бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Кожа может быть инфицирована разными бактериями в результате интенсивного расчесывания зон, пораженных экземой. У таких детей существенно повышен риск возникновения злокачественных заболеваний, прежде всего лимфом и лейкозов, и с возрастом этот риск возрастает. В ряде случаев развиваются такие аутоиммунные нарушения, как васкулит, гломерулонефрит и др. Может возникнуть и иммунная тромбоцитопения, значительно увеличивающая риск развития и тяжесть кровотечений [2, 3].

На первом году жизни экзема может напоминать себорейный дерматит, тяжелый пеленочный дерматит или быть генерализованной, поражая кожу всего тела или только конечностей. У мальчиков более старшего возраста экзема может ограничиваться складками кожи в локтевом сгибе, локализоваться вокруг кистей рук или шеи, а также под коленными суставами, в иных случаях она может поражать значительную часть поверхности кожи. У некоторых пациентов экзема отсутствует или имеет легкую форму. Характерными признаками болезни являются рецидивирующий неспецифический артрит, бронхиальная астма, нефрит и воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся кровотечениями.

Единственный метод лечения, который может полностью восстановить иммунологический и гематологический дефекты, – пересадка аллогенного костного мозга, а ее успех достигает 90% при использовании трансплантата от гистосовместимого донора. До применения трансплантации костного мозга большинство пациентов погибали в раннем возрасте (в среднем в 6,5 года). Паллиативное лечение включает в себя заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином и профилактическое назначение антимикробных и противовирусных

препаратов. Выраженность геморрагического синдрома уменьшается после спленэктомии, когда у больных увеличивается не только количество тромбоцитов, но и их размер. Спленэктомию желательнее проводить в ранние сроки.

При остром течении инфекций проводится терапия антибиотиками широкого спектра действия, как правило в виде комбинации цефалоспоринов (100 мг/кг/сут.) с аминогликозидами (в максимальной возрастной дозе) внутривенно. Вне обострения инфекций больные нуждаются в постоянном приеме триметоприма/сульфаметоксазола (в дозе 5 мг/кг/сут.) для профилактики пневмоцистной пневмонии, противогрибковых (флуконазол) и противовирусных (ацикловир) препаратов.

Обязательным компонентом лечения является регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (0,4 г/кг на введение), которое проводится в связи с нарушенной продукцией специфических антител, несмотря на нормальную концентрацию сывороточных иммуноглобулинов.

Приводим собственное наблюдение мальчика У. с синдромом Вискотта-Олдрича, рожденного 11.12.2008. Из анамнеза жизни выяснено, что он рожден от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза, угрозы прерывания беременности и анемии. Рожден в первых срочных родах с массой 3660 г, длиной 53 см. Приложен к груди в первые сутки. На грудном вскармливании находился один месяц. Вакцинация БЦЖ и против гепатита В выполнена в роддоме. В дальнейшем профилактические прививки не проводились.

Основные отклонения в генеалогическом анамнезе ребенка отмечены по материнской линии. В частности, у прабабушки были дети, которые страдали кровоточивостью (синяки, носовые кровотечения), у бабушки – 2 мальчика из двойни умерли в младенческом возрасте: один – на первом месяце жизни при неизвестной причине, второй – на первом году жизни от пневмонии.

Установлено, что у двоюродного брата (сибса) имеют место частые простудные заболевания.

С двухмесячного возраста у ребенка на фоне искусственного вскармливания дебютировал атопический дерматит в сочетании с кожными геморрагическими высыпаниями. В возрасте 5 месяцев находился на лечении в ОДКБ г. Иванова. При поступлении в клинику отмечены выраженные геморрагии на коже головы, туловища, конечностей, сочетавшиеся с проявлениями атопического дерматита. В гемограмме обращала на себя внимание тромбоцитопения – до $31 \times 10^9/\text{л}$. Эти изменения были расценены как острая форма идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Сопутствующими заболеваниями являлись атопический дерматит и перинатальное поражение ЦНС, манифестировавшее как синдром двигательных нарушений.

