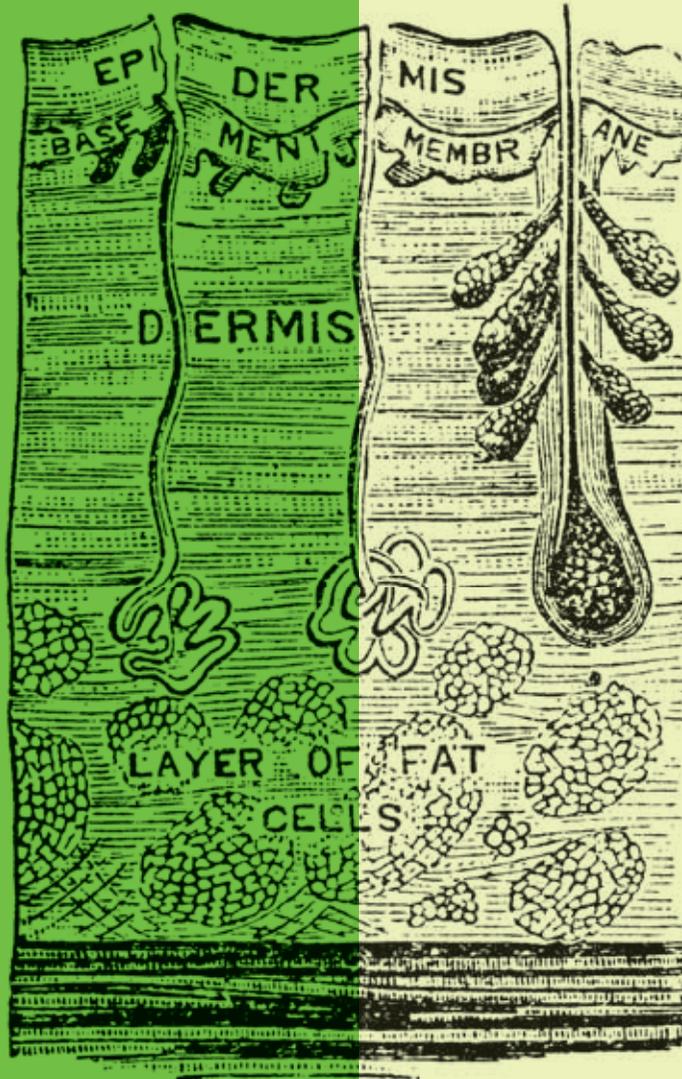


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

дерматовенерология  
и дерматокосметология №1, 2018



№

21

Эффективность тербинафина при разных клинических формах микоза стоп

4

Антикоагулянты в дерматологической практике: возможные риски

24

Фиксированные комбинации в терапии акне: не ищем тренды, а создаем их

30



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала



IFDC MOSCOW  
2018

4–5 октября 2018 года

# VIII Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

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

## Форум проводится под патронатом

- правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Национального альянса дерматологов и косметологов
- кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Тел. +7 (495) 722-64-20  
Электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
Официальный сайт форума –  
<http://www.mosderma.ru/>

## Основные направления

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология и косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии

Эффективная  
фармакотерапия. 21/2018.  
Дерматовенерология  
и дерматокосметология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления**

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

**Редакционный совет направления**

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, М.А. ГОМБЕРГ,

В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРОВА,

Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА,

С.А. МАСЮКОВА, В.А. МОЛОЧКОВ,

А.В. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,

Е.С. СНАРСКАЯ, И.Б. ТРОФИМОВА,

А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,

А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А. РОДИОНОВА (a.rodionova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,

А. ШУСТОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 15 000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

# Содержание

## Клинические исследования

А.Б. ЯКОВЛЕВ

Эффективность и безопасность тербинафина при комбинированной терапии  
разных клинических форм микоза стоп

4

Т.А. НАБИЕВ, Д.Ф. ПОРСОХОНОВА, В.С. НОВОСЕЛОВ, А.И. ЯКУБОВИЧ,  
М.А. АБДУЛЛАЕВ

Онкогенный потенциал тканей у пациентов с остроконечными кондиломами  
гениталий

10

## Клиническая практика

Е.В. ДВОРЯНКОВА, А.Л. ПИРУЗЯН, А.Г. СОБОЛЕВА, М.Е. САУТИН,  
И.М. КОРСУНСКАЯ

Проблема дислипидемии в дерматологии

14

## Лекции для врачей

Е.В. ДЕНИСОВА, Е.В. ДВОРЯНКОВА, К.Т. ПЛИЕВА, В.В. СОБОЛЕВ,  
И.М. КОРСУНСКАЯ

Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом

18

Е.В. ДВОРЯНКОВА, А.Л. ПИРУЗЯН, З.А. НЕВОЗИНСКАЯ,  
Д.Р. МИЛЬДЗИХОВА, И.М. КОРСУНСКАЯ

Антикоагулянты в дерматологической практике

24

## Медицинский форум

Эволюция представлений о патогенезе и терапии акне

30

Effective Pharmacotherapy. 2018.  
Issue 21. Dermatovenereology  
and Dermatocosmetology.  
Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor Dermatovenereology  
and Dermatocosmetology**

V.R. KHAYRUTDINOV

**Editorial Council**

N.I. CHERNOVA, A.G. GADZHIGOROYEVA,

M.A. GOMBERG, V.I. KISINA,

A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,

A.A. KHRYANIN, S.V. KLYUCHAREVA,

N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA,

S.A. MASYUKOVA, V.A. MOLOCHKOV,

A.V. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,

Ye.S. SNARSKAYA, I.B. TROFIMOVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

A. RODIONOVA

a.rodionova@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

A.B. YAKOVLEV

Efficiency and Safety of Terbinafine in Combination Therapy of Foot Mycosis  
Different Clinical Forms

4

T.A. NABIYEV, D.F. PORSOKHONOVA, V.S. NOVOSYOLOV, A.I. YAKUBOVITCH,  
M.A. ABDULLAYEV

Tissues Oncogenic Potential in Patients with Genital Warts

10

## Clinical Practice

Ye.V. DVORYANKOVA, A.L. PIRUZYAN, A.G. SOBOLEVA, M.Ye. SAUTIN,  
I.M. KORSUNSKAYA

Problem Dislipidemia in Dermatology

14

## Clinical Lectures

Ye.V. DENISOVA, Ye.V. DVORYANKOVA, K.T. PLIYEVA, V.V. SOBOLEV,  
I.M. KORSUNSKAYA

Pathology of the Hepatobiliary System in Patients with Psoriasis

18

Ye.V. DVORYANKOVA, A.L. PIRUZYAN, Z.A. NEVOZINSKAYA,  
D.R. MILDZIKHOVA, I.M. KORSUNSKAYA

Anticoagulants in Dermatological Practice

24

## Medical Forum

The Evolution of Conceptions on the Pathogenesis and Treatment of Acne

30

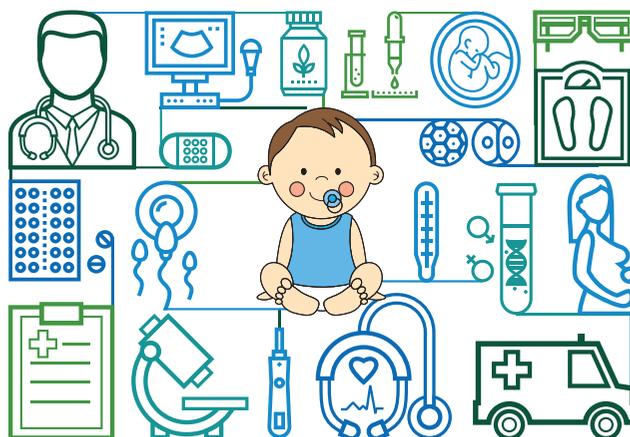
Организатор



Технический  
организатор



ОБЩЕСТВО  
ПО РАЗВИТИЮ  
МЕДИЦИНЫ И  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ  
ПАРТНЕРСТВО



**16-17 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА**

# **XIII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

## **СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО**

Актуальные научно-практические вопросы  
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,  
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование  
технологий, обмен опытом

## **ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!**

г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 31а, стр. 1  
Гостиница «Ренессанс Москва Монарх Центр»

Регистрация на сайте <http://www.raspm.ru> или по почте: [info@raspm.ru](mailto:info@raspm.ru)

Телефон для справок 8 963 961 64 12



Центральная  
государственная  
медицинская  
академия  
Управления  
делами  
Президента РФ

# Эффективность и безопасность тербинафина при комбинированной терапии разных клинических форм микоза стоп

А.Б. Яковлев

Адрес для переписки: Алексей Борисович Яковлев, aby@rinet.ru

Микоз стоп – актуальная проблема дерматовенерологии вследствие высокой распространенности.

Терапия микоза кожи является одним из способов профилактики онихомикоза. Тактика ведения больных и последовательность назначения наружных средств зависят от клинической формы патологии. Для повышения эффективности лечения следует использовать топические и системные антимикотики, совпадающие по химической группе.

В статье рассмотрены особенности применения разных лекарственных форм тербинафина у пациентов с микозом стоп. Представлены данные об эффективности и безопасности такой терапии.

**Ключевые слова:** микоз стоп, тербинафин, комбинированная терапия

Микоз кожи и ногтей стоп является одной из наиболее актуальных проблем современной дерматовенерологии ввиду высокой распространенности [1]. По оценкам разных авторов, частота встречаемости патологии варьируется от 5 до 10% [2]. Это усредненный показатель. Более информативны данные по разным территориям и когортам. Они не только дают представление об эпидемиологии, но и позволяют

выявить наиболее уязвимые группы населения, а также неблагоприятные факторы развития. Установлено, что основной контингент больных составляют лица от 50 до 75 лет [1, 2]. Чрезвычайно высоки показатели заболеваемости среди шахтеров и металлургов – до 70% [3]. Распространенность микоза стоп значительно выше в экономически развитых странах и регионах [4]. Так, в ряде стран Европы она

достигает 30%, в отдельных регионах – 70% взрослого населения [2]. Для сравнения – в странах Африки заболеваемость среди взрослых составляет десятые доли процента.

Спектр возбудителей заболевания может различаться не только в разных регионах [5, 6], но и в разных типах поселений [2, 7–10]. Характерные возбудители микоза представлены в таблице.

У живущих в городах среди возбудителей микоза доминирует *Trichophyton rubrum*, в сельской местности – *T. interdigitale* [11, 12]. Необходимо отметить, что спектр возбудителей онихомикоза практически полностью повторяет спектр возбудителей микоза. Так, у городских жителей, страдающих онихомикозом, на долю *T. rubrum* приходится 75%, *T. interdigitale* – 15%. Доля *Candida albicans*, по данным разных авторов, составляет от 1 до 11%, плесневых возбудителей (*Fusarium*, *Scopulariopsis acremonium*, *Scytalidium* и др.) – доходит до 13,6% [8, 9, 13]. Распространенность кандидозных поражений кожи и ногтей

Характерные возбудители микоза стоп у жителей города и села, %

Возбудитель	Жители города	Жители села
<i>Trichophyton rubrum</i>	75	56
<i>Trichophyton interdigitale</i>	15	38
<i>Epidermophyton floccosum</i>	< 5	6
Грибы рода <i>Microsporium</i>	5	10



стоп представляется завышенной. На сегодняшний день она вряд ли превышает 7% [9]. В то же время существует риск возрастания таковой из-за следования современным социальным тенденциям и установкам (речь, в частности, идет о популярности процедуры педикюра) [14, 15].

У большинства пациентов из очагов поражения высевается один возбудитель. Высеивание двух-трех видов дерматомицетов свидетельствует об иммунодефицитном состоянии [16, 17]. При этом могут обнаруживаться ассоциации «дерматомицет + дрожжи» (до 13% случаев), «дерматомицет + плесень» (до 12% случаев). Высеивание трех и более видов грибов – признак системного иммунодефицитного состояния [18, 19].

Продолжительность инкубационного периода – одна из характеристик любого инфекционного процесса. Однако длительность инкубационного периода для микоза стоп до сих пор не определена. Это может быть обусловлено тем, что для микоза, вызванного антропофильными дерматомицетами, характерна слабая воспалительная реакция вследствие недостаточной продукции интерферона гамма, низкой экспрессии противомикробных пептидов (LL-37, HBD-2,3), сниженной продукции провоспалительного цитокина (интерлейкина 8) [4, 12]. Считается, что глюкоманнан дерматомицетов подавляет активацию врожденного иммунитета.

В настоящее время выделяют следующие клинические формы микоза стоп [2, 20]:

- стертая;
- сквамозная;
- сквамозно-гиперкератотическая;
- интертригинозная;
- классическая;
- дисгидротическая.

Для стертой формы микоза стоп характерны периодически появляющиеся и исчезающие мелкие трещины, сухость кожи, незначительное шелушение (рис. 1). При сквамозной форме наблюдается шелушение, как правило, мелкое,

отрубевидное, при рубромикозе – муковидное (рис. 2), наиболее выраженное в кожных бороздах, кожа подошвы выглядит эритематозно-синюшной [13, 15]. Характерно для поражения кожи антропофильными дерматомицетами. Основными проявлениями сквамозно-гиперкератотической формы являются выраженные гиперкератотические наслоения с глубокими трещинами, как правило, по краю подошвы, в области пяток, под пальцами (рис. 3). При сухом микозе и острых экссудативных формах формируются экссудативные корко-чешуйки, и шелушение становится крупнопластинчатым. Крупнопластинчатое шелушение не характерно для хронических форм заболевания [18].

При интертригинозной форме образуются везикулы, которые мацерируются, вскрываются, создавая эрозивную мокнущую поверхность, окруженную обрывками эпидермиса (рис. 4). Везикулы локализуются в мелких межпальцевых складках. Классическая форма представляет собой комбинацию интертригинозной и дисгидротической форм [2, 18, 20].

Для дисгидротической формы характерны высыпания по краю подошвы, на боковых поверхностях стопы (рис. 5), появление везикул в центре продольного свода стопы, мацерация и мокнутие [15, 16]. Как правило, вызывается *T. interdigitale*.

Стертая и сквамозная формы микоза стоп длительное время остаются нераспознанными, поэтому пациенты не получают лечения. Как следствие, развиваются острые воспалительные везикулезные формы и онихомикоз.

Экзифин (компания Dr.Reddy's Laboratories, Индия) – препарат тербинафина (класс аллиламинов) – оказывает фунгистатическое (в условиях *in vivo*) и фунгицидное (в условиях *in vitro*) воздействие, что обусловлено подавлением грибковой эпоксидазы и биосинтеза эргостерола.

Тербинафин обладает выраженным тропизмом в отношении грибковых эпоксидаз. Данные



Рис. 1. Стертая форма микоза стоп с нехарактерным шелушением



Рис. 2. Сквамозная форма микоза стоп с муковидным шелушением



Рис. 3. Сквамозно-гиперкератотическая форма микоза стоп



Рис. 4. Интертригинозная форма микоза стоп, осложненного вторичной пиодермией



Рис. 5. Дисгидротическая форма микоза стоп

ферменты не относятся к системе цитохрома Р-450, однако дальнейшие метаболические превращения тербинафина происходят в печени при участии как минимум семи изоферментов цитохрома [1, 21]. Тербинафин характеризуется высокой эпидермо- и онихотропностью.

Эффективность тербинафина при комбинированной терапии дерматофитного онихомикоза достигает 88%, микоза – 98%.

Частота развития побочных реакций не превышает 5,5%.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено несколько форм Экзифина:

- ✓ таблетки по 250 мг;
- ✓ крем 10 г;
- ✓ гель 15 г.

Гель Экзифин – относительно новая лекарственная форма на российском фармацевтическом рынке (с октября 2017 г.). Основное показание к применению – топическая терапия микоза стоп с экссудативным компонентом в острой и подострой фазах. Гель обладает подсушивающим и охлаждающим эффектами.

В состав геля помимо тербинафина входят изопропилмиририлат (антибактериальный компонент), бутилгидрокситолуол (антиоксидант), бензиловый спирт, сорбитана лаурат, полисорбат 20, карбомер 974Р, натрия гидроксид, динатрия эдетат, этанол, вода очищенная.

Целью нашего исследования стало изучение эффективности и безопасности Экзифина в составе комбинированной терапии микоза стоп.

#### Материал и методы

Под наблюдением находилось 106 больных в возрасте от 52 до 89 лет. 66 из них – женщины.

У 16 пациентов диагностирована стертая форма микоза, у 30 – сквамозная с муковидным шелушением, у 14 – интертригинозная, у 20 – дисгидротическая, у 16 – классическая, у 10 больных – сквамозно-гиперкератотическая.

Длительность заболевания в среднем составляла 15,3 года.

Клинический диагноз подтвержден с помощью классического теста КОН 10% (реакция на 10%-ный раствор гидроксида калия). У всех больных в очагах поражения обнаружен мицелий дерматомицетов.

В 60 случаях выполнен посев патологического материала на диагностическую среду Сабуро. В 39 (65%) случаях зафиксирован рост микромицетов: *T. rubrum* – в 29, *T. mentagophytes var. interdigitale* – в шести, *Scytalidium* – в двух, *Scopulariopsis brevicaulis* – в двух случаях.

