



Новые подходы к терапии инфекций кожи

В первую декаду сентября в Москве прошел XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. В его рамках состоялось несколько научных симпозиумов, в том числе сателлитный симпозиум «Инфекции кожи: важные практические алгоритмы», организованный при поддержке компании «Гленмарк». В ходе работы съезда прозвучали и другие выступления, посвященные этой теме.

Инфекции кожи: важные практические алгоритмы

Лечение инфекций кожи остается актуальной проблемой. Каковыми могут быть решения, обсудили Алексей Викторович САМЦОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заслуженный деятель науки РФ, и Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

В настоящее время одной из причин высокого риска инфицирования кожи считается нарушение ее микробиома.

Понятие генетического состава микроорганизмов появилось в 2000-х гг. благодаря Дж. Ледербергу (J. Lederberg). Именно он ввел термин «микробиом человека». Об этом напомнила присутствующим профессор Е.А. Аравийская. По ее словам, этот термин объединяет не просто бактерии, живущие на коже, а их геном, который находится во всем организме. В рамках исследований традиционным (культуральным) методом можно оценить примерно 1% таких микроорганизмов.

Когда речь идет о генетическом составе, изучается более тонкая структура, рибосомальная РНК (16S rRNA), и благодаря этому удается охарактеризовать большее количество микроорганизмов. Это привело к появлению классификации¹, существенно отличающейся от обычной, всем известной классификации бактерий, и новых терминов, например *firmicutes* и *proteobacteria*. И хотя, по мнению А.В. Самцова, данная классификация больше предназначена для микробиологов, в ней перечислены и те бактерии, с которыми имеют дело дерматологи. «Базис – это кокковая флора, пропионы, кислые бактерии, определяющие патогенез кожных болезней», – подчеркнула Е.А. Аравийская.

Спикер также отметила, что после открытия микробиома появилось много работ, доказавших гетерогенность микроорганизмов, живущих на поверхности кожи. Эта гетерогенность связана прежде всего с локализацией¹. Действительно, область, которая легко аэрируется, и область, в которой присутствует секрет потовых желез, и область полной окклюзии, например в перианальной складке, – это совершенно разные области в плане жизнедеятельности микроорганизмов. Начиная с 2011–2013 гг.

стали появляться работы, в которых описывались конкретные локализации.

По мнению Е.А. Аравийской, на сегодняшний день микробиом можно охарактеризовать как совокупность генетического состава микроорганизмов, которая может быть ограничена определенной зоной, органом и т.п.

В свою очередь профессор А.В. Самцов отметил, что кожу человека колонизирует комплекс бактерий, грибов, вирусов, к которому можно добавить и клещей рода *Demodex folliculorum*. Сообщество микроорганизмов неоднородно и зависит от количества сальных желез, увлажненности, температуры, а также от генетических и экзогенных факторов¹. В связи с этим родилась новая парадигма, что микроорганизмы – это не только патогены. Причиной дерматозов может стать дисбаланс в экосистеме комменсалов.

Профессор Е.А. Аравийская согласилась с этим утверждением, добавив, что если баланс нарушается, то какие-то микроорганизмы начинают доминировать и, обладая провоспалительным эффектом, могут приводить, с одной стороны, к инфекционному поражению кожи, например пиодермии, с другой стороны, к обострению хронического воспалительного дерматоза, типичной моделью которого является атопический дерматит.

¹ Chen Y.E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges // J. Am. Acad. Dermatol. 2013. Vol. 69. № 1. P. 143–155.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»



Профессор, д.м.н. А.В. Самцов

Профессор А.В. Самцов отметил, что наличие на коже патогенных возбудителей не обязательно приводит к развитию дерматозов. Среди защитных механизмов указывают состояние барьерного слоя кожи, систему фагоцитирующих мононуклеаров, элементы врожденного иммунитета, антимикробные пептиды и антибиотические свойства микробиома².