Проведенная дважды заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 2,5 г не привела к ожидаемому нарастанию количества тромбоцитов. На фоне курса лечения преднизолоном из расчета 2 мг/кг массы тела внутрь прослежено кратковременное повышение содержания тромбоцитов до $93 \times 10^9/\text{л}$, которое после отмены препарата снизилось до $8 \times 10^9/\text{л}$ с нарастанием выраженности кожного геморрагического синдрома.

Упорно сохраняющийся геморрагический синдром, наличие атопического дерматита и тромбоцитопении позволили предположить у ребенка синдром Вискотта-Олдрича. Для верификации диагноза и лечения мальчик был направлен в отделение иммунологии РДКБ г. Москвы.

При определении экспрессии WAS-протеина в клетках периферической крови отмечено резкое ее снижение на лимфоцитах пациента по сравнению с лимфоцитами донора (2,5% против 87%), что было одним из аргументов в пользу предположения о синдроме Вискотта-Олдрича. Изменения в иммунограмме больного характеризовались умеренным снижением уровня IgM

до 30,5 мг% (норма 43–239 мг%), при нормальных показателях IgA, составивших 20 мг% (норма 14–108 мг%) и IgG – 496 мг% (норма 500–1200 мг%).

Проведенные исследования и наблюдение в динамике позволили диагностировать синдром Вискотта-Олдрича, по поводу которого назначена регулярная заместительная терапия иммуноглобулином для внутривенного введения в дозе 0,4 г/кг массы тела один раз в 3–4 недели. На протяжении 4 лет ребенок систематически получал это лечение.

С учетом того, что радикальным методом лечения данного заболевания является трансплантация костного мозга, проведено HLA-типирование для дальнейшего поиска донорской пуповинной крови. Однако идентичной по HLA пуповинной донорской крови не найдено, а от дальнейшего поиска возможных доноров родители отказались.

В межгоспитальном периоде мальчик получал противомикробную терапию бисептолом, микомаксом, заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Его рост и развитие соответствовали возрасту, болел нечасто вирусными заболеваниями, протекавшими достаточно легко в виде назофарингита.

При повторной госпитализации и углубленном обследовании в РДКБ было установлен пятикратный рост уровня антител к тромбоцитам на фоне выраженной тромбоцитопении, что позволило диагностировать аутоиммунный ее характер. В связи с этим была рекомендована спленэктомия, однако от данного оперативного вмешательства родители также отказались. В план лечения ребенка добавлен преднизолон и азатиоприн.

Из последних заболеваний, перенесенных ребенком, следует назвать

нетяжелую внебольничную правостороннюю нижнедолевую пневмонию, которая характеризовалась медленным регрессом основных симптомов.

Мальчик осмотрен 24.10.2013 в детской клинике во время внутривенного введения иммуноглобулина. Его возраст на момент осмотра составлял 4 года 10 месяцев, вес – 19 кг, рост – 110 см. Физическое развитие расценено как среднее, гармоничное. Гиперактивен, двигательно расторможен.

Самочувствие удовлетворительное. Кожные покровы бледные, сухие. На коже туловища, конечностей (голен, предплечья, поясницы) определяются отдельные экхимозы, в области ягодичной складки – петехиальные элементы. Периферические лимфатические узлы единичные, не увеличены, безболезненные. Суставы не изменены, движения в конечностях в полном объеме, выявлена плоско-вальгусная стопа. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Имеется правосторонняя паховая грыжа. Физиологические отправления не нарушены.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение печени без нарушения ее эхогенности, поджелудочная железа также умеренно увеличена с однородной паренхимой, желчный пузырь S-образной формы с чистым просветом. Брыжеечные лимфатические узлы множественные размером до 5×9 мм. Почки имеют обычное расположение, умеренно увеличены, чашечно-лоханочные комплексы не изменены.

На ЭКГ отмечены изменения метаболического характера. Какой-

либо четкой зависимости между количеством тромбоцитов и наличием интеркуррентных заболеваний не выявлено. Количество тромбоцитов никогда не достигало величины $140 \times 10^9/\text{л}$. В периферической крови содержание гемоглобина было в пределах нормы, лейкоцитарная формула соответствовала возрастным значениям.