Участникам исследования назначены наружные препараты Экзифина. Схема их применения соответствовала правилам, принятым в дерматологии (в зависимости от выраженности воспаления или наличия подошвенного гиперкератоза):

- при стертой форме микоза – крем Экзифин один раз в сутки в течение 30 дней;
- сквамозной с муковидным шелушением – предварительная обработка кожи с помощью поверхностного пилинга с 25%-ной мочевиной в течение семи дней, далее крем Экзифин один раз в сутки в течение 30 дней;
- интертригинозной – аэрозоль «гидрокортизон + окситетрациклин» три раза в сутки в течение двух дней, далее гель Экзифин один раз в сутки в течение 20 дней;
- дисгидротической – аэрозоль «гидрокортизон + окситетрациклин» три раза в сутки в течение двух дней, одновременно раствор фуорцина в течение пяти дней, далее гель Экзифин один раз в сутки в течение 45 дней;
- классической – аэрозоль «гидрокортизон плюс окситетрациклин» три раза в сутки в течение двух дней, одновременно раствор фуорцина в течение пяти дней, далее гель Экзифин один раз в сутки в течение 45 дней;
- сквамозно-гиперкератотической – предварительная подготовка кожи с помощью поверхностного пилинга с 25%-ной мочевиной в течение семи дней, далее крем Экзифин один раз в сутки в течение 60 дней.

Экссудативные формы микоза стоп – интертригинозная, дисгидротическая, классическая – являются показанием к назначению системной терапии. Согласно современным подходам к комбинированному лечению инфекций кожи топические и системные препараты должны совпадать по химической группе, в идеале – по молекуле. Продолжительность курса лечения системным антимикотиком зависит от выраженности воспаления или гиперкератоза.

Экзифин в форме таблеток назначали по следующей схеме: 250 мг/сут после еды в одно и то же время.

Продолжительность комбинированной терапии (топической и системной) была следующей:



- при интертригинозной форме – 20 дней;
- дисгидротической – 45 дней;
- классической – 45 дней;
- сквамозно-гиперкератотической – 60 дней.

Через пять – семь дней по окончании лечения всем пациентам проведено контрольное исследование на наличие дерматомицетов.

## Результаты

Разрешение минимальных проявлений микоза при стертой и сквамозной формах (отсутствие шелушения и сухости кожи, заживление мелких трещин) фиксировали на 10–12-й день топической терапии. Разрешение сквамозных поражений кожи у больных, которым не проводился пилинг, отмечено к концу второй – началу третьей недели комбинированной терапии. У пациентов, которым такая процедура проводилась, сквамозные поражения разрешались к 10–12-му дню лечения и больше не возобновлялись.

При интертригинозной форме микоза эффект комбинированного лечения наблюдали уже через несколько часов, в частности уменьшались везикуляция и мокнутие. После перевода на гель Экзифин у восьми (57%) пациентов с интертригинозной формой микоза зафиксировано кратковременное (один-два дня) усиление экссудации. При продолжении лечения больные отмечали существенное уменьшение зуда, к 14–17-му дню – его купирование.

Пациенты с дисгидротической формой микоза при переводе на гель Экзифин не наблюдали существенного усиления экссудации в первые два дня лечения. К восьмому дню экссудативные проявления уменьшились. Однако к 16-му дню у десяти (50%) пациентов сформировались сухие корко-чешуйки. Они вызывали боль при ходьбе, поэтому было принято решение заменить гель на крем. По окончании курса лечения четверем (20%) больным для быстрого заживления трещин, сохранившихся после купирования везикулезного процесса, дополнительно был назначен крем Декспан.

Усиление экссудации при интертригинозной форме микоза и отсутствие такового при дисгидротической форме можно объяснить тем, что гель дольше задерживался в межпальцевых складках, время его экспозиции увеличивалось. Это приводило к усилению экссудации вследствие массивной гибели дерматомицетов.

У пациентов с классической формой микоза течение патологического процесса на фоне терапии характеризовалось большей выраженностью воспалительных реакций – появилось небольшое количество свежих везикул. Перевод этих больных с аэрозоля на гель Экзифин сопровождался незначительным усилением зуда и экссудативного компонента в межпальцевых складках. Усиления экссудации на своде стоп не отмечено. Через две недели применения геля Экзифин все пациенты были переведены на крем Экзифин. По окончании курса терапии восьми (50%) больным для быстрой эпителизации трещин, которые образовались после купирования везикулезного процесса на своде стоп и в межпальцевых складках, дополнительно назначен крем Декспан.

Все пациенты с острыми воспалительными формами микоза (дисгидротической, интертригинозной, классической), а также со сквамозно-гиперкератотической наряду с наружными препаратами получали таблетки Экзифина по 250 мг/сут в одно и то же время в течение 20–60 дней. Большинство пациентов перенесли лечение хорошо. Случаев прерывания терапии не зафиксировано. Из 60 (56,6%) больных только один в начале лечения жаловался на жидкий стул, пять – на изменение вкуса.

В группе пациентов со сквамозно-гиперкератотической формой микоза одним из основных этапов лечения была отслойка рогового слоя кожи. Как было сказано ранее, для этого на подошвы и пяточные области наносили крем с 25%-ной мочевиной на ночь под повязку в течение пяти дней.

На шестой день назначали гигиеническую мыльно-содовую ванну для подошв и соскабливание отслоившегося эпидермиса. Трем пациентам из-за сильного гиперкератоза потребовалась более активная отслойка рогового слоя – с помощью 2%-ного гидроксида натрия.

Уже к третьему дню после пилинга у всех пациентов отмечена начальная эпителизация трещин, к шестому – завершение этого процесса. Перевод больных на крем Экзифин способствовал уменьшению сухости кожи и прекращению образования трещин.

Всем пациентам этой группы после завершения противогрибковой терапии было рекомендовано использовать кремы с 10–25%-ной мочевиной для ухода за кожей стоп.

В процессе топического лечения микоза стоп в хронической фазе (стертая, сквамозная) нежелательных явлений не зафиксировано.

## Заключение

Лечение микоза стоп необходимо проводить в соответствии с клинической формой – либо топической терапией, либо топическая плюс системная. При стертой форме можно сразу назначать противогрибковый препарат в виде крема. Сквамозная форма, как правило, требует предварительной обработки кожи. Для этого проводится несколько сеансов пилинга. Процедура сама по себе способствует эпителизации трещин. Пациентам с гиперкератотической формой микоза по завершении противогрибкового лечения не требуется назначения эпителизирующих кремов с декспантенолом и т.п. При экссудативных формах микоза может потребоваться назначение комбинированных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды. Альтернативой такой терапии может стать кратковременное применение аэрозоля, содержащего глюкокортикостероид, и переход в дальнейшем на антимикотик в форме геля. Данная схема особенно эффективна при микозе стоп с обильной



везикуляцией. После купирования воспалительного процесса таким пациентам показаны смягчающие и регенерирующие кремы в целях

профилактики формирования плотных сухих корко-чешуек. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что

тербинафин (препарат Экзифин) эффективен и безопасен при комбинированной терапии микоза стоп. ●

## Литература

1. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ЭликсКом, 2003.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2008.
3. Измерова Н.И., Кузьмина Л.П., Ивченко И.В. Роль микотической сенсibilизации в патогенезе профессиональных аллергодерматозов // Успехи медицинской микологии. 2014. Т. 13. С. 50–52.
4. Suoto C.A., Birren B.W. The fungal genome initiative and lesions learned from genome sequencing // Methods Enzymol. 2010. Vol. 470. P. 833–855.
5. Diongue K., Ndiaye M., Diallo M.A. et al. Fungal interdigital tinea pedis in Dakar (Senegal) // J. Mycol. Med. 2016. Vol. 26. № 4. P. 312–316.
6. Veraldi S., Esposito L., Gorani A. Tinea pedis acquired in mosques? // Mycoses. 2018. [Epub ahead of print].
7. Марьясис Х.Д. Микозы стоп в условиях производства. Кемерово, 1965.
8. Васильева Н.В., Разнатовский К.И., Котрехова Л.П., Михайлова М.П. Мониторинг чувствительности клинически значимых микромицетов к изоконазолу (субстанции кремов Травоген®, Травокорт®), оценка его эффективности и безопасности в лечении больных микозами стоп // Проблемы медицинской микологии. 2007. Т. 9. № 2. С. 19–21.
9. Кожичкина Н.В. Этиология микозов стоп и онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 1. С. 9–13.
10. Соколова Т.В., Гладько В.В., Малярчук А.П., Газарян О.Л. Микозы крупных складок: эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей / под ред. Т.В. Соколовой. М.: Издательство института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП, 2016.
11. Ilkit M., Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection // Crit. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 41. № 3. P. 374–388.
12. Oz Y., Qoraan I., Oz A., Balta I. Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey // Int. J. Dermatol. 2017. Vol. 56. № 1. P. 68–74.
13. Takehara K., Amemiya A., Mugita Y. et al. The association between Tinea pedis and feet-washing behavior in patients with diabetes: a cross-sectional study // Adv. Skin Wound Care. 2017. Vol. 30. № 11. P. 510–516.
14. Белоусова Т.А. Паховая дерматофития: этиология, клиника, современные возможности терапии // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 33. С. 1555–1558.
15. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти, пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
16. Корнишева В.Г., Соколова Г.А., Борисова О.А., Белова С.Г. Микозы стоп у больных сахарным диабетом второго типа. СПб.: Фолиант, 2009.
17. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // Consilium Medicum. Приложение. Дерматология. 2010. № 4. С. 13–18.
18. Бурова С.А. Особенности лечения грибковых инфекций кожи и ее придатков в группах риска // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 1. С. 47–51.
19. Wang R., Song Y., Du M. et al. Skin microbiome changes in patients with interdigital tinea pedis // Br. J. Dermatol. 2018. [Epub ahead of print].
20. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы. Руководство для врачей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006.
21. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Малярчук Т.А. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 4. С. 55–64.

## Efficiency and Safety of Terbinafine in Combination Therapy of Foot Mycosis Different Clinical Forms

A.B. Yakovlev

Central State Medical Academy Attached to the RF President Office

Contact person: Aleksey Borisovich Yakovlev, aby@rinet.ru

*Mycosis of feet is an actual problem of dermatovenerology because of the high prevalence. Treatment of feet mycosis is one of the ways of onychomycosis prevention. Tactics of patient' management and the sequence of external medicine applications depends on the clinical form of pathology. To improve the effectiveness of treatment topical and systemic antimycotics should be used coinciding in the chemical group. The article provides the features of the use of terbinafine different dosage forms in patients with foot mycosis. Presented data on such therapy effectiveness and safety.*

**Key words:** mycosis of feet, terbinafine, combination therapy

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МИКОЗА КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ

## ПРОФИЛАКТИКА ПОВЕРХНОСТНЫХ МИКОЗОВ

ЛОКАЛИЗАЦИЯ	КРУПНЫЕ СКЛАДКИ ТЕЛА И ГЛАДКАЯ КОЖА	КОЖА КИСТЕЙ И СТОП, МЕЖПАЛЬЦЕВЫЕ СКЛАДКИ	НОГТЕВЫЕ ПЛАСТИНКИ	ВОЛОСИСТАЯ ЧАСТЬ ГОЛОВЫ
Наиболее вероятная этиология микоза	Грибы рода <i>Candida</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes var. interdigitale</i> , грибы рода <i>Candida</i>	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> , грибы рода <i>Candida</i> (на кистях)	<i>Microsporum canis</i> , <i>M. ferrugineum</i> , <i>M. audouinii</i> , <i>T. mentagrophytes var. gypseum</i> , <i>T. verrucosum</i> , <i>T. violaceum</i> , <i>T. tonsurans</i>
<b>ДИАГНОЗ*</b>	<b>ДЕРМАТОМИКОЗ ИЛИ КАНДИДОЗ</b>		<b>ОНИХОМИКОЗ</b>	<b>МИКОЗ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ (МИКРОСПОРИЯ, ТРИХОФИТИЯ, ФАВУС)</b>
* <i>Диагноз</i> во всех случаях подтверждается обнаружением возбудителя и по возможности его идентификацией до вида				
Лечение <sup>1-3</sup>	Экзифин крем 1% – 1 раз в день, при прогрессировании, высыпании везикул, пустул – Экзифин таблетки по 250 мг 1 раз в сутки Гель Экзифин – при экссудативной форме микоза*	Экзифин крем 1% – 1 раз в день (при ороговении) 2 раза в день Гель Экзифин – при экссудативной форме микоза*	Экзифин таблетки – взрослым по 250 мг 1 раз в сутки Экзифин крем – при дерматомикозе туловища и стоп 1 раз в сутки	
Продолжительность лечения <sup>1-4</sup>	Таблетки – 1–2 недели Крем – 1–2 недели** Гель – 1 неделя***	Крем – 1–2 недели** Гель – 1 неделя***	Таблетки 4–6 месяцев (определяется периодом отрастания здорового ногтя) Крем при дерматомикозе туловища и стоп – 1–2 недели**	Таблетки – 4 недели Крем – 1–2 недели <sup>4</sup>
Профилактика микозов	1. Выявление нарушения толерантности к глюкозе и других эндокринопатий (для кандидоза) 2. Четкое соблюдение дозировок антибиотиков, ГКС, НПВС, других иммунодепрессантов при лечении соответствующих заболеваний 3. Соблюдение гигиенического режима после принятия душа (вытирать кожу насухо)	1. Средства защиты кожи кистей в условиях вредного производства и частых контактов с бытовой химией 2. Дезинфекция обуви 3. Соблюдение гигиенического режима после принятия душа (вытирать кожу насухо) 4. Экзифин крем 1% – для профилактики рецидивов микозов стоп – 2–3 курса по 2 недели с перерывом 7 дней 5. Своевременное выявление заболевания у членов семьи		1. Отлов бродячих животных, исключить контакт этих животных с детьми 2. Ветеринарный контроль сельскохозяйственных животных 3. Истребление мышевидных грызунов 4. Регулярные осмотры детей в школах и детских садах (для антропонозных форм микроспории и трихофитии) 5. Своевременное выявление заболевания у членов семьи (для антропонозной трихофитии)

Подготовлено Яковлевым А.Б. Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ.

\* На основании проведенного наблюдения пациентов с различными формами микозов.

\*\* Длительность проводимого лечения зависит от показания и тяжести течения заболевания.

\*\*\* В том случае если через 2 недели лечения не отмечается признаков улучшения, следует уточнить диагноз.

<sup>1</sup> Инструкция по применению препарата Экзифин таблетки [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ad71f51a-3a26-431a-8c8a-5bff1881b33d&t=Дата обращения 01.05.2018](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad71f51a-3a26-431a-8c8a-5bff1881b33d&t=Дата обращения 01.05.2018).

<sup>2</sup> Инструкция по применению препарата Экзифин крем [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=796ce206-584c-44e6-8ab8-627bea78a116&t=Дата обращения 01.05.2018](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=796ce206-584c-44e6-8ab8-627bea78a116&t=Дата обращения 01.05.2018).

<sup>3</sup> Инструкция по применению препарата Экзифин гель [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=45bf47a2-cd11-4284-ac70-5c91376ab896&t=Дата обращения 01.05.2018](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45bf47a2-cd11-4284-ac70-5c91376ab896&t=Дата обращения 01.05.2018).

<sup>4</sup> Яковлев А.Б. Микроспория, трихофития, фавус: пособие для врачей. М.: Новик, 2013. С. 94.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др. Редди'с Лабораторис», 115035, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1.

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

Реклама. Вниманию специалистов здравоохранения.



<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Иркутский государственный медицинский университет

# Онкогенный потенциал тканей у пациентов с остроконечными кондиломами гениталий

Т.А. Набиев<sup>1</sup>, Д.Ф. Порсохонова<sup>1</sup>, В.С. Новоселов<sup>2</sup>, А.И. Якубович<sup>3</sup>,  
М.А. Абдуллаев<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Дэля Фозиловна Порсохонова, delya.porsokhonova@mail.ru

*В статье представлены результаты изучения онкопротеинов p53 у пациентов с остроконечными кондиломами гениталий. Пациенты основной группы были рандомизированы по принципу наличия/отсутствия онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) (16/18, 31/33). Контрольную группу составили здоровые лица. В зависимости от онкогенных типов ВПЧ присутствие полиморфизма Arg72 гена p53 было различным. Однако при парном сравнении групп статистически значимых различий в уровне накопления мутантного гена p53 не выявлено. В группе ВПЧ 16/18 тенденция к повышению экспрессии p53 была более выраженной, чем в группе ВПЧ 31/33, группе с остроконечными кондиломами без ВПЧ 16/18 и 31/33, а также группе здоровых лиц. В этой же группе отмечались наибольшее количество рецидивов и более интенсивный рост кондилом. Следовательно, пациентам с остроконечными кондиломами, у которых идентифицирован ВПЧ 16/18, требуются более ранняя и адекватная диагностика и лечение.*

**Ключевые слова:** остроконечные кондиломы гениталий, вирус папилломы человека, онкогенные типы, мутантный ген p53

Последние годы внимание врачей разных специальностей все больше привлекают заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1, 2]. Это связано с резким ростом инфицирования, значительной контагиозностью и способностью данного возбудителя трансформировать

эпителиальные клетки, что в конечном итоге приводит к злокачественным новообразованиям [3–6].

Установлено, что у 15–28% женщин с ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологии) в течение нескольких лет развивается интраэпителиальная карцинома. Развитие неоплазии в отсут-

ствии ДНК ВПЧ отмечается лишь в 1–3% случаев.

В настоящее время папилломавирусная инфекция (ПВИ) считается главным этиологическим фактором развития рака шейки матки. В структуре летальных исходов у женщин репродуктивного возраста рак шейки матки занимает первое место среди других типов рака [4, 7, 8].

Течение ПВИ может осложняться усилением онкогенного потенциала тканей, пораженных вирусом. Однако для развития онкологического процесса помимо персистенции генома ВПЧ необходимо нарушение структуры и функции клеточных генов [6]. Иницирующим фактором служит мутация в разных участках генов E1/E2, отвечающих за эписомальный статус ДНК ВПЧ.