По словам А.В. Самцова, на сегодняшний день за рубежом в основном используется термин «инфекции кожи и мягких тканей». Именно в эту группу и входят пиодермии, которые можно определить как инфекционные заболевания кожи, которые развиваются в результате внедрения в нее патогенных пиококков, прежде всего стафилококков и стрептококков.

По словам Е.А. Аравийской, базовые принципы терапии кожных инфекций – назначение этиологической терапии, которая может быть не только топической, но и топической и системной, препятствование диссеминации процесса и воздействие на предрасполагающие факторы. При этом топическая терапия доминирует и в отдельных случаях более значима, чем системная.

Оба спикера были едины в том, что препаратом номер один в терапии



Профессор, д.м.н. Е.А. Аравийская

пиодермий является мупироцин. Профессор А.В. Самцов подчеркнул, что эффективность этого препарата была предметом большого количества исследований. В них сравнивали действие мупироцина с действием бацитрацина и неомицина. Было доказано, что по эффективности мупироцин превосходил указанные антибактериальные препараты³. Мупироцин включен в Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов с высоким уровнем достоверности и достоверности – А1+.

Е.А. Аравийская напомнила, что сейчас большинство стандартов ведения пациентов с пиодермиями – и европейские, и американские рассматривают мупироцин как препарат первой линии. В клинической практике вместо синтомицина и эритромицина все чаще применяются антибактериальные топические препараты.

А.В. Самцов упомянул еще о нескольких интересных работах, свидетельствующих о потенциале антибиотиков в части воздействия на штаммы *Staphylococcus aureus*. Он обратил внимание присутствующих на то, что эти штаммы обладают минимальной резистентностью к мупироцину в отличие от боль-

шинства антибиотиков. На сегодняшний день резистентность – это первая проблема при выборе терапии. Со своей стороны профессор Е.А. Аравийская напомнила о сравнительных исследованиях, в которых топический мупироцин сравнивали с топическим неомицином, бацитрацином, фузидиевой кислотой, полимиксином, хлортетрациклином и даже с системной антибактериальной терапией.

Далее спикеры обсудили причины большой востребованности мупироцина.

По словам Е.А. Аравийской, первые разработки, связанные с мупироцином, относятся к 1960-м гг. Данный препарат имеет природное происхождение. Из *Pseudomonas fluorescens* получили вещество, названное мониевой кислотой. Данное вещество оказывало антибактериальное воздействие. На сегодняшний день доказан его эффект и в отношении микроорганизмов.

Профессор А.В. Самцов подчеркнул, что мупироцин практически не всасывается здоровой поверхностью кожи, то есть обладает низкой активностью против представителей нормального микробиома⁴. Это очень важно при терапии кожных инфекций. Спикер также рассказал, как происходит синтез белка в бактериальной клетке, и о роли в этом синтезе мупироцина. Существует фермент, который катализирует образование комплекса транспортной РНК и изолейцина. Далее они доставляются в соответствующие клетки – изолейцин-транспортные РНК-синтазы. Если в процесс включается мупироцин, а этот фермент имеет большое сродство с мупироцином, изолейцин вытесняется, бактериальная клетка не получает белок и погибает. Именно этот механизм, по мнению обоих спикеров, объясняет, почему так долго существует молекула этого лекарственного

² Fitzpatrick's Dermatology in General medicine. 8th ed. Vol. 2. P. 2027–2047.

³ Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41. P. 1373–1406.

⁴ Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. Т. 1. № 1. С. 57–65.



средства, но при этом не развивается резистентность к ней.

В качестве примера А.В. Самцов привел данные собственного исследования клинической эффективности мупироцина в форме мази (Супироцин, компания «Гленмарк») у пациентов с пиодермиями⁵. В результате применения препарата клиническое выздоровление наступило у 77,5% больных уже на пятые сутки. Через 15 дней клиническое выздоровление было зафиксировано у 100% пациентов. Спикеры также обсудили профиль безопасности мупироцина. Е.А. Аравийская отметила, что, поскольку препарат не всасывается, его разрешено использовать в терапии кожных инфекций у детей с двухмесячного возраста, при беременности и лактации, а также у пожилых пациентов.