В настоящее время наряду с внутривенным иммуноглобулином получает бисептол, микомакс, ацикловир (постоянно), длительно – азатиоприн, преднизолон. Уровень тромбоцитов в крови на фоне лечения остается достаточно низким, сохраняется кожный геморрагический синдром, выраженность которого зависит, помимо прочего, от подвижности ребенка. При обследовании в клинике выявлен эрозивный гастродуоденит, сопровождавшийся кровотечением, расцененный как осложнение гормональной терапии.

Особенностью данного наблюдения, помимо чрезвычайной редкости данного заболевания, является отсутствие выраженных клинических проявлений дерматита, хорошая терапевтическая эффективность плановой внутривенной иммунотерапии, отсутствие типичной эозинофилии в крови, а также отсутствие повышенного уровня IgG и IgA на фоне сниженного IgM, присоединение иммунного механизма тромбоцитопении на фоне многократных инфузий иммунотропных препаратов. Отдаленный прогноз у данного больного сомнительный, поскольку возможности консервативной терапии могут быть исчерпаны в связи с неизбежным формированием толерантности и появлением побочных эффектов лечения (аллергические реакции, синдром отмены). ■

Список литературы

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 656 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Синдром Вискотта-Олдрича: особенности клинических проявлений и консервативной терапии / И.В. Кондратенко и др. // Педиатрия. 2001. №4. С. 29–34.
3. Синдром Вискотта-Олдрича / Ф.Г. Сибгатуллина и др. // Педиатрия. 1998. №2. С. 103–106.
4. Снижение концентрации белка цитоскелета моззина в тромбоцитах больных с синдромом Вискотта-Олдрича / А.Ю. Щербина и др. // Гематология и трансфузиология. 1999. №4. С. 17–22.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник Ивановской медицинской академии», Том 20, №1, 2015, стр. 45–48.

Люди с меньшим количеством родинок страдают более агрессивной формой рака кожи

У людей, на теле которых больше 50 родинок (фактор множественности невусов), повышен риск развития меланомы. Однако тем, у кого родинок меньше, стоит проверяться даже более тщательно: согласно новому исследованию, у них форма меланомы может быть более агрессивной.

Исследование было представлено на летнем съезде Американской академии дерматологии в Нью-Йорке в докладе Кэролайн Ким (Caroline C. Kim) из медицинской школы Гарварда (Harvard Medical School).

По ее словам, люди с большим количеством невусов (родинок) обычно знают о повышенном риске меланомы и чаще посещают дерматолога для обследований. В своей практике доктор Ким столкнулась с тем, что среди ее пациентов с поздними стадиями меланомы болезнь была агрессивнее у людей с меньшим количеством родинок.

Родинки (невусы) представляют собой доброкачественные опухоли на коже и имеются практически у каждого взрослого. Давно известно, что они разрастаются и могут вызывать рак кожи – меланому – из-за мутации в гене BRAF. Но до сих пор не было понятно, почему в какой-то момент родинки перестают расти. Исследователи из Университета Пенсильвании выделили главный генетический фактор, предотвращающий их дальнейший рост и перерождение.

Для оценки различий в течение меланомы у этих двух групп пациентов, доктор Ким и ее коллеги проанализировали данные историй болезни 281 пациента центра Beth Israel за 2013-2014 годы. У 89 пациентов было свыше 50 родинок, у остальных 192 – меньше



50. Как и предполагала Ким, у второй группы опухоль была плотнее и прогрессировала быстрее. Более тонкие и менее агрессивные злокачественные кожные образования наблюдались у людей, сочетающих фактор множественности невусов и их атипичность (диспластические невусы, еще один фактор риска). Кроме того, люди с 50 и больше родинками обычно получали диагноз в более молодом возрасте.

Ким признает, что для подтверждения ее наблюдений нужны более широкие популяционные исследования. Сами результаты она объясняет, с одной стороны, тем, что людей с множественностью невусов обычно предупреждают и призывают к частым обследованиям врачи (что позволяет раньше поставить диагноз и не дать опухоли развиваться). С другой стороны – пациенты с разным количеством невусов имеют и физиологические различия, которые, возможно, играют роль предрасположенности к тому или иному течению болезни.