При повреждении гена E1 происходит интеграция генома ВПЧ в хромосомы клетки хозяина. Поскольку гены E1/E2 регулируют и контролируют вирусную транскрипцию, их разрушение завершается неконтролируемой экспрессией генов E6/E7, запускающих процессы опухолевой трансформации.

Аномально повышенная экспрессия генов E6 и E7 приводит



к выработке онкобелков Е6 и Е7 в цитоплазме клетки-хозяина. Онкогенные свойства продуктов Е6/Е7 обусловлены способностью образовывать комплексы с белками р53 (для Е6) и рRb (для Е7). ВПЧ Е6 связывает и приводит к деградации белка р53 – супрессора опухолевого роста, воздействует на теломеразу, стимулирующую клеточную immortalization, и на другие белки, регулирующие апоптоз и дифференциацию клетки. Белок Е7 связывает и функционально инактивирует рRb. Указанный опухолевый супрессорный ретинобластомный белок является регулятором ДНК-синтеза (S) фазы клеточного деления и связанных с ним белков р107 и р130. Эта инактивация обуславливает аккумуляцию мутаций, дисрегуляцию цикла клеточной прогрессии и является критической ступенью цервикального канцерогенеза.

При изменении нормальных функций р53 клетка, которая должна была погибнуть, начинает бесконтрольно делиться, и происходит опухолевидный рост. Белок Е7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона альфа благодаря способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном, сводя на нет действие интерферонотерапии. Данный белок также ингибирует экспрессию генов основного комплекса гистосовместимости, затрудняя распознавание опухо-

левых клеток иммунной системы хозяина. Кроме того, белок Е6 совместно с белком Е7 влияет на экспрессию гена, кодирующего интерлейкин 18, что также обеспечивает ускользание от иммунного ответа [9, 10].

Наличие онкобелков Е6/Е7 в материале из цервикального канала или шейки матки может рассматриваться как начало процесса перестройки в эпителиальных клетках, что имеет важное клиническое значение [9]. Клиническая картина и исход ПВИ зависят не только от типа вируса, но и от формы инфекции. Большинство случаев (80–90%) инфицирования завершаются спонтанной элиминацией ВПЧ, в то время как длительное персистенция ВПЧ способно приводить к злокачественной трансформации клеток эпителия шейки матки, а согласно последним данным, и тканей гениталий [1–3].

Персистенция ВПЧ, включая его онкогенные штаммы, в шейке матки изучена больше, чем в других тканях генитального тракта. К тому же получены данные о повышенной частоте развития рака гениталий у пациентов с такими манифестными формами ВПЧ, как остроконечные кондиломы.

Сказанное означает, что для повышения эффективности прогнозирования и профилактики предопухолевых процессов урогенитального тракта значение имеют не только методы, направленные на выявление ВПЧ,



Анализ гена p53, полиморфизма rs1042522. Маркер-ДНК, молекулярный вес маркера VIII (Roche Applied Science, Mannheim, Germany)

но и методы, позволяющие определить форму течения ПВИ и объективно оценить клиническую ситуацию.

Поскольку пусковой механизм избыточной и атипичной манифестации кондилом остается неясным, изучение иммуногенетических механизмов онкогенеза во взаимосвязи с состоянием иммунной системы, кожи, идентификация высокоонкогенных типов ВПЧ у больных с остроконечными кондиломами и разработка на основе полученных данных методов ранней, адекватной диагностики пускового механизма онкогенеза и комплексных методов лечения являются актуальной проблемой современной дерматовенерологии.

Цель настоящего исследования – оценить влияние того или иного высокоонкогенного типа ВПЧ (16/18, 31/33) на характер экспрессии онкопротеина р53 и течение генитального кондиломатоза.

#### Материал и методы

В исследовании участвовали пациенты с остроконечными кондиломами гениталий, а также здоровые лица. Первые составили основную группу, вторые – контрольную.

Для повышения эффективности прогнозирования и профилактики предопухолевых процессов урогенитального тракта значение имеют не только методы, направленные на выявление вируса папилломы человека, но и методы, позволяющие определить форму течения папилломавирусной инфекции и объективно оценить клиническую ситуацию

дерматовенерология



Для микробиологической диагностики использованы прямая микроскопия окрашенных мазков по Граму, среды для обнаружения факультативных анаэробов – кровяной агар, среда Эндо, среда ЭД-1 для выращивания урогенитальных микоплазм. Сопутствующая микрофлора определялась с помощью антибиотикограммы. Лабораторная диагностика внутриклеточных и вирусных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Herpesvirus* II типа (HVII)) проводилась с использованием молекулярно-генетического метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР). Серотипы *Human papillomavirus* (HPV) 16/18, 31/33 выделялись методом ПЦР при соскобе с эпителия вульвы и очагов скопления остроконечных кондилом. Материалом для ДНК-типирования служила венозная кровь из локтевой вены в объеме 1 мл. Для сбора, хранения и транспортировки крови использовали одноразовые пластиковые пробирки объемом 2,5 мл с антикоагулянтом (консерватором) объемом 0,5 мл. Кровь для дальнейшей обработки хранили при температуре не менее +4 °С.

Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу.

Так, ДНК из цельной крови выделяли с помощью набора реагентов Diatom™ DNAPrep200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва). Это лизирующие реагенты с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для лизиса клеток, солюбилизации клеточного дебриса, а также для денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™-сорбенте. ДНК, элюированную из сорбента ЭкстраГеном Е™, в дальнейшем использовали для проведения анализа.

Полиморфизм длины рестриционных фрагментов (ПДРФ, Restriction fragment length polymorphism, RFLP) – это способ исследования геномной ДНК путем ее разрезания с помощью эндонуклеаз рестрикции и дальнейшего анализа размеров образующихся фрагментов (рестриктов) путем гель-электрофореза (ДНК-электрофореза).

Для исследования ПДРФ гена TP53 применяли рестриционный фермент Bsh1236I (FERMENT ASINTERNATIONALINC).

Проведены исследования роли аргининовой замены в гене TP53 в качестве риск-фактора развития

цервикального рака. Полученные результаты коррелировали с генотипами вирусного гена Е6.

Мутация Arg72 в гене p53 определялась методом ПЦР с последующим ПДРФ-анализом.

Наличие мутации Arg72 гена p53 анализировали по разнице длины рестриционных фрагментов, представленных на рисунке.

### Результаты и их обсуждение

Распределение генотипов p53 в контрольной и основной группах было идентичным, в то время как полиморфизм по аргинину гена p53 был достоверно выше в основной группе. Расчет, проведенный методом Харди – Вайнберга, свидетельствовал об увеличении количества аргининовой мутации у пациентов с остроконечными кондиломами по сравнению со здоровыми лицами. Разница оказалась статистически достоверной ( $p = 0,02$ ).

Распределение типов гена p53 в основной и контрольной группах не получило статистических различий и соответствовало распределению генов по закону Харди – Вайнберга ( $p = 0,49$ ) (табл. 1).

Полиморфизм Arg72 гена p53 в группах различался. Так, у пациентов с остроконечными

Таблица 1. Распределение генотипов p53 в контрольной и основной группах

Генотип	Контрольная группа (n = 35)		Основная группа (n = 35)		$\chi^2$ (p)	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
	абс.	%	абс.	%		
RR	13	38	14	39	$\chi^2 = 1,43$ ( $p = 0,49$ )	0,96 (0,53–1,75)
PR	15	45	18	50		0,82 (0,46–1,46)
PP	7	17	3	9		1,66 (0,70–3,93)

Таблица 2. Распределение полиморфизма Arg72 гена p53 в группах, абс. (%)

Группа	Arg72 полиморфизм гена P53		
	RR	PR	PP
Пациенты с остроконечными кондиломами и ВПЧ 16/18	4 (33)	7 (46)	1 (11)
Пациенты с остроконечными кондиломами и ВПЧ 31/33	5 (41)	5 (41)	2 (22)
Пациенты с остроконечными кондиломами без ВПЧ 16/18, 31/33	7 (63)	4 (37)	0
Здоровые лица	13 (37)	15 (40)	7 (24)



ми кондиломами и ВПЧ 16/18 распределение генотипов RR, PR и PP выглядело следующим образом: четыре (33%), семь (46%) и один (11%) соответственно, у пациентов с остроконечными кондиломами и ВПЧ 31/33 – пять (41%), пять (41%) и два (22%). У пациентов с остроконечными кондиломами без ВПЧ 16/18, 31/33 RR обнаружен в семи (63%) случаях, PR – в четырех (37%). У здоровых лиц показатели были самыми высокими (табл. 2). Парное сравнение групп не выявило статистически значимых

различий в уровне накопления мутантного гена p53. Однако тенденция к повышению экспрессии p53 в группе пациентов с остроконечными кондиломами и ВПЧ 16/18 оказалась более выраженной, чем в группах пациентов с остроконечными кондиломами и ВПЧ 31/33, группе пациентов с остроконечными кондиломами без ВПЧ 16/18 и 31/33, а также группе здоровых лиц. В этой же группе пациентов отмечались наибольшее количество рецидивов и более интенсивный рост кондилом.

### Выводы

На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы.

Во-первых, необходимо раннее и адекватное реагирование в группе пациентов с остроконечными кондиломами и ВПЧ 16/18. Это не только высоко онкопотенциальные агенты, но и иммуносупрессоры, которые на начальных этапах служат пусковым механизмом дисплазий. Во-вторых, возможно формирование группы пациентов с риском развития фоновых и предраковых заболеваний гениталий. ●

### Литература

1. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. 2007. Vol. 35. Pt. 6. P. 1456–1460.
2. Aleksioska-Papestiev I., Chibisheva V., Micevska M., Dimitrov G. Prevalence of specific types of Human Papilloma Virus in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Macedonian women // Med. Arch. 2018. Vol. 72. № 1. P. 26–30.
3. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Соколов В.В. и др. Результаты фотодинамической терапии вирусассоциированной онкологической патологии шейки матки // Гинекология. 2008. Т. 10. № 1. С. 7–10.
4. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. 2009. № 5. С. 49–55.
5. Mayeaux E.J., Dunton C. Modern management of external genital warts // J. Low. Genit. Tract. Dis. 2008. Vol. 12. № 3. P. 185–192.
6. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. 2009. Vol. 75. № 3. P. 236–243.
7. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Профилактика рака шейки матки // Фарматека. 2010. № 1. С. 27–31.
8. Soto D., Song C., McLaughlin-Drubin M.E. epigenetic alterations in human papillomavirus-associated cancers // Viruses. 2017. Vol. 9. № 9. ID 248.
9. Евстигнеева Н.П. Экспрессия онкобелка E7 у пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 2. С. 4–6.
10. McBride A.A. Oncogenic human papillomaviruses // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2017. Vol. 372. № 1732. ID 20160273.

### Tissues Oncogenic Potential in Patients with Genital Warts

T.A. Nabiyev<sup>1</sup>, D.F. Porsokhonova<sup>1</sup>, V.S. Novosyolov<sup>2</sup>, A.I. Yakubovitch<sup>3</sup>, M.A. Abdullayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Healthcare of Uzbekistan

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University

Contact person: Delya Fozilovna Porsokhonova, delya.porsokhonova@mail.ru

*The article presents the results of the study of p53 oncoproteins in patients with genital warts. Patients of the main group were randomized according to the principle of presence / absence of oncogenic HPV types (16/18, 31/33). The control group consisted of healthy volunteers. Depending on the oncogenic HPV types, the presence of the polymorphism of p53 gene Arg72 was different. However, the p53 mutant gene accumulation level did not show any statistically significant differences in the paired comparison of the groups. In the group with HPV 16/18 type, the tendency to increase the expression of p53 was more pronounced than in the group with HPV 31/33 type, the group with acute warts without HPV 16/18 and 31/33 types, as well as in the group of healthy individuals in the same group, the largest number of relapses and more intense growth of condylomas. Therefore, patients with genital warts having identified HPV 16/18 type require earlier and adequate diagnostics and treatment.*

**Key words:** genital warts, human papilloma virus, oncogenic types, mutant p53 gene, genital warts



## Проблема дислипидемии в дерматологии

Е.В. Дворянкова, А.Л. Пирузян, А.Г. Соболева, М.Е. Саутин,  
И.М. Корсунская

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

*Представлен обзор литературы о нарушениях липидного обмена при хронических дерматозах, рассмотрены причины дислипидемии у пациентов с псориазом, красным плоским лишаем и другими дерматологическими нозологиями, влияние лечения на липидный профиль. Приводятся результаты собственных исследований, свидетельствующие об эффективности включения статинов в комплексную терапию больных псориазом.*

**Ключевые слова:** дислипидемия, метаболические нарушения, псориаз, статины

Дислипидемия – одно из наиболее распространенных нарушений обмена веществ, обусловленное изменением метаболизма липопротеинов.

Патология считается одной из причин ухудшения здоровья. Так, нарушение липидного обмена играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, которые в настоящее время признаны ведущей причиной смерти как в развитых, так и в развивающихся странах.

Дислипидемия может быть результатом повышенной или сниженной продукции липопротеинов, либо дефекта аполипопротеинов, либо дефицита ферментов, способствующих правильному метаболизму продуктов липидного обмена.

Липидный обмен регулируется через сложное взаимодействие генетических и биохимических механизмов, которые могут изменяться при ряде заболеваний, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов и (или) воздействии факторов окружающей среды. Так, установлена связь между нарушением метаболизма и баланса липидов в периферической крови и некоторыми заболеваниями кожи.

Для большинства дерматологических патологий, ассоциированных с нарушением обмена липидов, ха-

рактерны хронические воспалительные процессы вследствие выработки провоспалительных цитокинов.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что риск развития дислипидемии повышается при псориазе, красном плоском лишае, вульгарной пузырчатке, кольцевидной грануле, гистиоцитозе, дискоидной красной волчанке. Псориаз – хроническое воспалительное неинфекционное иммуноопосредованное заболевание кожи, в основе развития которого лежат гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов [1].

В настоящее время этиология псориаза не установлена, однако считается, что главная роль принадлежит аутоиммунным процессам, обусловленным генетическими изменениями [2, 3].

У больных псориазом отмечаются многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска [4–8]. При этом сама патология признана независимым фактором риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [9]. У больных псориазом выявляется атерогенный дислипидемический профиль: повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), окисленных липидов и сниженная концентрация

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10–12], а также отмечается более высокая частота развития метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Речь, в частности, идет о гипергликемии, ожирении, артериальной гипертензии и дислипидемии [13].

Красный плоский лишай, как и псориаз, относится к хроническим воспалительным заболеваниям кожи и ассоциируется с дислипидемией [14, 15]. У пациентов с красным плоским лишаем уровень липидов в периферической крови значительно выше, чем у лиц без указанной патологии [15].

Вульгарная пузырчатка – аутоиммунное хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, которое ассоциируется с потенциальным риском летального исхода. Пациентам требуется длительная иммуносупрессивная терапия. Дислипидемия в большей степени является побочным эффектом проводимого лечения. У больных пузырчаткой обнаружено выраженное повышение уровня общего холестерина и триглицеридов [16]. Проявления дислипидемии сохраняются даже после взятия под контроль таких факторов риска, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, однако они нивелируются после отмены системных глюкокортикоидов. В большинстве случаев прекращение их приема не представляет возможным ввиду высокого риска развития синдрома отмены и последующего обострения патологии.

Кольцевидная гранулема представляет собой хронический дерматоз неясного генеза с рецидивирующим течением. На коже появляется большое количество плотных гранулем,



которые сгруппированы в виде колец. Относительно недавно у таких пациентов были обнаружены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышенный уровень ЛПНП и низкий уровень ЛПВП. Выраженность дислипидемии коррелировала с распространенностью патологического процесса [17].

У больных дискоидной красной волчанкой также отмечаются изменения липидного профиля, степень которых коррелирует с активностью аутоиммунного процесса. Кроме того, у таких пациентов на фоне проводимой терапии повышается риск развития дислипидемии и атеросклероза [18].

Таким образом, дислипидемия развивается у лиц с хроническими неинфекционными воспалительными дерматозами различной природы не только вследствие основного заболевания, но и вследствие нежелательных эффектов проводимой терапии (табл. 1).

Сказанное выше позволяет предположить, что на фоне нарушений липидного обмена развивается воспаление, которое активизирует патологические процессы в коже при наличии генотипических особенностей и предрасположенности.

Связь между воспалением и дислипидемией можно объяснить модуляцией ферментативной активности липопротеиновой липазы (ЛПЛ), наличием анти-ЛПЛ антител и снижением активности ЛПЛ под воздействием различных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, интерферона гамма и моноцитарного хемоаттрактанта 1). Кроме того, атерогенные комплексы аутоантител к окисленным ЛПНП и окисленному антикардиолипину обуславливают оксидативный воспалительный эффект, который усиливает накопление ЛПНП в эндотелии сосудистой стенки [19]. Так, при псориазе наблюдается повышенная иммунная активность Th1- и Th17-клеток, которые продуцируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-6, -17, -20, лептин, васкулярный эндотелиальный фактор роста.