Источник:

Fewer moles may mean more aggressive melanoma. According to new research, those with fewer moles may be diagnosed with more aggressive melanoma than those with many moles. Science Daily

Апробированы индивидуальные вакцины против рака кожи

В Школе Медицины Вашингтонского университета в Сент-Луисе (Washington University School of Medicine) были проведены первые клинические испытания персонализированных вакцин против меланомы. Сделанные с учетом индивидуальных мутаций пациентов вакцины вызвали сильный ответ иммунной системы.

Иммунотерапия рака основана на том, что лечение стимулирует иммунную систему к опознанию и уничтожению опухолевых клеток. В новом исследовании было проведено секвенирование геномов здоровых тканей и злокачественных новообразований пациентов для выявления неоантигенов – белков, которые мутировали в опухоли. Затем, используя компьютерные программы и лабораторные тесты, исследователи выявили, какие неоантигены скорее будут эффективны в вакцине.

В исследовании принимают участие шесть больных с меланомой последней стадии, хирургически у них удалена первичная опухоль, но рак уже распространился в лимфоузлы. В опубликованной работе представлены данные иммунного ответа у трех пациентов: персонализированная вакцина оказалась для них эффективной и вызвала увеличение количества и разнообразия Т-клеток. Побочных эффектов не наблюдалось.

Как говорят сами исследователи, пока рано говорить о работе вакцины в долгосрочной перспективе. Однако, при успехе, возможно, станет возможным уничтожение рака кожи и предупреждение его рецидивов.

Источник: Personalized melanoma vaccines marshal powerful immune response

Personalized melanoma vaccines can be used to marshal a powerful immune response against unique mutations in patients' tumors, according to early data in a first-in-people clinical trial at Washington University School of Medicine in St. Louis.//Medical Xpress

Инфракрасное излучение солнца оказалось не менее опасным, чем УФ-лучи

Современные солнцезащитные средства призваны блокировать УФ-излучение (лучи спектра UVA и UVB), вызывающее ожоги кожи. Но средства не блокируют инфракрасное излучение (ИК), передает The Daily Mail. Данные лучи повышают температуру кожи. На них приходится до 50% солнечной энергии.

И инфракрасные лучи типа А способны проникать в глубокие слои кожи, кстати, глубже, чем УФ-излучение. Недавно проведенные исследования животных говорят о том, что инфракрасные лучи А могут быть связаны с раком кожи, если они объединяются с UVB-лучами. Еще инфракрасные лучи А приводят к старению кожи, меняя работу механизмов, поддерживающих клетки кожи в здоровом состоянии. Нарушается выработка коллагена, что провоцирует появление морщин.



По данным ученых Кильского университета, сочетание UVB и ИК-А спектров приводило к развитию быстро растущих опухолей кожи за счет вмешательства в работу энзимов, поддерживающих процесс обновления кожи. Между тем, само по себе тепло вызывает довольно серьезные изменения в коже, включая расширение сосудов.

Некоторые антиоксиданты, витамины С и Е, соединения вроде коэнзима Q10, возможно, сумеют побороть пагубные изменения, вызванные ИК-А. Их ученые советуют комбинировать с обычными кремами для защиты от UVA/ UVB спектра.

Курение противопоказано людям, страдающим от акне

При акне прыщи часто прорываются. Из-за этого на коже могут появиться рубцы и шрамы. Также шрамы нередко остаются у людей, которые выдавливают прыщи. Оказывается, у курильщиков, страдающих от акне, на лице и теле гораздо больше следов от прыщей. Поэтому специалисты советуют людям, склонным к акне, отказаться от табака, пишет The Daily Mail.



В новом исследовании приняли участие 992 человека с тяжелой формой акне. Шрамы были у 91% больных. У курильщиков повреждения кожи встречались не чаще, чем у тех, кто не курил. Однако у куривших добровольцев эти повреждения оказались гораздо серьезнее. У 53,7% курильщиков на коже были умеренные и тяжелые рубцы по сравнению с примерно 35% тех, кто не курил.

В дальнейших исследованиях ученые планируют изучить механизм данного явления. По словам специалистов, от акне страдают около 80% подростков во всем мире. Шрамы и рубцы от прыщей могут остаться на всю жизнь. Нередко это негативно отражается на самооценке человека. Исследователи надеются, что их открытие заставит многих людей бросить курить.