**Таблица 1. Нежелательные эффекты препаратов, используемых для лечения дерматологических заболеваний**

Препарат	Побочный эффект	Возможная причина
Системные ретиноиды	Повышение уровня триглицеридов и ЛПНП, снижение уровня ЛПВП	Способствуют экспрессии аполипопротеина С3 – ключевого гена активации ретиноидов через X-рецептор
Циклоспорин	Влияние на липидный и липопротеиновый обмен	1. Ингибирует выработку желчных кислот 2. Связывает рецепторы ЛПНП, что приводит к повышению уровня ЛПНП и снижению липопротеиновой липазы, нарушению клиренса ЛПНП и ЛПОНП
Глюкокортикостероиды	Повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов	Повышают массу тела, риск развития инсулинорезистентности, снижают печеночную секрецию ЛПОНП, усиливают активность ацетил-коэнзим-А-карбоксилазы и синтез свободных жирных кислот, снижают печеночный синтез ЛПОНП, нарушают активность рецепторов к ЛПНП, снижают активность 3-гидрокси-3-метилурацил-коэнзим-А-редуктазы, ингибируют липопротеиновую липазу
Такролимус	Повышение уровня триглицеридов	Снижают концентрацию липопротеазной липазы в плазме

Примечание. ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

**Таблица 2. Динамика основных показателей липидного профиля больных псориазом, получавших комплексную терапию, в том числе статины**

Показатель	Исходно	Через три месяца терапии	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,3 ± 0,4*	6,0 ± 0,3**	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	2,8 ± 0,2*	2,1 ± 0,3**	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,1	≥ 0,9
Индекс атерогенности	3,6 ± 0,2*	2,8 ± 0,1**	< 3,0

\* Различие с референсными значениями достоверно,  $p < 0,05$ .

\*\* Различие между группами достоверно,  $p < 0,05$ .

Указанные цитокины играют важную роль в развитии как псориаза, так и метаболического синдрома [20–24]. При этом метаболический синдром и его компоненты признаны независимыми факторами развития псориаза [25].

Красный плоский лишай ассоциируется с иммунологическими aberrациями по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, при которой активируются Th-клетки, а также плазматические дендритные клетки. Это объясняет связь между данным заболеванием, дислипидемией и другими компонентами метаболического синдрома.

Нами проведено исследование липидного профиля сыворотки крови 63 пациентов с псориазом до и после проведения комплексной терапии, включающей прием статинов. Результаты представлены в табл. 2.

У всех обследованных отмечена положительная динамика показателей липидного профиля. Кроме того, применение статинов позволяло достичь более ранней стабилизации и регресса псориазического процесса: значение индекса тяжести псориаза и его распространенности (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) снизилось на 38,5% (до лечения –  $16,1 \pm 0,7$ , после –  $9,9 \pm 1,2$ ). Дальнейшее наблюдение за пациентами свидетельствовало об увеличении межрецидивного периода с девяти месяцев до одного года четырех месяцев.

Результаты исследования позволяют сделать вывод: гиполлипидемические препараты нормализуют липидный обмен и способствуют уменьшению клинических проявлений псориаза. Их целесообразно применять в комплексной терапии таких больных. ●



## Литература

- Gisoni P., Ferrazzi A., Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis // *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 297–304.
- Piruzian E.S., Sobolev V.V., Abdeev R.M. et al. Study of molecular mechanisms involved in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases, using psoriasis as a model // *Acta Naturae.* 2009. Vol. 1. № 3. P. 125–135.
- Soboleva A.G., Sobolev V.V., Bruskin S.A., Mezentsev A.V. Three-dimensional model of mouse epidermis for experimental studies of psoriasis // *Acta Naturae.* 2013. Vol. 5. № 4. P. 110–117.
- Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 55. № 5. P. 829–835.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Свитич О.А. и др. Экспрессия гена MMP-12 при псориазе и атеросклерозе // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2014. № 30. С. 35–43.
- Саутин М.Е., Соболева А.Г., Золотаренко А.Д. и др. Экспрессия MMP-2 и MMP-9 при псориазе и атеросклерозе // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013. № 1. С. 27–29.
- Sobolev V.V., Starodubtseva N.L., Piruzyan A.L. et al. Comparative study of the expression of ATF-3 and ATF-4 genes in vessels involved into atherosclerosis process and in psoriatic skin // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. Vol. 151. № 6. P. 713–716.
- Sobolev V.V., Sautin M.E., Piruzian E.S. et al. IL-17 gene expression level in atherosclerosis and psoriasis // [www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis/](http://www.prime-journal.com/il-17-gene-expression-levels-in-atherosclerosis-and-psoriasis/).
- Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Шевченко О.П. и др. Эффективность и безопасность симвастина у больных распространенным псориазом // *Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии.* 2010. № 1 (7). С. 22–26.
- Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 3. P. 486–495.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л. и др. Фармакотерапия атеросклероза и псориаза atorвастатином // *Лечащий врач.* 2017. № 5. С. 54–57.
- Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л. и др. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. Выпуск 15. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 2. С. 16–19.
- Malhotra S.K., Dhaliwal G.S., Puri K.J. et al. An insight into relationship between psoriasis and metabolic syndrome // *Egyptian Dermatol Online Journal.* 2011. Vol. 7. № 2 // [www.edoj.org/vol007/0702/005/paper.pdf](http://www.edoj.org/vol007/0702/005/paper.pdf).
- Dreier J., Shapiro J., Cohen A.D. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161. № 3. P. 626–629.
- Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Aneiros-Fernandez J. et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124. № 6. P. 543–548.
- Wohl Y., Dreier J., Cohen A.D. Pemphigus and dyslipidaemia: a case-control study // *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 161. № 6. P. 1418–1420.
- Wu W., Robinson-Bostom L., Kokkotou E. et al. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study // *Arch. Dermatol.* 2012. Vol. 148. № 10. P. 1131–1136.
- Lagogianni I., Papapanagiotou A., Piperi C. et al. Evidence of reduced plasma HDL subfractions in patients with cutaneous discoid lupus erythematosus // *Clin. Biochem.* 2005. Vol. 38. № 3. P. 286–290.
- Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.* 2007. Vol. 28. № 2–3. P. 69–75.
- Gottlieb A., Dann F., Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome // *J. Drugs Dermatol.* 2008. Vol. 7. № 6. P. 563–572.
- Соболев В.В., Стародубцева Н.Л., Соболева А.Г. и др. Роль интерлейкинов в патогенезе псориаза // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2010. № 5. С. 79–84.
- Соболева А.Г., Золотаренко А.Д., Соболев В.В. и др. Генетически обусловленное ограничение использования клеток НАСАТ в качестве модельной системы псориаза // *Генетика.* 2014. Т. 50. № 10. С. 1222.
- Стародубцева Н.Л., Миннибаев М.Т., Соболева А.Г. и др. Экспрессия интерлейкина 17 в коже больных псориазом // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* 2011. № 2. С. 38–41.
- Sobolev V.V., Klimov E.A., Tretyakov A.V. et al. Polymorphism of some dopamine related genes in the light of psychodermatology: association with psoriasis // *Journal Investigative Dermatology.* 2017. Vol. 137. № 10 S2. С. S230.
- Шевченко О.П., Дворянкова Е.В., Шевченко А.О. Статины у больных хроническими воспалительными заболеваниями кожи: эффективность, безопасность, перспективы клинического применения // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 5. С. 135–140.

## Problem Dyslipidemia in Dermatology

Ye.V. Dvoryankova, A.L. Piruzyan, A.G. Soboleva, M.Ye. Sautin, I.M. Korsunskaya

Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

Provided the review of the literature on lipid metabolism disorders in chronic dermatoses, discussed the causes of dyslipidemia in patients with psoriasis, lichen planus and other dermatological nosology. The effect of treatment on lipid profile is described. Provided the results of own researches proving the effectiveness of the statins inclusion in the complex therapy of patients with psoriasis.

**Key words:** dyslipidemia, metabolic disorders, psoriasis, statins



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,  
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6  
Тел. (495) 518-31-09, [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

23-24 НОЯБРЯ 2018  
МОСКВА

# IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- всех специалистов,

работающих в смежных областях,  
принять участие в работе IV Всероссийского съезда

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ  
[WWW.ADAIR.RU](http://WWW.ADAIR.RU)



<sup>1</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

<sup>2</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

# Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом

Е.В. Денисова<sup>1,2</sup>, Е.В. Дворянкова<sup>2</sup>, К.Т. Плиева<sup>1</sup>, В.В. Соболев<sup>2</sup>,  
И.М. Корсунская<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

*В статье представлен современный взгляд на проблему сочетанных патологий гепатобилиарной системы и псориаза, проанализирована возможность применения в комплексной терапии гепатопротекторов. Приведены результаты собственных исследований эффективности эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты у пациентов с псориазом. Показано, что Фосфоглив эффективен в купировании кожного процесса и нормализации биохимических показателей крови.*

**Ключевые слова:** псориаз, патологии гепатобилиарной системы, эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота

По разным оценкам, в мире псориазом страдают около 125 млн человек. При этом распространенность данного заболевания характеризуется широкой географической вариабельностью – от 0,91% в США до 8,5% в Норвегии [1]. Это обусловлено разной степенью влияния факторов окружающей среды в климатических зонах, а также разнообразием генотипа человеческой популяции.

В последние годы особое внимание врачей и исследователей приковано к проблеме высокой коморбидности псориаза с рядом заболеваний внутренних органов, в том числе печени. Например, наблюдается ассоциация псориаза с аутоиммунными заболеваниями печени, такими как нейтрофильный холангит, первичный билиарный цирроз. Кроме того, некоторые системные методы лечения псориаза, в частности метотрексатом и циклоспорином, связаны с потенциальной гепатотоксичностью, вызванной прямым повреждением печени, иммуносупрессией либо сочетанием этих двух факторов.

В научной литературе описаны случаи идиопатических нарушений биохимических показателей функции печени у больных псориазом. Так, при ретроспективном исследовании 518 таких больных в 4% случаев выявлено умеренное повышение активности печеночных ферментов. В 8% случаев зафиксированы очень высокие показатели печеночной функции [2].

## Лекарственное поражение печени у пациентов с псориазом

Лекарственное поражение печени – одна из ведущих причин экстренной трансплантации органа. Проявления подобного поражения варьируются от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до развития острой печеночной недостаточности. Повышение активности печеночных ферментов у больных псориазом, как правило, обусловлено потреблением гепатотоксических веществ (57% случаев). Не менее важная причина – развитие неалкогольного жирового гепатоза (22% случаев) [2].

Часто повышение активности печеночных ферментов в крови больных псориазом вызвано приемом метотрексата и ацитретина. В большинстве случаев данный показатель увеличивается незначительно и не отражает истинную тяжесть патологического процесса.

В ретроспективном исследовании, проведенном с 2000 по 2009 г. в Малайзии, 66 (9,3%) из 710 больных псориазом получали метотрексат. У 57,6% из них изменялась активность трансаминаз, при этом шестерым потребовалась отмена препарата [3].

В другом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Израиле, у 119 пациентов с псориазом артритом и 690 больных псориазом, получавших метотрексат, анализировали функции печени. В обеих группах пациентов наблюдалось повышение активности печеночных ферментов. Факторами, предрасполагающими к повреждению печени, были женский пол и более высокая кумулятивная доза метотрексата. Возраст больных, сопутствующие заболевания и тип псориаза не влияли на риск развития поражения печени [4].

Интересно, что гепатотоксичность метотрексата у пациентов с псориазом не связана с уровнем потребления ими алкоголя, но, по-видимому, обусловлена наличием метаболического синдрома и неалкогольного жирового гепатоза.

С учетом того что метотрексат признан препаратом выбора среди лекарственных средств для системной терапии псориаза, в настоящее время ведется поиск способов сни-



жения гепатотоксичности на фоне применения этого лекарственного средства. Рассматривается сочетанное применение данного препарата с фолатами (без ущерба для терапевтической эффективности в отношении основного заболевания), преднизолоном, а также ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) альфа.

### Алкогольная болезнь печени

Чрезмерное употребление алкоголя повышает риск развития псориаза, особенно у мужчин. По данным исследования А.М. Tobin и соавт., у 15% обследованных пациентов с подтвержденным диагнозом алкогольной болезни печени выявлен псориаз [5]. В крупном американском исследовании с участием свыше 80 000 пациентов показано, что риск развития псориаза у женщин почти в два раза выше при употреблении алкогольных напитков два-три раза в неделю. Авторы отметили повышенный риск развития псориаза при употреблении нефилтрованного пива и предположили, что причиной могут быть глютеносоединения [6]. Пациенты с псориазом имеют повышенные уровни антиглютелиновых антител и в отличие от лиц без псориаза могут характеризоваться так называемой чувствительностью латентного глютена.

Н.У. Ма и соавт. установили, что интерлейкин (ИЛ) 17 – критический медиатор фиброза печени различной этиологии, играющий роль и в псориазическом процессе. Во время индуцированного фиброза печени при алкогольной болезни печени активизируется продукция ИЛ-6, поддерживающего пролиферацию кератиноцитов при псориазе [7].

### Неалкогольная жировая дистрофия печени

Понятие неалкогольной жировой дистрофии печени включает широкий спектр ее патологических состояний – от простого стеатоза до стеатогепатита, что сопровождается высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность неалкогольной жировой дистрофии печени в общей популяции составляет 10–25%,

но среди больных псориазом этот показатель возрастает до 17–65% [8]. При этом у пациентов со стеатозом или стеатогепатитом и сопутствующим псориазом регистрируются более высокие значения PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс тяжести и площади поражения псориазом), а также уровня С-реактивного белка в крови, чем у пациентов с изолированным поражением кожи [8]. Кроме того, псориаз расценивается как важный предиктор прогрессирования фиброза печени.

С патогенетической точки зрения неалкогольная жировая дистрофия печени представляет собой локальное проявление метаболического синдрома. Общие для псориаза и неалкогольного стеатоза/стеатогепатита провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1-бета, ФНО-альфа, ИЛ-6, способны формировать и поддерживать основные звенья патогенеза указанных заболеваний: инсулинорезистентность, накопление липидов, воспаление.

Следует отметить, что ФНО-альфа и ИЛ-6 не только регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, но и увеличивают инсулинорезистентность, а также стимулируют дальнейшую выработку провоспалительных цитокинов. Микроциркуляторное ремоделирование в коже больных псориазом регулируется в основном ИЛ-17 и ФНО-альфа, повышение уровня которых может быть следствием стеатоза и фиброза печени. Изменение концентрации адипонектина, наблюдаемое при обоих патологических состояниях, поддерживает хронический воспалительный процесс. Таким образом, сочетание псориаза и неалкогольной жировой дистрофии печени способствует поддержанию и взаимному утяжелению этих заболеваний.

### Первичный билиарный цирроз у больных псориазом

Первичный билиарный цирроз – медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени, встречающееся преимущественно у женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Заболевание проявляется воспалением портальных трактов и ауто-

иммунным разрушением внутрипеченочных желчных протоков. Как следствие – нарушение оттока желчи, задержка токсических веществ в печени, нарушение ее функций, развитие фиброза, цирроза и печеночной недостаточности. У 90–95% пациентов с первичным билиарным циррозом появляются антимиохондриальные антитела, однако патологический процесс затрагивает только печень.

В настоящее время диагноз первичного билиарного цирроза устанавливается исходя из трех критериев: наличие антимиохондриальных антител в сыворотке крови, повышение активности печеночных ферментов (прежде всего щелочной фосфатазы) в течение более шести месяцев и характерные гистологические изменения в ткани печени. Для предварительного диагноза необходимо наличие двух из трех перечисленных изменений, для окончательного – трех [9].

Коморбидность первичного билиарного цирроза и псориаза – явление не редкое. Примерно у 13% больных циррозом развивается псориаз. В то же время у больных псориазом риск развития первичного билиарного цирроза достаточно высок [10]. Таким образом, сегодня имеются убедительные доказательства коморбидности заболеваний печени и кожи. Яркий пример – псориаз. При псориазе патология печени может быть либо первичной, либо обусловленной системной терапией основного заболевания.

### Гепатопротекторы

Из сказанного следует, что комбинированная терапия псориаза предполагает применение гепатопротекторов. Обычно это эссенциальные фосфолипиды, история использования которых в качестве гепатопротекторов насчитывает 40 лет. Основное активное вещество – смесь фосфолипидов, выделяемая из соевых бобов, от 30 до 70% которой составляет фосфатидилхолин. Другие ингредиенты представлены фосфатидилэтаноламином, лизофосфатидилхолином, фосфатидилинозитом, триглицеридами. Один из основных механизмов действия фосфати-

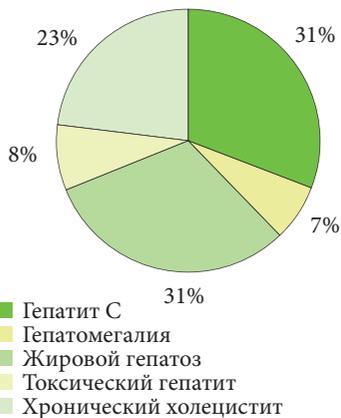


Рис. 1. Распределение гепатобилиарных нарушений среди больных псориазом



Рис. 2. До лечения



Рис. 3. На 11-й день терапии

дилхолина, упоминаемый в научной литературе, – восстановление структуры мембран клеток печени, которые примерно на 75% (мембраны митохондрий – на 92%) состоят из фосфатидилхолина, формирующего бислои. Фосфатидилхолин поддерживает нормальную текучесть и репарацию мембран, действует как антиоксидант, защищает митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляет синтез коллагена и повышает активность коллагеназы [11].

Учитывая проблему полипрагматии, необходимо найти препарат, терапевтическими мишенями которого являются звенья патогенеза как псориаза, так и заболеваний печени. В этой связи интерес представляют препараты, в состав которых входят эссенциальные фосфолипиды и глицирризиновая кислота.