Исследователи обнаружили ген, вызывающий зуд

По приблизительным оценкам, от хронического зуда страдают 10-20% людей. Ощущения раздражения, жжения и покалывания в каком-либо участке кожи появляются как при кожных заболеваниях, так и при циррозе, почечной недостаточности и некоторых видах рака. Оказывается, с возникновением хронического зуда связан серотониновый рецептор HTR7, пишет «Medikforum».

Ученые из США провели исследование на мышах. Подопытные животные, у которых в нервных клетках кожи было больше рецепторов HTR7, страдали от более сильного зуда. Когда специалисты подавляли активность данного гена, грызуны переставали чесаться.

Зуд также может быть побочным эффектом от приема антидепрессантов. Исследователи провели другой эксперимент. Мышам давали препарат сертралин, применяющийся для лечения депрессии. Затем специалисты вновь блокировали активность HTR7. После этого грызуны чесались значительно реже. Ученые надеются: их открытие поможет в разработке лекарств, побеждающих зуд, например, при экземе и псориазе.

Источник: www.meddaily.ru

Нео-Пенотран® Форте Л комбинированный препарат с анестетиком для лечения вагинальных инфекций

Нео-Пенотран® Форте Л – комбинация действующих веществ с широким спектром действия

 **МЕТРОНИДАЗОЛ:**
антибактериальное,
противопротозойное действие

 **МИКОНАЗОЛ:**
противогрибковое действие

 **ЛИДОКАИН:**
местноанестезирующее действие

**Удобный режим дозирования:
1 раз в день в течение 7 дней.
Лечение без изменения привычного
образа жизни**

С заботой о женщине...



Нео-Пенотран® Форте Л

Суппозитории вагинальные

показания к применению:

- вагинальный кандидоз
- бактериальный вагинит (неспецифический, гарднереллезный вагинит или анаэробный вагиноз)
- трихомонадный вагинит
- вагиниты, вызванные смешанной инфекцией

способ применения и дозировка:

Интравагинально. По 1 суппозиторию вводят глубоко во влагалище на ночь в течение 7 дней. Суппозитории следует вводить в положении лежа глубоко во влагалище при помощи одноразовых пальчиков, которые прилагаются в упаковке.

противопоказания:

- гиперчувствительность к компонентам препарата
- первый триместр беременности
- период лактации
- хроническая сердечная недостаточность, блокада сердца, синдром слабости синусового узла, выраженная артериальная гипотония
- порфирия
- эпилепсия
- тяжелые нарушения функции печени
- детский и подростковый возраст до 18 лет

побочные действия (редко):

- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд)
- головные боли
- боли в животе
- раздражение, жжение и зуд во влагалище

лекарственные взаимодействия:

Алкоголь: дисульфирамоподобные реакции. Амиодарон, пимозид: кардиотоксические эффекты. Пероральные антикоагулянты: усиление антикоагулянтного эффекта. Дисульфирам, циметидин: возможны нарушения со стороны центральной нервной системы. Теофиллин и прокаиамид: повышение концентрации глюкозы и активности «печеночных ферментов» в плазме крови. Глимепирид: гипогликемия. Астемизол, цисаприд, терфенадин, оксибутинин, оксикодон, карбамазепин, флорурацил, фенитоин: снижение клиренса и повышение концентрации указанных препаратов. Циклоспорин, триметрексат, фенитоин, фосфенитоин, литий: усиление токсического эффекта. Антиаритмические препараты: возможно повышение токсичности лидокаина. Пропранолол: снижение клиренса лидокаина.

применение в педиатрии:

Не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной группе.

особые указания для беременных и кормящих:

Во II - III триместре беременности препарат можно применять под контролем врача и только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

условия отпуска из аптек: По рецепту

 предприятие-производитель: ЭмбилФармацевтикал Ко. Лтд., Турция.

 Регистрационный номер РК-ЛС-5№019468 от 07.12.2012 г.
Разрешение № 338 от 18.07.2014 г.