В проведенном нами биоинформационном исследовании обнаружен сигнальный путь, идущий от глицирризиновой кислоты через белок HMGB1 (High Mobility Group Box 1), гипотетически способный ингибировать псориатический процесс, подавляя продукцию основных провоспалительных цитокинов и клеточные процессы, влияющие на развитие псориаза [12]. Глицирризиновая кислота значительно снижает активность аминотрансфераз печени. Имеются данные, что длительный прием глицирризиновой кислоты препятствует развитию цирроза печени [13].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована способность глицирризиновой кислоты подавлять продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Кроме того, глицирризиновая кислота характеризуется псевдоглюкокортикоидной активностью, обусловленной ингибированием 11-бета-оксистероиддегидрогеназы, а топические глюкокортикоиды – наиболее часто применяемые при псориазе препараты [12]. Эффективность и благоприятный профиль безопасности глицирризиновой кислоты (препарата Фосфоглив (глицирризиновая кислота + фосфолипиды)) продемон-

стрированы в рандомизированных клинических исследованиях при различных патологиях печени, а также в качестве патогенетической терапии у пациентов с хроническим гепатитом С [14]. На основании полученных результатов данная фиксированная комбинация была включена в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи. Кроме того, было проведено несколько небольших исследований, результаты которых подтвердили положительное влияние Фосфоглива не только на состояние гепатобилиарной системы, но и на течение псориаза [15, 16].

Под нашим наблюдением находилось 39 пациентов (семь женщин и 32 мужчины) с диагнозом распространенного псориаза, из них девять – с экссудативной формой, восемь – с псориатическим артритом. Средний возраст пациентов составил  $43,55 \pm 11,91$  года, длительность заболевания –  $14,47 \pm 6,5$  года. У 27% пациентов в анамнезе отсутствовали сопутствующие заболевания. В остальных случаях имели место различные сочетания патологий гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений (сахарный диабет, дислипидемия), венерические заболевания и т.д. Среди нарушений со стороны гепатобилиарной системы преобладали гепатит С (четыре пациента), жировой гепатоз и хронический холецистит (три пациента) (рис. 1).

Всем пациентам была назначена комплексная терапия, включавшая курс гепатопротекторов: Фосфоглив лиофилизат 5 г внутривенно струйно (ежедневно, однократно) десять дней, затем по две капсулы три раза в сутки до восьми недель. 21 больной получал также раствор метотрексата 20 мг № 2 один раз в день, восемь пациентов – ПУВА-терапию с аммифурином (пять таблеток за два часа до процедуры), десять пациентов – курс УФВ-терапии и медикаментозную терапию (раствор гемодеза 400,0 внутривенно капельно № 4, раствор глюконата кальция 10% – 10,0 внутримышечно № 10). Впоследствии десять пациентов выбыли из исследования из-за



отказа наблюдаться после выписки из стационара. Те, кто остался под наблюдением, продолжили терапию метотрексатом 15 мг один раз в неделю ( $n = 21$ ) и ПУВА-терапию до 25 сеансов ( $n = 8$ ).

Результаты биохимического анализа крови 29 пациентов, проведенного до начала терапии, показали у 27,6% больных повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсТ), более чем у половины обследованных – увеличение уровней гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (55,1 и 51,7% соответственно). Уровни креатинина и общего билирубина в крови также превышали нормальные значения у 34,5% пациентов. В 72,4% случаев имел место повышенный уровень холестерина. Повторный анализ крови на 11-й день лечения показал снижение целевых биохимических показателей крови, к 56-му дню терапии у всех пациентов (100%) с повышенным содержанием АлТ, АсТ, ГГТП, ЩФ, общего билирубина, холестерина и креатинина наблюдались нормальные значения или значения, в среднем превышающие норму не более чем на 10%. Несмотря на проводимую терапию, уровень креатинина не возрос. У всех пациентов (100%), у которых биохимические показатели крови изначально находились в пределах нормы, невзирая на гепатотоксичность проводимой терапии, отрицательная динамика отсутствовала. Более того, отмечалось снижение данных показателей (не более чем в 1,4 раза). Необходимо

отметить, что у пациентов снизился уровень холестерина в крови, что могло быть связано с нормализацией функций печени.

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с повышенными и нормальными значениями представлена в табл. 1 и 2 соответственно.

На фоне применения комплексной терапии с Фосфогливом (инъекции) отмечался интенсивный регресс высыпаний: уменьшение шелушения, инфильтрации (рис. 2 и 3). К 20-му дню высыпания полностью разрешились, оставив пигментные пятна. Наблюдение в течение восьми недель лечения показало отсутствие свежих высыпаний. Положительная динамика PASI также подтвердила эффективность комплексной терапии (рис. 4). Достоверность отличий между выборками (до и после лечения) составила  $p < 0,05$ .

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени нами был проведен сравнительный анализ уровней экспрессии генов MMP-1, MMP-9, S100A7, ИЛ-17 и ИЛ-6 в пораженной и визуально не пораженной псориазом коже, а также после лечения Фосфогливом. Анализ профилей экспрессии РНК проводился по 40 образцам кожи, взятым у десяти пациентов. На первом этапе анализировались биоптаты из участков кожи, пораженной псориазом процессом, и непораженной кожей у одних и тех же пациентов. На втором этапе изучались образцы кожи пациентов, получавших курс гепатопротекторной терапии.

После лечебного воздействия наблюдалось достоверное изменение экспрессии всех анализируемых генов. Достоверность отличий между выборками (до и после лечения) составила  $p < 0,01$ . Показано, что примененная схема лечения существенно изменяет уровень экспрессии изучаемых генов в пораженной коже (рис. 5).

Необходимо отметить, что только два пациента обратились повторно со свежими проявлениями псориаза через три месяца после окончания терапии, что можно объяснить сопутствующей патологией (гепатит С и дислипидемия). У остальных пациентов не зафиксировано

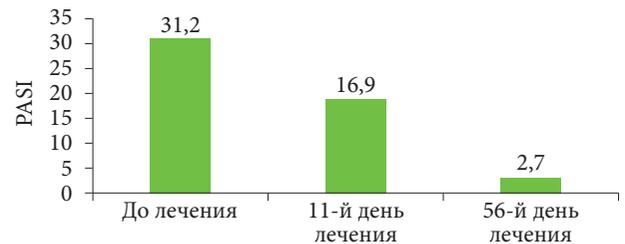


Рис. 4. Динамика индекса PASI на фоне комплексной терапии

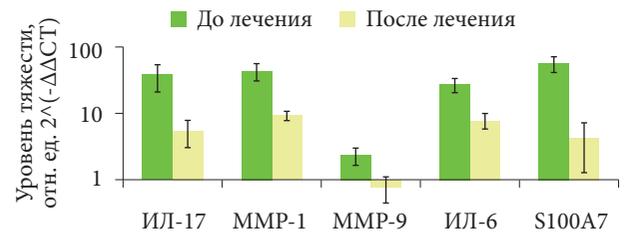


Рис. 5. Сравнение уровня экспрессии генов MMP-1, MMP-9, ИЛ-17, ИЛ-6 и S100A7 непараметрическим методом Манна – Уитни в образцах пораженной псориазом кожи до и после лечения Фосфогливом ( $p < 0,01$ ). За 1 принят уровень экспрессии в визуально непораженной коже

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с повышенными значениями

Период	АлТ, Ед/л	АсТ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	ЩФ, Ед/л	Общий билирубин, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
До лечения	130,29 ± 60,42	95,44 ± 54,43	76,64 ± 30,44	174,96 ± 90,02	32,15 ± 15,88	137,86 ± 9,46
11-й день терапии	70,6 ± 30,34*	50,06 ± 21,07	62,66 ± 24,14	129,75 ± 46,13	22,56 ± 5,78	123,70 ± 9,66*
56-й день терапии	43,29 ± 10,78*	37,96 ± 13,82*	49,28 ± 14,88*	103,29 ± 24,26*	19,01 ± 4,49*	110,28 ± 7,79*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с нормальными значениями

Период	АлТ, Ед/л	АсТ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	ЩФ, Ед/л	Общий билирубин, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
До лечения	27,12 ± 9,75	23,34 ± 5,49	39,88 ± 9,15	80,01 ± 12,92	10,83 ± 2,91	93,63 ± 14,37
11-й день терапии	23,15 ± 5,92	19,93 ± 3,83*	35,92 ± 6,58	71,01 ± 13,07	9,93 ± 2,56	85,57 ± 14,22
56-й день терапии	19,47 ± 4,13*	17,02 ± 2,64*	32,05 ± 6,41*	64,71 ± 11,88*	8,89 ± 2,40*	79,25 ± 14,91*

\*  $p < 0,05$ .



обострения псориаза в течение шести месяцев по завершении лечения. Кроме того, за период наблюдения у всех пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений на фоне приема Фосфоглива, в том числе повышения артериального давления и отеков.

Таким образом, Фосфоглив, включенный в комплексную терапию

псориаза, продемонстрировал высокую эффективность в отношении кожных проявлений патологии (увеличение межрецидивного периода, улучшение динамики биохимических маркеров патологии печени), а также благоприятный профиль безопасности. Следует отметить удобство применения двух форм данного препарата.

Парентеральное введение на этапе стационарного лечения позволяет добиться быстрого регресса высыпаний и нормализации биохимических показателей крови. Капсулированный Фосфоглив удобен для закрепления положительной динамики на амбулаторном этапе после выписки из стационара. ☺

## Литература

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E. et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. 133. № 2. P. 377–385.
2. Tula E., Ergun T., Seckin D. et al. Psoriasis and the liver: problems, causes and course // *Australas. J. Dermatol.* 2017. Vol. 58. № 3. P. 194–199.
3. Ng L.C., Lee Y.Y., Lee C.K., Wong S.M. A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia // *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 52. № 1. P. 102–105.
4. Amital H., Arnson Y., Chodick G., Shalev V. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate // *Rheumatology (Oxford)*. 2009. Vol. 48. № 9. P. 1107–1110.
5. Tobin A.M., Higgins E.M., Norris S., Kirby B. Prevalence of psoriasis in patients with alcoholic liver disease // *Clin. Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 34. № 6. P. 698–701.
6. Qureshi A.A., Dominguez P.L., Choi H.K. et al. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study // *Arch. Dermatol.* 2010. Vol. 146. № 12. P. 1364–1369.
7. Ma H.Y., Xu J., Liu X. et al. The role of IL-17 signaling in regulation of the liver-brain axis and intestinal permeability in alcoholic liver disease // *Curr. Pathobiol. Rep.* 2016. Vol. 4. № 1. P. 27–35.
8. Zhao J., Zhao S., Zhou G. et al. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. № 4. P. 485–494.
9. Каплан М.М., Гершвин М.Е. Первичный билиарный цирроз // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 23. С. 1747–1752.
10. Howel D., Fischbacher C.M., Bhopal R.S. et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. № 5. P. 1055–1060
11. Василенко И.А., Долгова Г.В., Сорокоумова Г.М. и др. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале® форте Н, Фосфоглив, Эсливер форте // *РМЖ.* 2013. Т. 21. № 13. С. 681–684.
12. Корсунская И.М., Пирузян А.Л., Сакания Л.Р. и др. Роль глицирризиновой кислоты в патогенезе псориагической болезни // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. Вып. 13. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 1–2. С. 22–28.
13. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Смирнова М.Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 2. Гастроэнтерология. № 1. С. 22–33.
14. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С. и др. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015. № 5. С. 16–22.
15. Орлов Е.В., Коннов П.Е., Котельникова Е.В. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом // *Фармакотерапия в дерматовенерологии.* 2010. № 4. С. 69–72.
16. Филимонкова Н.Н., Воробьева Ю.В., Топычканова Е.В. Гепатопротекторы и пиритион цинка в комплексной терапии больных псориазом // *Клиническая дерматология и венерология.* 2013. № 5. С. 79–83.

## Pathology of the Hepatobiliary System in Patients with Psoriasis

Ye.V. Denisova<sup>1,2</sup>, Ye.V. Dvoryankova<sup>2</sup>, K.T. Pliyeva<sup>1</sup>, V.V. Sobolev<sup>2</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Scientific-Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

<sup>2</sup> Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

*In the article it is presented the modern view on the problem of combined pathologies of the hepatobiliary system and psoriasis, as well as the analysis of the possibility of hepatoprotectors use in complex therapy. Provided the results of our own studies of essential phospholipids and glycyrrhizic acid effectiveness in patients with psoriasis. It is shown that Phosphogliv shows the effectiveness in relieving the skin process and the normalization of biochemical indices of blood.*

**Key words:** psoriasis, hepatobiliary system pathologies, essential phospholipids, glycyrrhizic acid



**№1**

## ВРАЧИ ВЫБИРАЮТ ФОСФОГЛИВ

Фосfogлив – занимает первое место по назначениям гастроэнтерологами и терапевтами среди препаратов для лечения заболеваний печени<sup>1</sup>



## ДЕЙСТВУЕТ НА ПРИЧИНУ РАЗРУШЕНИЯ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Фосfogлив – единственный препарат для лечения заболеваний печени с противовоспалительным эффектом, доказанным в рандомизированных исследованиях<sup>2</sup>



## ВХОДИТ В СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Препарат включен в стандарты оказания медицинской помощи, утвержденные Министерством здравоохранения РФ<sup>3</sup>

1. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Ипсос Комкон», и действительна по состоянию на декабрь 2016 года. 2. Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю., Пинская Н.В. Эффективность и безопасность препарата Фосfogлив® при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015 №4. С.23-28. 3. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 № 772н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени»



<sup>1</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии

# Антикоагулянты в дерматологической практике

Е.В. Дворянкова<sup>1</sup>, А.Л. Пирузян<sup>1</sup>, З.А. Невозинская<sup>2</sup>, Д.Р. Мильдзихова<sup>1</sup>, И.М. Корсунская<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

*Представлены разные группы антикоагулянтов и их место в дерматологической практике, в частности применение при геморрагическом васкулите, молниеносной пурпуре, красном плоском лишае, хронической идиопатической крапивнице. Рассмотрены способы купирования нежелательных реакций такой терапии – вторичных поражений кожного покрова.*

**Ключевые слова:** антикоагулянты, васкулит, гепарин, варфарин, поражения кожи

**А**нтикоагулянты – лекарственные средства, препятствующие образованию тромбов через угнетение свертывающей системы крови.

В настоящее время выделяют несколько групп антикоагулянтов (табл. 1):

- гепарины;
- кумарины;
- ингибиторы тромбина;
- ингибиторы фактора Ха.

Гепарин, ингибиторы тромбина и фактора Ха являются антикоагулянтами прямого действия, кумарины – непрямого.

Гепарины – быстро действующие лекарственные средства для парентерального введения. Последние два десятилетия нефракционированные гепарины активно замещаются низкомолекулярными. Низкомолекулярные гепарины считаются более эффективными. Нежелательные побочные эффекты на фоне их применения развиваются редко.

Указанные лекарственные средства широко используются для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии.

Кумиры представляют собой стереоструктурные аналоги витамина К. Они блокируют НАД-Н-эпоксидредуктазу и хинон-редуктазу по конкурентному принципу. Это приводит к торможению карбоксилирования. Реакция карбоксилирования лежит в основе синтеза II, VII, IX, X факторов свертывающей системы крови, а также антитромботических белков С и S. Антагонисты витамина К относятся к медленно действующим антикоагулянтам. Их применение должно контролироваться.

В клинической практике из этой группы препаратов наиболее часто используется варфарин. Препарат применяется перорально. На данный момент варфарин используется преимущественно для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии у больных те-

рапевтического и хирургического профиля.

И гепарины, и варфарин назначают для долгосрочной профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, вторичной профилактики и лечения пациентов с острым коронарным синдромом, ингибирования внутрисосудистого свертывания крови [1]. С этой же целью длительно применяется ацетилсалициловая кислота.

Прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха являются современными антикоагулянтами. Они обладают лучшими терапевтическими характеристиками и в меньшей степени ассоциируются с побочными эффектами. Антикоагулянты нередко используются в дерматологической практике. В то же время такая терапия может стать причиной развития патологий кожи (табл. 2).

## Особенности назначения при разных патологиях кожи

*Геморрагический васкулит* характеризуется появлением, преимущественно на коже нижних конечностей, мелкопятнистых (2–3 мм в диаметре), склонных к слиянию геморрагических высыпаний (рис. 1). На их месте могут образовываться геморрагические пузыри, после вскрытия которых на коже остаются глубокие эрозии и язвы, заживающие с образованием звездчатых белых рубцов.



В основе развития данного заболевания лежат повышенная продукция иммунных комплексов, активация системы комплемента, повышение проницаемости сосудов и повреждение стенок капилляров. Геморрагический васкулит сопровождается гиперкоагуляцией и тромбозом микрососудов с последующей ишемией и некрозом кожи [2].

Для лечения патологии применяют различные терапевтические методы, включая назначение антиагрегантов, фибринолитиков, вазодилаторов и внутривенное введение иммуноглобулинов.

Антикоагулянты – варфарин и гепарины также продемонстрировали эффективность при лечении геморрагического васкулита как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с препаратами, перечисленными выше.

В ряде клинических исследований установлена связь между развитием геморрагического васкулита и нарушениями свертывающей системы крови, а также антифосфолипидным синдромом – то есть с состояниями, при которых рекомендовано использование вар-

Таблица 1. Классификация антикоагулянтов

Группа	Парентеральные	Пероральные
Гепарины	Нефракционированный гепарин Низкомолекулярные гепарины: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ эноксапарин</li> <li>■ тинзапарин</li> <li>■ далтепарин</li> <li>■ цертопарин</li> <li>■ бемипарин</li> <li>■ ревипарин</li> <li>■ адепарин</li> <li>■ гепариноиды (полусинтетические мукополисахариды)</li> <li>■ сулодексид</li> <li>■ пентозан полисульфат натрия</li> </ul>	–
Кумарины (антагонисты витамина К)	–	Варфарин Аценокумарол Фениндион
Прямые ингибиторы тромбина	Гирудин Лепирудин Бивалирудин Дезирудин Аргатробан	Дабигатран Мелагатран Ксимелагатран
Ингибиторы фактора Ха (синтетические пентасахариды)	Фондапаринукс Идрапаринукс	
Прямые ингибиторы фактора Ха	–	Ривароксабан Апиксабан Бетриксабан Эдоксабан

Таблица 2. Применение антикоагулянтов при кожных патологиях и побочные эффекты такой терапии

Применение		Побочные эффекты лечения	
тромботические кожные васкулопатии	нетромботические дерматозы	васкулопатии	иное
Геморрагический васкулит	Красный плоский лишай	Варфариновый некроз кожи	Кальциноз кожи
Молниеносная пурпура	Афтозный стоматит	Холестеоловая эмболия на фоне применения варфарина	Реакции гиперчувствительности
Тромбоз поверхностных и глубоких вен	Хроническая идиопатическая крапивница	Тромбоцитопения на фоне применения гепарина	Местные реакции, инъекционные реакции
Болезнь Рейно	Герпетический дерматит		Изменение ногтей, телогеновое выпадение волос
Синдром Снеддона	Липоидный протеиноз		
Злокачественный атрофический папулез	Почечный зуд		
Коагулопатии, ассоциированные с сосудистой мальформацией			



Рис. 1. Пациент К. с геморрагическим васкулитом

фарина. В таких случаях препарат назначается в низких дозах до полного клинического выздоровления и еще в течение нескольких недель после его наступления [3, 4].

Медленное развитие терапевтического эффекта, необходимость регулярного контроля и трудности поддержания в процессе лечения в диапазоне от 1,5 до 2 международного нормализованного отношения (важными составляющими его являются факторы II (протромбин), V (проакцелерин), VII (проконвертин), X (фактор Стюарта – Прауэра)), узкий терапевтический индекс, взаимодействие с другими лекарственными препаратами не позволяют использовать кумарины в качестве антикоагулянтов первой линии. Поэтому при лечении геморрагического васкулита предпочтение отдается нефракционированному и низкомолекулярному гепаринам, несмотря на высокую их стоимость, необходимость парентерального введения, риск развития тромбоцитопении и остеопороза.

На сегодняшний день в специализированной литературе нет четких указаний относительно дозы применяемых антикоагулянтов. Получены данные о положительном влиянии эноксапарина 1 мг/кг при приеме два раза в день в течение шести месяцев либо 15 мг два раза в день в течение семи месяцев. В качестве альтернативных антикоагулянтов используют далтепарин 5000 МЕ/сут, нефрак-

ционированный гепарин 5000 МЕ каждые 12 часов [3].

*Молниеносная пурпура* – гетерогенная группа острых, потенциально летальных заболеваний, которые характеризуются обширным некрозом кожи и развитием периферической гангрены на фоне тромбоза дермальных капилляров и венул.

Патология чаще наблюдается у детей первых двух лет жизни в ответ на воздействие вирусного или бактериального антигена. У них развивается гиперергическая реакция по типу феномена Артюса или Санарелли – Шварцмана с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и острым некротическим тромбозом.

Молниеносная пурпура требует немедленного начала терапии для восполнения собственных антикоагулянтных факторов, дефицит которых отмечается в условиях диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также для профилактики тромбоза. С этой целью вводят свежезамороженную плазму или концентрат белка С, в зависимости от типа и причины развития пурпуры.

Несмотря на то что использование антикоагулянтов предотвращает прогрессирование тромбоза, их применение на раннем этапе заболевания дискуссионно. Это объясняется высоким риском кровотечений из-за снижения прокоагулянтных факторов. Однако, если пурпура сопровождается тромбозом крупных вен или центрального венозного катетера, назначение гепарина необходимо. Для снижения риска кровотечения его вводят вместе с замороженной плазмой [5].

Нефракционированный гепарин пациентам с молниеносной пурпурой следует вводить в дозе от 28 МЕ/кг/ч до достижения уровня анти-Ха от 0,3 до 0,7 ЕД/мл. Рекомендованная доза низкомолекулярных гепаринов составляет 1,0–1,5 мг/кг каждые 12 часов до достижения уровня анти-Ха 0,5–1,0 ЕД/мл.

Считается, что введение гепарина не позднее 72 часов от начала за-

болевания способствует уменьшению очагов некроза.

В долгосрочной перспективе антикоагулянты играют немаловажную роль в терапии молниеносной пурпуры, особенно в условиях дефицита или инактивации белков С и S.

Варфарин также широко применяется при лечении данного заболевания. Однако его следует назначать с особой осторожностью, так как данная терапия может способствовать истощению белков С и S и усугублять течение пурпуры. Лечение варфарином должно начинаться через несколько дней после применения гепарина, чтобы избежать варфарин-индуцированного некроза кожи и других тромботических осложнений [6].

Молниеносная пурпура, так же как геморрагический васкулит тяжелого течения, требует оказания медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В дальнейшем такие больные должны находиться под наблюдением ревматологов и гематологов.

Однако первые проявления заболеваний нередко выявляют врачи-дерматологи. Поэтому они должны знать патогенез и подходы к лечению этих патологий.

Антикоагулянты также применяются при феномене Рейно и ишемических язвах на пальцах при системной склеродермии, синдроме Снеддона и злокачественном атрофическом папулезе.

Препаратами первой линии для лечения *синдрома Рейно* и *язвенных поражений, сопровождающих склеродермию*, признаны блокаторы кальциевых каналов и вазодилаторы. Однако установлено, что введение эноксапарина способствует улучшению кровоснабжения тканей и более эффективному купированию симптомов заболеваний [7]. *Синдром Снеддона* (идиопатический, ассоциированный с первичным антифосфолипидным синдромом или системной красной волчанкой) характеризуется генерализованным ретикулярным ливедо и тромбозом сосудов головного мозга (как правило, средние



и задние мозговые артерии). Таким пациентам показана долгосрочная антикоагулянтная терапия, преимущественно варфарином.

*Злокачественный атрофический папулез*, или болезнь Кельмейера – Дегоса, – редкая мультисистемная тромботическая васкулопатия с невыясненной этиологией. В патологический процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и кожа. На коже появляются папулезные высыпания с типичной центральной фарфорово-белой атрофией и телеангиэктазией.

При злокачественном атрофическом папулезе назначают фибринолитические средства, иммуносупрессоры, биологические агенты (экулизумаб), а также антикоагулянты [8].

На сегодняшний день в научной литературе сообщается о применении низкомолекулярного гепарина при *красном плоском лишае*, особенно в случае торпидного течения. Это обусловлено антипролиферативным и иммуномодулирующим действием малых доз препарата.

Очень маленькие дозы низкомолекулярного гепарина способны блокировать реакции гиперчувствительности замедленного типа, выработку фактора некроза опухоли альфа, которые являются ключевыми элементами в патогенезе красного плоского лишая [9]. Так, эффективность эноксапарина, вводимого в дозе 3–5 мг один раз в неделю подкожно в течение 20 недель, была сопоставима с эффективностью преднизолона, применявшегося перорально [10].

Таким образом, антикоагулянты могут быть альтернативой для больных красным плоским лишаем, которые не отвечают на терапию топическими стероидами или такролимусом либо имеют противопоказания к назначению этих препаратов.

*Хроническая идиопатическая крапивница* ассоциируется с активацией каскада коагуляции и фибринолиза из-за вовлечения в патологический процесс эозинофилов и тканевых факторов, что

приводит к повышению выработки тромбина. У пациентов повышается уровень D-димера плазмы – маркера каскада коагуляции и активации фибринолитического пути (коррелирует с тяжестью заболевания), снижается чувствительность к антигистаминным препаратам [11]. Это объясняет эффективность низкомолекулярных гепаринов и фибринолитиков, таких как транексамовая кислота, когда отмечается торпидность к стандартной терапии заболевания.

В пилотном исследовании у 62,5% больных с хронической идиопатической крапивницей отмечено улучшение состояния на фоне применения надропарина (11400 МЕ/сут) и транексамовой кислоты (по 1 г три раза в день) в течение двух недель [11].

Гепарин может использоваться при лечении *герпетического дерматита*, *липоидного протеиноза* (препарат вводится в очаг поражения) и почечного зуда в отсутствие эффекта от традиционной терапии.

### Вторичные поражения кожного покрова на фоне антикоагулянтов и их терапия

На фоне применения гепаринов и других антикоагулянтов могут развиваться побочные реакции в виде экхимозов, пурпуры (рис. 2 и 3), некроза, инфильтрированных папул, а также реакции гиперчувствительности. Речь, в частности, идет о крапивнице, отеке Квинке и синдроме бабуина (типичные ярко-красные, отечные, сливающиеся высыпания на коже ягодиц, внутренней поверхности бедер, в верхней трети, иногда на грудной клетке и в подмышечных впадинах). Такая терапия может привести к телогеновому выпадению волос, изменению ногтей пластин (замедление роста, появление поперечных полос и подногтевых гематом).

Варфарин-индуцированный некроз кожи – редкое, потенциально угрожающее жизни состояние. Оно может развиваться у женщин с ожирением старше 60 лет, особенно при обширных хирургичес-



Рис. 2. Пациент Л. с экхимозом



Рис. 3. Пациент Д. с пурпурой

ких вмешательствах. Варфарин-индуцированный некроз кожи проявляется в течение трех – шести дней после введения высоких доз препарата ( $\geq 10$  мг). Заболевание начинается с внезапной боли, далее присоединяется эритема с четкими границами, геморрагические буллы, некроз и образуется струп. Описанные проявления наблюдаются преимущественно в зонах с хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой (молочные железы, живот, бедра и ягодицы). Лечение варфарин-индуцированного тромбоза кожи направлено на прекращение воздействия препарата. С этой целью вводят витамин К или концентрированный белок С. Варфарин заменяют гепарином, нефракционированным либо низкомолекулярным. Обширный некроз и образование



струпа могут потребовать хирургического лечения и даже пересадки кожи [12].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения обычно отмечается через 5–15 дней после введения нефракционированного гепарина, реже – после введения фондапаринукса. У больных отмечается нежная пурпурная сыпь с характерной сетевидной конфигурацией и четкими границами на фоне слабо выраженной эритемы. Высыпания могут возникнуть в месте инъекции, на участках с хорошо развитой подкожной клетчаткой и прогрессировать до некроза и струпа.

Диагноз «гепарин-индуцированная тромбоцитопения» устанавливается при снижении количества тромбоцитов в периферической крови и обнаружении антител к комплексу «гепарин/тромбоцитарный фактор 4». Для этого используется метод иммуноферментного анализа.

Лечение предполагает прекращение воздействия гепарина и замену его на один из прямых ингибиторов тромбина (лепирудин или аргатробан), гепариноидов (данапароиды) или фондапаринукс. Средняя продолжительность терапии составляет 4–12 недель. В отсутствие эффекта может быть

назначено внутривенное введение гамма-глобулина и плазмаферез [13].

### Заключение

В настоящее время антикоагулянты широко применяются для лечения и профилактики различных заболеваний, в том числе дерматологических. Однако на фоне их применения может развиваться ряд нежелательных побочных эффектов со стороны кожи. Знание особенностей влияния антикоагулянтов на состояние кожных покровов позволит разработать эффективные и безопасные схемы применения данной группы препаратов. ●

### Литература

1. Tsiara S., Pappas K., Boutsis D., Laffan M. New oral anticoagulants: Should they replace heparins and warfarin? // *Hellenic J. Cardiol.* 2011. Vol. 52. № 1. P. 52–67.
2. Adya K.A., Inamadar A.C., Palit A. Reticulate dermatoses // *Indian J. Dermatol.* 2014. Vol. 59. № 1. P. 3–14.
3. Di Giacomo T.B., Hussein T.P., Souza D.G., Criado P.R. Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs – a prospective study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 11. P. 1340–1346.
4. Osada S., Kimura Y., Kawana S. Case of livedoid vasculopathy with peripheral neuropathy successfully treated with low-dose warfarin // *J. Dermatol.* 2010. Vol. 37. № 1. P. 98–101.
5. Chalmers E., Cooper P., Forman K. et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management // *Arch. Dis. Child.* 2011. Vol. 96. № 11. P. 1066–1071.
6. Price V.E., Ledingham D.L., Krümpel A., Chan A.K. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans // *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 16. № 6. P. 318–322.
7. Denton C.P., Howell K., Stratton R.J., Black C.M. Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. Vol. 18. № 4. P. 499–502.
8. Theodoridis A., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos disease) – a review // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. Vol. 8. ID 10.
9. Stefanidou M.P., Ioannidou D.J., Panayiotides J.G., Tosca A.D. Low molecular weight heparin; a novel alternative therapeutic approach for lichen planus // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 141. № 6. P. 1040–1045.
10. Iraj F., Asilian A., Saeidi A. et al. Comparison of therapeutic effect of low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs. oral prednisone in treatment of patients with lichen planus; a clinical trial // *Adv. Biomed. Res.* 2013. Vol. 2. ID 76.
11. Asero R., Tedeschi A., Cugno M. Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 152. № 4. P. 384–389.
12. Kakagia D.D., Papanas N., Karadimas E., Polychronidis A. Warfarin-induced skin necrosis // *Ann. Dermatol.* 2014. Vol. 26. № 1. P. 96–98.
13. Krzych L.J., Nowacka E., Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2015. Vol. 47. № 1. P. 63–76.

### Anticoagulants in Dermatological Practice

Ye.V. Dvoryankova<sup>1</sup>, A.L. Piruzyan<sup>1</sup>, Z.A. Nevozinskaya<sup>2</sup>, D.R. Mildzikhova<sup>1</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center for Physical and Chemical Pharmacology Theoretical Problems

<sup>2</sup> Moscow Scientific-Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

*Different groups of anticoagulants and their place in dermatological practice are presented. Particularly, the use in the cases of hemorrhagic vasculitis, lightning purple, red flat lichen, chronic idiopathic urticaria. Considered the methods of such therapy undesirable reactions stopping – secondary lesions of the skin.*

**Key words:** anticoagulants, vasculitis, heparin, warfarin, skin lesions



# ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23–28 сентября / 2018

- Конгресс Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО)
- Школа ESTRO (EUROPEAN SOCIETY FOR RADIOTHERAPY & ONCOLOGY)
- III Международные чтения памяти А.Ф. Цыбы «Современные технологии в ядерной медицине: диагностика и лечение»
- Конгресс по раку молочной железы
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конгресс организаторов здравоохранения в онкологии
- VII Всероссийский конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»
- Конгресс по эндоскопической хирургии
- Конгресс по нейроонкологии
- Конгресс «Сестринское дело»

Реклама

Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146

[www.forum-forlife.ru](http://www.forum-forlife.ru)



# Эволюция представлений о патогенезе и терапии акне

Акне – один из самых распространенных дерматозов. Причиной развития и наиболее эффективным подходом к его лечению был посвящен симпозиум, организованный компанией «Гленмарк» в рамках научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула» (Москва, 21 февраля 2018 г.). Ведущие эксперты-дерматологи рассмотрели актуальные схемы моно- и комбинированной терапии данного дерматоза.



Профессор, д.м.н.  
А.Ю. Сергеев

Кожа заселена разнообразными микроорганизмами. Одни из них выполняют полезные функции, другие воздействуют негативно – могут вызывать воспаление, аллергические реакции, по-разному стимулировать иммунную систему. Как отметил Алексей Юрьевич СЕРГЕЕВ, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Сеченовского университета, председатель Общества

## Что могут бактерии при акне и что можем сделать мы?

теледерматологии и главный редактор [www.dermatology.ru](http://www.dermatology.ru), представленность микроорганизмов различается на разных участках кожи (сальная, влажная, сухая)<sup>1</sup>, а также в разные возрастные периоды (у детей преобладает одна микробиота, у подростков другая, у взрослых третья). На микробный пейзаж также оказывают влияние терапия антисептическими и антибактериальными препаратами, изменение диеты и образа жизни<sup>2</sup>. Уменьшение разнообразия видов, штаммов, таксонов получило название исчезающей микробиоты. Согласно результатам сравнительных исследований, у детей от семи до десяти лет микробиом более разнообразный с преобладанием стрептококков<sup>3</sup>. У подростков и преадоlesцентных лиц превалирует *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes*<sup>2</sup>. В крупнейших руководствах последних лет *P. acnes* рассматрива-

ется как одна из ведущих причин возникновения акне, хотя само заболевание не является инфекцией<sup>4</sup>. Предполагают, что *P. acnes* запускает процесс воспаления через толл-подобные и протеазные рецепторы клеток врожденного иммунитета, что приводит к синтезу антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкинов (ИЛ) 8, 12 и 1A), кератинизации в устье волосяного фолликула, клеточной адгезии и образованию биопленки.

В 2016 г. были выделены три рода пропионобактерий (*Acidipropionibacterium*, *Cutibacterium*, *Pseudopropionibacterium*). Изначально присутствует на коже только *Cutibacterium*<sup>5</sup>.

Одни исследователи считают, что *S. acnes* является чуть ли не возбудителем акне и исходной причиной его развития, поэтому следует применять специфическую противомикробную терапию и даже

<sup>1</sup> Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // Science. 2009. Vol. 324. № 5931. P. 1190–1192.