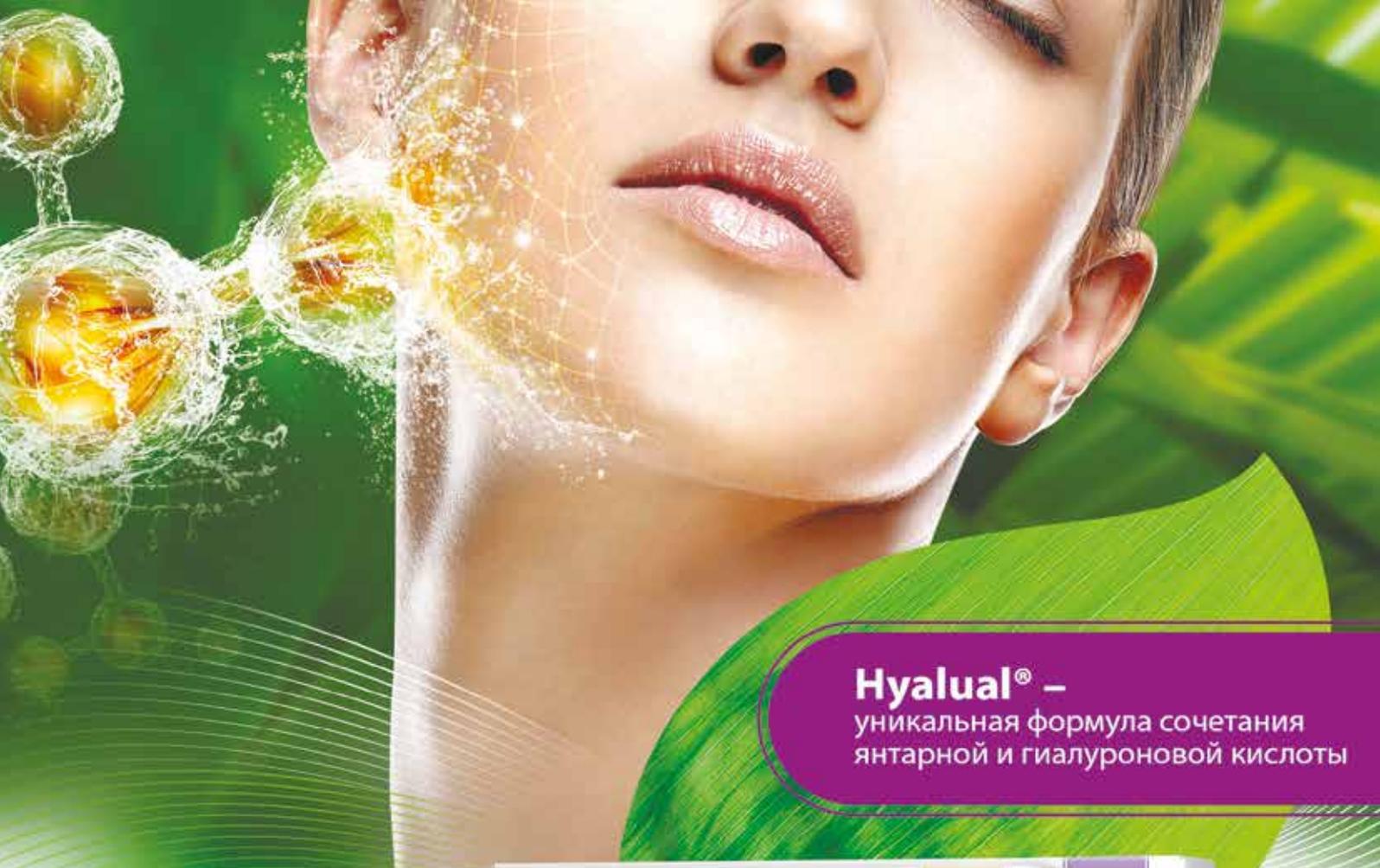
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ИЗУЧИТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

raiPharm

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, корп. 15/3, офис В
тел./факс: +7 (727) 266 92 78

HYALUAL®

ГИАЛУАЛЬ



Hyalual® –
уникальная формула сочетания
янтарной и гиалуроновой кислоты