<sup>2</sup> Szabó K., Erdei L., Bolla B.S. et al. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota // Br. J. Dermatol. 2017. Vol. 176. № 2. P. 344–351.

<sup>3</sup> Coughlin C.C., Swink S.M., Horwinski J. et al. The preadolescent acne microbiome: A prospective, randomized, pilot study investigating characterization and effects of acne therapy // Pediatr. Dermatol. 2017. Vol. 34. № 6. P. 661–664.

<sup>4</sup> Zouboulis C.C., Katsambas A., Kligman A.M. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea, 2014.

<sup>5</sup> Scholz C.F., Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2016. Vol. 66. № 11. P. 4422–4432.



## Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

вакцинацию<sup>6</sup>. Другие полагают, что *S. acnes* – часть эволюционно сложившегося у человека микробиома кожи и препятствует проникновению чужеродных микроорганизмов в кожу. Это две полярные точки зрения. Однако существуют и промежуточные. Согласно им *S. acnes* активируется при акне (закупорка фолликула), инициирует воспаление, появление воспалительных элементов.

По словам А.Ю. Сергеева, воспаление может развиваться без участия *Cutibacterium* и *Propionibacterium acnes*. Сначала образуется сальная пробка, увеличивается количество питательных веществ и в фолликуле создаются анаэробные условия для размножения бактерий, затем происходит увеличение их популяции. Возможно, включаются более вирулентные механизмы, а затем выделяется много провоспалительных цитокинов, которые собираются в хромосомы, стимулируя разные звенья иммунитета<sup>7</sup>. Установлено, что *S. acnes* участвует в липогенезе. Изменение баланса липидов ассоциируется с образованием свободных жирных кислот, дефицитом линолевой кислоты, накоплением эфиров сквалена. Все это влияет на процессы воспаления и кератинизации в фолликулах<sup>7</sup>. Главным на сегодняшний день остается вопрос: является ли именно *S. acnes* ведущим и необходимым причинным фактором акне?

*S. acnes* индуцирует воспаление, однако есть и другие микробы, которые вызывают его, например

стафилококки. Кроме того, доказано, что не все виды кутибактерий и пропионабактерий и даже не все штаммы *S. acnes* являются патогенными. У одного человека может насчитываться до десяти клонов *S. acnes*. При этом у больных акне выделяют более специфичные клоны (клад I-1a), клональный комплекс СС18, в то время как у здоровых лиц наблюдается более гетерогенная популяция (клады). Клинический исход колонизации зависит от состояния макроорганизма, а не вариации клонов кутибактерий<sup>8</sup>.

Последние годы отмечается рост резистентных к антибиотикам штаммов и указывается на необходимость преодоления этого во избежание перекрестной резистентности<sup>9</sup>. Устойчивость к антибиотикам зависит от предшествующей терапии. Наибольшая устойчивость зафиксирована к эритромицину (75%)<sup>10</sup>.

С 1974 по 2003 г. устойчивость *P. acnes* к эритромицину значительно возросла. Как следствие, снизилась его эффективность в отношении сокращения воспалительных и невоспалительных элементов акне. При этом устойчивость штаммов к клиндамицину – полусинтетическому антибиотику группы линкозамидов за этот период практически не изменилась<sup>11</sup>.

На сегодняшний день наблюдается меньшая устойчивость к клиндамицину и фузидовой кислоте. Для сравнения: нечувствительность к клиндамицину составляет 43,98%, фузидовой кислоте – 10,27%.

К клиническим предикторам резистентности относится лечение более четырех месяцев, повторные курсы, комбинация системных и топических антибиотиков. Указывается также на возможность передачи резистентных штаммов.

У ранее не леченных пациентов с акне резистентность развивается через 12–14 дней от начала антибактериальной терапии.

На базе научно-исследовательского центра «Клиника дерматологии» с 2006 по 2016 г. проведено исследование микробиоты кожи 2634 пациентов с акне. Средний возраст пациентов, которые обращаются по поводу лечения акне, составляет 28 лет, 72% из них женщины. У больных идентифицируется *staphylococcus*, при этом доминирует золотистый стафилококк – 62,98% случаев. Связь между видом *Staphylococcus* и локализацией элементов сыпи, а также с полом и возрастом пациентов не выявлена.

По степени обсемененности выявленные стафилококки существенно превышают норму. Кроме того, отмечена их устойчивость ко всем современным макролидам. Нечувствительность достигает практически 92%. Устойчивость к аминогликозидам – гентамицину и неомицину – 30,93 и 25,84%.

Клиническая связь *Staphylococcus* и воспаления при акне очевидна. Стафилококки регулярно высеваются с кожи взрослых больных. У пациентов с тяжелыми формами акне и постакне обсемененность стафилококками выше<sup>12, 13</sup>.

<sup>6</sup> Nakatsuji T., Liu Y.T., Huang C.P. et al. Antibodies elicited by inactivated *Propionibacterium acnes*-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 10. P. 2451–2457.

<sup>7</sup> Qidwai A., Pandey M., Pathak S. et al. The emerging principles for acne biogenesis: A dermatological problem of puberty // Human Microbiome J. 2017. Vol. 4. P. 7–13.

<sup>8</sup> Lomholt H.B., Scholz C.F.P., Brüggemann H. et al. A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* clones from acne patients and healthy controls // Anaerobe. 2017. Vol. 47. P. 57–63.

<sup>9</sup> Dessinoti C., Zisimou C., Platsidaki E. et al. A cross-sectional study of clinical factors associated with acne facial scarring in patients with active acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. [Epub ahead of print].

<sup>10</sup> Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. № 3. P. 467–478.

<sup>11</sup> Simonart T., Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies // Br. J. Dermatol. 2005. Vol. 153. № 2. P. 395–403.

<sup>12</sup> Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014. № 4. С. 42–55.

<sup>13</sup> Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014. № 1. С. 63–70.

Научно-практическая конференция  
«Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула»

Установлено также, что устойчивость стафилококков к современным антибиотикам коррелирует с фактом их использования, обращением или необращением пациентов за медицинской помощью. Недавние исследования, проведенные российскими учеными, свидетельствуют, что у пациентов с акне пропионовые бактерии практически не различаются по видовому составу и степени обсемененности ими кожи, поэтому, очевидно, не играют ключевой роли при данном заболевании в отличие от золотистого стафилококка, который не только достоверно чаще обнаруживается, но и коррелирует с тяжестью течения акне<sup>14</sup>. Для лечения акне в настоящее время используются разные топические препараты. Они применяются как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. В ряде случаев топические препараты применяют совместно с системными. Эффективным и целесообразным может быть использование нескольких топических средств, воздействующих на разные звенья патогенеза. Поэтому следует рассмотреть возможность назначения их фиксированных комбинаций. Последние ассоциируются с увеличением не только эффективности, безопасности, но и приверженности пациентов терапии<sup>15, 16</sup>. Какие комбинации можно использовать? Можно сочетать бензоилпероксид с ретиноидами и антибиотиками. В первом случае возникает вопрос о безопасности лечения. Во втором – мы получаем преимущество в терапии за счет снижения риска развития резистентности бактерий. Что делать,

если она уже существует? Еще одна возможная комбинация – «ретиноиды + антибиотики». Данная комбинация не только снижает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, но и обладает кумулятивным действием.

Одним из примеров, содержащих такую комбинацию, является гель Клензит-С. В его состав входят ретиноид адапален 0,1% и антибиотик клиндамицина фосфат 1%. Адапален характеризуется противовоспалительным эффектом:

- ✓ уменьшает миграцию лейкоцитов;
- ✓ активность активирующего протеина 1 и синтез простагландинов, матриксных протеиназ;
- ✓ экспрессию толл-подобных рецепторов;
- ✓ высвобождение провоспалительных цитокинов.

Клиндамицин обладает противомикробным и противовоспалительным действием. Препарат влияет на численность *P. acnes*, уменьшает хемотаксис и липазы *P. acnes*.

Совместное применение клиндамицина и адапалена в два раза увеличивает пенетрацию антибиотика в сально-волосяном фолликуле (по сравнению с монотерапией). Благодаря этому повышается эффективность лечения<sup>17</sup>.

Поддерживающая терапия при акне предполагает использование соответствующих препаратов в интермиттирующем режиме. Это позволяет контролировать появление невоспалительных (комедоны) и воспалительных (папулы, пустулы) элементов акне<sup>18</sup>. Продолжительность такого лечения может достигать 12 месяцев.

Препаратом выбора для поддерживающей терапии является адапален (Клензит)<sup>16</sup>.

Наиболее оптимальным алгоритмом лечения акне препаратами Клензит можно считать следующий. При акне легкой степени тяжести (преимущественно комедональной формы) назначают гель Клензит один раз в сутки на ночь в течение 8–12 недель. При средней степени тяжести заболевания (преимущественно папуло-пустулезной форме) – гель Клензит-С. Режим нанесения: один раз в сутки перед сном в течение 8–12 недель. При достижении регресса пустулезных высыпаний через одну-две недели назначается гель Клензит – один раз в сутки перед сном в течение 8–12 недель. Поддерживающая терапия гелем Клензит проводится в интермиттирующем режиме. Гель наносится вечером два-три раза в неделю, длительность такого лечения составляет от шести до 12 недель.

Далее профессор представил результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования трех схем наружной комбинированной терапии акне: 0,1%-ного геля адапалена в сочетании с 1%-ным клиндамицином (первая группа), 0,05%-ного изотретиноина (вторая группа) и 0,05%-ного изотретиноина в сочетании с 2%-ным эритромицином (третья группа). В исследовании приняли участие 90 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести, выборка была сформирована с помощью ресурса [www.ugrei.net](http://www.ugrei.net). В течение 12 недель наблюдения по специальным шкалам оценивали клиническую тяжесть акне, качество жизни больных, частоту побочных эффектов, комплаентность

<sup>14</sup> Арзумян В.Г., Масюкова С.А., Сергеев А.Ю. и др. Активность секретируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017. № 1. С. 88–93.

<sup>15</sup> Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.

<sup>16</sup> Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с акне, 2015.

<sup>17</sup> Jain G.K., Ahmed F.J. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: in vitro and in vivo studies // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2007. Vol. 73. № 5. P. 326–329.

<sup>18</sup> Wolf J.E. Jr. Maintenance therapy for acne vulgaris: the fine balance between efficacy, cutaneous tolerability, and adherence // Skinmed. 2004. Vol. 3. № 1. P. 23–26.



## Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

и удовлетворенность лечением пациентами. К окончанию терапии регресс элементов акне в группах сравнения в среднем составил около 50% от исходного, что сопровождалось улучшением качества жизни и оценки лечения. Частота побочных эффектов в группах была сопоставимой (рис. 1–4).

Результаты исследования подтвердили эффективность наружного комбинированного лечения 0,1%-ными препаратами адапалена и клиндамицина (схема применения – один раз в сутки) с переходом на поддерживающую терапию адапаленом не позднее восьмой недели лечения. По совокупности оценок врача и больного наиболее перспективным является начало терапии акне с комбинированного препарата Клензит-С<sup>19</sup>.

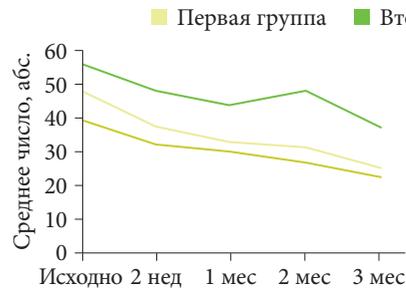


Рис. 1. Регресс комедонов на фоне терапии

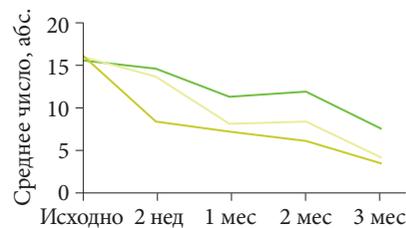


Рис. 2. Регресс папул и пустул на фоне терапии

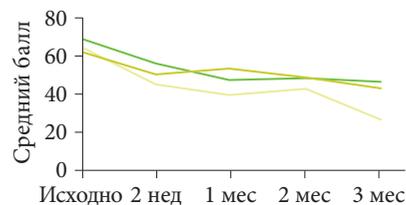


Рис. 3. Динамика значений индекса APSEA

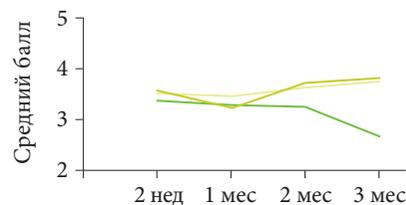


Рис. 4. Динамика показателей оценки лечения

### Фиксированные комбинации в современной терапии акне: не ищем тренды, а создаем

Акне – генетически обусловленное, хроническое, многофакторное заболевание кожи, сальных желез и волосяных фолликулов, то есть «патология пилосебацейного комплекса», пояснила Елена Николаевна ВОЛКОВА, д.м.н., профессор.

Среди значимых патогенетических факторов выделяют воспаление и иммунный ответ, аномальную кератинизацию выводных протоков сальных желез, гиперпродукцию кожного сала и микробную гиперколонизацию (*P. acnes* и др.). В настоящее время первое место в патогенезе отводится воспалению.

Определены также липиды, обуславливающие развитие акне: линолевая кислота, свободные жирные кислоты, сквален, сфингозин. Липиды избирательно регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. Промоторами дифференцировки являются керамиды, пролифера-

ции – сфингозин и сфингозил-фосфорилхолин. Стимуляторами пролиферации признаны цитокины. Образование комедонов индуцирует ИЛ-1-альфа. В свою очередь агонист рецептора ИЛ-1 и эпидермальный фактор роста снижают комедонообразование.

Гиперпродукция кожного сала – недостаточный, но важный фактор развития акне. Отмечается корреляция между количеством кожного сала и тяжестью заболевания. Гиперпродукция кожного сала также считается индикатором андрогенной активности. Изменение себопродукции ассоциируется с изменением численности *P. acnes* (наряду с комплексом бактерий – кожной микробиотой). Это связано с созданием оптимальной среды для их роста и размножения. Связь между тяжестью заболевания и количеством *P. acnes* на данный момент остается спорной. Однако



Профессор, д.м.н. Е.Н. Волкова

о роли этих бактерий в патогенезе акне свидетельствуют два фактора:

- 1) эффективность антибактериальной терапии;
- 2) наличие устойчивых к антибиотикам штаммов *P. acnes*.

Почему у одних лиц *P. acnes* вызывает воспаление, у других – нет? Воспалительный процесс при акне зависит от бактериологического фактора или от иммунной реакции носителя на *P. acnes*? На эти вопросы еще предстоит ответить. В ряде исследований проде-

<sup>19</sup> Макова Г.Н., Сергеев А.Ю., Свечников Е.В., Сергеев В.Ю. Открытое рандомизированное сравнительное исследование трех схем наружной комбинированной терапии угревой сыпи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 6. С. 50–59.



## Научно-практическая конференция «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула»

монстрировано, что жизнеспособные *P. acnes* значительно повышают выделение интерферона гамма, ИЛ-12p40 и ИЛ-8. Интерферон гамма – один из незаменимых цитокинов, индуцирующих иммунный ответ. Предполагают, что на участках, пораженных акне, его продукция усиливается. Это объясняет эффективность тетрациклина при лечении акне. Препарат не только оказывает бактериостатическое действие, но и снижает выработку интерферона гамма.

*P. acnes* – гетерогенная группа микроорганизмов. Виды различаются энзимными и гемолитическими свойствами. Однако гетерогенность *P. acnes* не является решающей в продукции цитокинов. Подтверждением служит тот факт, что *P. acnes* как здоровых, так больных доноров вызывали выработку противовоспалительных цитокинов.

Несмотря на кажущуюся изученность патогенеза акне, вопросов по-прежнему больше, чем ответов. До сих пор отсутствует единая классификация форм акне.

Согласно американской классификации существует четыре степени тяжести акне:

- ✓ первая степень характеризуется наличием комедонов (открытых и закрытых) и до десяти папул;
- ✓ вторая – наличием комедонов, папул и до десяти пустул;
- ✓ третья – наличием комедонов, папул, пустул и узлов (до трех);
- ✓ четвертая степень – выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Эксперты Российского общества дерматовенерологов и косметологов предложили подразделять акне на комедональные, папуло-пустулезные легко-средней тяжести, тяжелые папуло-пустулезные, узловатые умеренной тяжести, узловатые тяжелой степени и конглобатные.

Для элементов акне свойственен ложный полиморфизм.

Первоначальными элементами являются невоспалительные открытые и закрытые комедоны. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением, оно требует длительных курсов лечения, для удержания контроля над акне необходима поддерживающая терапия.

Далее Е.Н. Волкова перечислила принципы лечения акне:

- ✓ должно быть своевременным (ранним!);
- ✓ эффективным;
- ✓ способствовать разрешению или значимому уменьшению воспалительных и невоспалительных элементов.

Кроме того, обязательны поддерживающая терапия (для профилактики рецидивов), коррекция проявлений постакне, уход за кожей.

При назначении терапии следует учитывать предпочтения пациентов (удобство применения, минимальную кратность приема, органолептические свойства).

Тактика ведения больных зависит от их возраста и пола, степени выраженности и распространенности клинических проявлений акне, наличия сопутствующих патологий. При легкой степени тяжести показана только наружная терапия: топические ретиноиды, местные антибиотики, антибактериальные и противовоспалительные средства и их комбинации.

При средней степени тяжести рекомендуют топическую терапию в сочетании с системными антибиотиками, антибактериальными препаратами или комбинированными оральными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (у женщин).

При тяжелых формах акне следует совмещать системные ретиноиды и топическую терапию.

Топическая терапия ассоциируется с увеличением количества резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов. Кроме того, при применении топических антибиотиков часто развиваются аллергические реакции.

Медикаментозное лечение акне следует начинать как можно раньше. Это минимизирует риск развития проявлений постакне.

Считается, что применение топических ретиноидов (адапалена) способствует достижению желаемого эффекта терапии, повышает удовлетворенность и приверженность лечению.

Адапален (Клензит) – синтетический ретиноид четвертого поколения. Он показан для топической терапии *acne vulgaris*.

«Клензит – препарат патогенетического действия. Пациентов необходимо обучать его применению», – подчеркнула Е.Н. Волкова. Она также отметила, что необходимо предупреждать пациентов об отсроченном эффекте терапии: «Назначение препарата сегодня не приведет к эффекту завтра».

Препарат Клензит предотвращает образование микрокомедонов (антикомедогенное действие) и способствует удалению сально-кератиновой пробки (комедонолитическое действие). Помимо прямого воздействия на гиперкератоз он способен снижать синтез провоспалительных цитокинов, ингибировать миграцию нейтрофилов, липооксигеназы (противовоспалительный эффект). Таким образом, Клензит оказывает воздействие на три патогенетических фактора, и в этом заключается его неоспоримое преимущество.

Адапален также обладает омолаживающим эффектом, что обусловлено влиянием на металлопротеиназу.

Адапален является препаратом первого выбора для местного патогенетического лечения *acne vulgaris*: он показан для монотерапии *acne comedonica* и *acne papulopustulosa* легкой степени, а также для комбинированной терапии *acne papulopustulosa* средней и тяжелой степени.

Курс лечения в среднем длится 12 недель (не менее 30 г препара-



## Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

та в форме геля при нанесении препарата только на область лица). Гель нужно бережно наносить на пораженные участки кожи один раз в день на ночь. Кожа должна быть предварительно очищена. Препарат нельзя наносить на периорбитальную и периоральную области.

Терапевтический эффект развивается через четыре – восемь недель, стойкое улучшение – через три месяца.

Клензит – гель на водной основе, который не содержит масляных ингредиентов. Действующее вещество представляет собой микрокристаллы одинакового размера, что способствует равномерной дисперсии. Перечисленные особенности препарата обеспечивают эффективную доставку активного вещества в пораженные зоны, лучшую переносимость лечения и оптимальные косметические свойства<sup>20</sup>.

Клензит можно назначать для длительной поддерживающей терапии, при переводе пациентов с системной терапии на топическую. К препарату не формируется резистентность.

Эффективность и переносимость адапалена в форме геля 0,1% по сравнению с плацебо изучались в двух клинических исследованиях. В них включали пациентов от 12 до 30 лет с акне легкой и средней степени тяжести. Режим применения средства – один раз в сутки перед сном в течение 12 недель<sup>21</sup>.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном A. Lucky и соавт., приняло участие 237 пациентов (125 мужчин и 112 женщин). Они

были разделены на две группы терапии: адапален в форме геля 0,1% и плацебо. Больные также применяли средства ухода, не содержащие мыла. От использования увлажнителей им было рекомендовано отказаться.

Адапален оказался более эффективным в отношении влияния на невоспалительные, воспалительные и все элементы сыпи. В среднем число высыпаний уменьшилось на 34, 32 и 34% соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем для всех трех параметров). В группе плацебо данные показатели составили 18, 17 и 18% соответственно. Терапия адапаленом ассоциировалась с большим количеством побочных эффектов со стороны кожи, но они легко переносились большинством пациентов.

В исследовании L.E. Millikan и соавт. ( $n = 350$ ) были получены аналогичные результаты. Терапия адапаленом в отличие от применения плацебо способствовала сокращению невоспалительных элементов на 35% (против 15%), воспалительных – на 14% (против 6%), всех элементов – на 30% (против 15%).

Результаты обоих исследований свидетельствуют, что адапален в форме геля 0,1% обладает хоро-

шей эффективностью, переносимостью и профилем безопасности (низкая частота кожных побочных эффектов).

Проведено несколько крупных сравнительных рандомизированных исследований адапалена<sup>22, 23</sup>. Результаты терапии адапаленом 0,1% и третиноином в разных концентрациях (от 0,025 до 0,1%) подтверждают сопоставимый клинический эффект препаратов при лучшей переносимости первого. Уменьшение общего количества высыпаний более чем на 50% наблюдалось уже через 4–12 недель терапии. Однако монокомпонентные препараты не всегда эффективны.

Последним трендом в лечении акне является применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой. Такие препараты воздействуют на разные звенья патогенеза, разные этапы образования элементов акне (таблица). Как следствие, повышаются скорость наступления эффекта, удобство применения и приверженность лечению.

Клензит-С представляет собой комбинацию адапалена и клиндамицина. В 1 г геля содержится 1 мг адапалена и 10 мг клиндамицина. Действие адапалена направлено

### Точки приложения топических препаратов

Группа препаратов	Гиперпродукция кожного сала	Фолликулярный гиперкератоз	Бактериальная гиперколонизация	Воспаление
Ретиноиды	-	++		+
Антибиотики	-	-	++	++
Бензоилпероксид	-	+	+++	+
Азелаиновая кислота	-	+	+	+

Примечание. «-» – не прямой или слабый эффект, «+» – умеренный эффект, «+++» – очень сильный эффект.

<sup>20</sup> Galvin S.A., Gilbert R., Baker M. et al. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations // BJD. 1998. Vol. 139. Suppl. 52. P. 34–40.

<sup>21</sup> Lucky A., Jorizzo J.L., Rodriguez D. et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris // Cutis. 2001. Vol. 68. № 4. Suppl. P. 34–40.

<sup>22</sup> Ellis C.N., Millikan L.E., Smith E.B. et al. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris // Br. J. Dermatol. 1998. Vol. 139. Suppl. 52. P. 41–47.

<sup>23</sup> Cunliffe W.J., Danby F.W., Dunlap F. et al. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris // Eur. J. Dermatol. 2002. Vol. 12. № 4. P. 350–354.

<sup>24</sup> Shalita A., Weiss J.S., Chalker D.K. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34. № 3. P. 482–485.



## Научно-практическая конференция «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула»

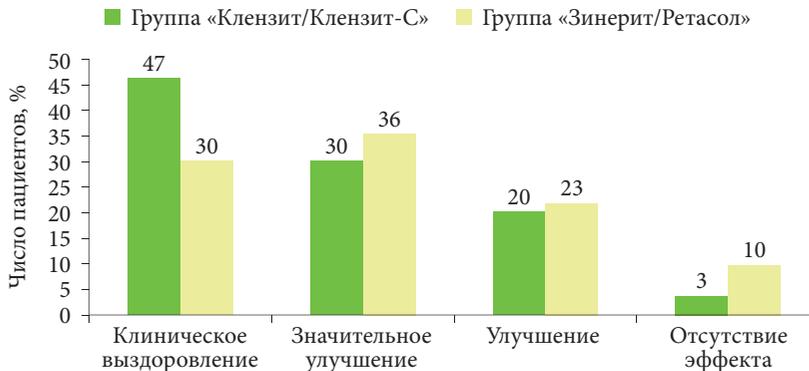


Рис. 5. Оценка эффективности комбинаций «Клензит/Клензит-С» и «Зинерит/Ретасол» через 12 недель терапии

на нормализацию процессов фолликулярной дифференцировки и пролиферации. Он препятствует образованию микрокомедонов (предшественников комедонов и воспалительных элементов), оказывает противовоспалительное действие, улучшает пенетрацию других топических компонентов. Включение клиндамицина в препарат обеспечивает антибактериальное (сокращение популяции *P. acnes*) и противовоспалительное действие (подавление лейкоцитарного хемотаксиса, снижение содержания жирных кислот). Вещество способствует уменьшению числа воспалительных элементов и препятствует их развитию<sup>24</sup>. Еще одной особенностью клиндамицина является антикомедогенный эффект: за счет ингибирования липазы снижается количество свободных жирных кислот и уменьшается количество комедонов.

Для оценки фактического снижения эффективности топического эритромицина и клиндамицина T. Simonart и M. Dramaix проанализировали результаты клинических исследований, проведенных с 1974 по 2003 г. Эффективность эритромицина в отношении снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов ежегодно уменьшалась на 2,14 и 2,03% соответственно. Эффективность клин-

дамицина с течением времени изменилась незначительно. При этом резистентность *P. acnes* к терапии продолжала нарастать<sup>11</sup>. Высокая чувствительность *P. acnes* – еще одно преимущество клиндамицина.

Применение Клензит-С в течение четырех – восьми недель с переключением в дальнейшем на монотерапию препаратом Клензит в режиме постоянной или поддерживающей терапии обеспечивает регресс элементов акне в среднем на 50% к 12-й неделе, что соответствует показателям эффективности, установленным в последних международных исследованиях. Применение комбинации «Клензит/Клензит-С» оказалось эффективнее комбинации «Зинерит/Ретасол» в отношении разрешения элементов акне. 60 пациентов с акне легкой, средней и тяжелой степени в возрасте от 11 до 38 лет были разделены на две группы терапии. Первая получала Клензит-С один раз в сутки перед сном в течение двух-трех недель до устранения воспалительных проявлений, далее – Клензит по той же схеме в течение шести – восьми недель. Вторая группа применяла сначала лосьон Зинерит два раза в сутки (утром и вечером) в течение двух-трех недель, далее – Ретасол по аналогичной схеме от шести до восьми недель.

В первой группе большее число пациентов достигли клинического выздоровления (рис. 5). Терапия комбинацией «Клензит/Клензит-С» способствовала более выраженному противовоспалительному эффекту, быстрому разрешению невоспалительных (комедоны) и воспалительных (папулы и пустулы) элементов (через 7–14 дней). Стойкий клинический эффект отмечался у 93,3% больных уже через восемь недель. Немаловажно, что гели Клензит и Клензит-С не оказывают фотосенсибилизирующего действия<sup>25</sup>, поэтому их можно назначать в летнее время.

В 2016 г. опубликованы обновленные Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне Российского общества дерматовенерологов и косметологов, в которых адапален (Клензит) и его комбинация с топическим антибиотиком, например клиндамицином (Клензит-С), предложены в качестве препаратов первой линии терапии разных форм акне. Комбинация клиндамицина и адапалена включена в рекомендации с высоким уровнем доказательности В.

### Заключение

**П**роблема эффективного лечения акне обусловлена развитием резистентности штаммов к антибиотикам. Препараты для наружного применения Клензит и Клензит-С компании «Гленмарк» предназначены не только для терапии разных форм акне, но и для предупреждения рецидивов заболевания. Приведенные докладчиками результаты исследований свидетельствуют, что применение этих препаратов позволяет добиваться стойкого эффекта, а также повышает приверженность пациентов лечению. ●

<sup>24</sup> Leyden J.J. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne // Semin. Cutan. Med. Surg. 2001. Vol. 20. № 3. P. 139–143.

<sup>25</sup> Cetiner S., Ilknur T., Ozkan S. Phototoxic effects of topical azelaic acid, benzoyl peroxide and adapalene were not detected when applied immediately before UVB to normal skin // Eur. J. Dermatol. 2004. Vol. 14. № 4. P. 235–237.

# КЛЕНЗИТ-С

(АДАПАЛЕН+КЛИНДАМИЦИН)

# КЛЕНЗИТ

(АДАПАЛЕН)

заметное  
действие уже в  
первые недели<sup>1</sup>

устойчивый  
контроль над  
проблемой\*

1



РУ № ЛСР-005531/07  
от 28.12.2007

2



РУ № ЛСР-005106/07  
от 28.12.2007

## У ТВОЕЙ КОЖИ ЧИСТОЕ БУДУЩЕЕ!

\*Стойкое улучшение после 3-х месячного применения, согласно Инструкции по медицинскому применению препарата Клензит

1. М.М. Кохан, Ю.В. Кеникфест, А.И. Полищук. Актуальные подходы к наружной терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии №2, 2016, стр. 83-87.

**КЛЕНЗИТ: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Угревая сыпь. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к одному из ингредиентов препарата, беременность, период лактации. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Наружно. Перед применением геля Клензит необходимо очистить и высушить кожу лица. Легким прикосновением равномерно наносить гель на пораженную поверхность один раз в день перед сном на чистую сухую кожу, избегая попадания препарата в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается после 4-8 недель лечения, стойкое улучшение — после 3-х месячного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Раздражение кожи (лечение необходимо приостановить до исчезновения раздражения кожи или сократить частоту применения)

**КЛЕНЗИТ-С: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Угревая сыпь. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к одному из ингредиентов препарата, беременность, период лактации. Возраст до 12 лет (данные по безопасности и эффективности отсутствуют). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Наружно. Перед применением геля Клензит-С необходимо очистить и высушить кожу. Легким прикосновением равномерно наносить гель на пораженные участки кожи один раз в день перед сном, избегая попадания препарата в глаза и на губы. Терапевтический эффект развивается через 1-4 недели, курс терапии 2-4 недели. Стойкое улучшение после 3-х месячного лечения. Повторные курсы лечения после консультации с врачом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Сухость кожи, раздражение, ощущение жжения, эритема, контактный дерматит, крапивница. Раздражение век, зуд, припухлость век. Боль в животе, желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота, рвота).

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препаратов Клензит С и Клензит.

07-17-RUS-026-KLNC. Реклама

**glenmark**

ООО «Гленмарк Имплэкс» Россия, 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, Бизнес-центр «Вивальди Плаза» Т: +7(499) 951 00 00, Факс: +7 (499) 951 00 00, доб. 7702 / 7703, www.glenmarkpharma.com, www.glenmark-pharma.ru

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

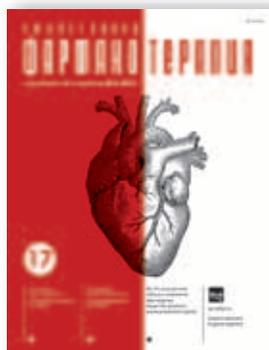
**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



**Журналы для врачей различных специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



**Журнал для провизоров и фармацевтов**



**Журнал для организаторов здравоохранения**



# САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

25-27 ОКТЯБРЯ 2018, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ  
И КОСМЕТОЛОГОВ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

## В ПРОГРАММЕ:

- СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ
- ТВОРЧЕСКИЕ ПЛОЩАДКИ
- ПРАКТИЧЕСКИЕ МАСТЕР-КЛАССЫ
- ДИСКУССИИ
- ОБМЕН МНЕНИЯМИ
- ПРАЗДНИЧНАЯ И ТВОРЧЕСКАЯ  
АТМОСФЕРА ВЫСТАВКИ

## ВАЖНАЯ ДАТА:

**ДО 10 СЕНТЯБРЯ 2018**

ГАРАНТИРОВАННОЕ БРОНИРОВАНИЕ  
НОМЕРОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОЙ ЦЕНЕ  
И ОПЛАТА ПРОЖИВАНИЯ В ОТЕЛЕ

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
- МИКОЛОГИЯ: ЧТО НОВОГО ДЛЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГОВ
- КОСМЕТОЛОГИЯ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ЗАДАЧ
- ЛЕЧЕНИЕ ВЫПАДЕНИЯ ВОЛОС
- ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ
- КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
- НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ
- ДЕРМАТОЗЫ В ДЕТСКОМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ
- НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
- ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ
- ДЕРМАТОСКОПИЯ

## ТЕМАТИКИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВКИ:

- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
- КОСМЕТОЛОГИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ
- ЛЕЧЕБНАЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ КОСМЕТИКА
- ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕЗОТЕРАПИИ, ПИЛИНГА И КОНТУРНОЙ ПЛАСТИКИ, ПРЕПАРАТЫ БОТУЛОТОКСИНА
- СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ
- МЕДИЦИНСКИЕ ЛАЗЕРНЫЕ СИСТЕМЫ
- РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812)380-31-52

(812)380-31-53

(812)380-31-54

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

[welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)



# IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

3–5 ОКТЯБРЯ 2018 | МОСКВА | ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75

## 8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

Более **300 ДОКЛАДЧИКОВ** российских и иностранных  
Более **150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ** – ведущих российских  
и зарубежных производителей и поставщиков лабораторного  
оборудования и расходных материалов  
Свыше **50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ**

### ТРАДИЦИОННЫЕ ФОРУМЫ

- День сепсиса
- Клиническая цитология
- Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций
- Обращение медицинских изделий in vitro
- Экономика и организация лабораторной службы
- Медицина 5П
- Молекулярно-генетическая лабораторная диагностика в онкологии

### НОВЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Цифровая медицина. Big data и системы поддержки врачебных решений
- Стандартизация и гармонизация – пути к сопоставимости результатов исследований. Где мы сейчас?
- Хромато-масс-спектрометрия – ключ к решению сложных диагностических задач
- Мужское здоровье и новые маркеры в практике уролога

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Лабораторная диагностика в клинической практике:

- Кардиология
- Эндокринология
- Гематология
- Урология
- Дерматовенерология
- Орфанные заболевания

### IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

- ПОСТЕРНАЯ ЗОНА
- ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)
- ФОТОВЫСТАВКА «Израиль глазами российских лабораторных работников», «Лабораторный город и его жители»
- МУЗЫКА И ИСКУССТВО

### СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- ДЕНЬ ИЗРАИЛЯ
- ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ им. В.В. МЕНЬШИКОВА
- КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



Реклама

ОРГКОМИТЕТ:  
АССОЦИАЦИЯ «ФЛМ»



+7 (499) 348-21-06  
congress@fedlab.ru  
www.congress.fedlab.ru