Мупироцин не является фотосенсибилизирующим средством.

Еще одним достоинством препарата является его лекарственная форма. Современные мази, которые изготавливаются в условиях технологического производства, – это прежде всего синтетические жировые и жироподобные основы, так называемые макрогели, которые придают гидрофильность препарату, поэтому их можно наносить на очаг с экссудативным воспалением.

Далее спикеры перешли к обсуждению терапии хронических воспалительных дерматозов. Прежде всего они отметили, что нарушение баланса микробиома приводит к воспалительным реакциям, что подтверждено изучением микробиома при хронических воспалительных дерматозах. По словам А.В. Самцова, микробиом может утяжелять течение дерматоза, в частности стимулировать такой

Первые разработки, связанные с мупироцином, относятся к 1960–м гг. Препарат имеет природное происхождение.

Из *Pseudomonas fluorescens* получили вещество, названное мониевой кислотой. Данное вещество оказывало антибактериальное воздействие. На сегодняшний день доказан его эффект и в отношении микроорганизмов. Мупироцин практически не всасывается здоровой поверхностью кожи, то есть обладает низкой активностью против представителей нормального микробиома

важный элемент развития того же атопического дерматита, как тимический стромальный лимфопоэтин, с выброса которого и начинается патологическая реакция⁶.

Дерматозы, по словам А.В. Самцова, нередко осложняются вторичной инфекцией, в частности *Candida albicans* или *S. aureus*. Чаше регистрируются осложнения у пациентов с атопическим дерматитом. Это связано с тем, что при данном заболевании наблюдается избыточная колонизация кожи патогенами, причем как в местах высыпаний, прежде всего экссудативных, мокнущих, так и на видимо неизменной коже, а *S. aureus*, так же как дрожжеподобные грибы, поддерживает воспалительный процесс. При различных дерматозах неатопического генеза, в частности при профессиональной экземе кистей, колонизация *S. aureus* также играет существенную роль в патологическом процессе⁷.

По словам Е.А. Аравийской, существуют экзогенные и эндогенные факторы риска, поэтому правильно говорить о том, что нарушения барьеров кожи при дерматозах – это нарушения и в связи

с генетическими особенностями дерматоза, и в связи с механическими расчесами. Как только нарушается состояние барьеров, меняется состояние микробиома. И наоборот, изменение микробиома приводит к повреждению кожного барьера. Если говорить о наиболее часто встречающихся дерматозах, то и атопический дерматит, и себорейный дерматит, и экзема, и аллергический контактный дерматит – это болезни зудящие, это дерматозы воспалительные, связанные с нарушением барьерных свойств кожи⁸.

Подводя итог этой части дискуссии, А.В. Самцов отметил, что дерматозы часто осложняются бактериальными, грибковыми и смешанными инфекциями. В патогенезе дерматозов значимую роль играют и патогенные стафилококки, и различные микробные ассоциации, и патогенные грибы. В очагах поражения наблюдается выраженный дисбиоз кожи, наполовину снижается доля защитного *S. epidermidis* и возрастает количество условно-патогенной флоры⁹. При вторичном инфицировании дерматозов назначают

⁵ Самцов А.В., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р., Чаплыгин А.В. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина в терапии пиодермий // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. Т. 88. № 3. С. 86–90.

⁶ Jagielski T., Rup E., Ziolkowska A. et al. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods // BMC Dermatol. 2014. Vol. 14. P. 3.

⁷ Li L.F., Yuan X.Y. Detection and analysis of bacteria flora in the skin of the patients with non-atopic eczematous dermatitis // J. Clin. Dermatol. 2003. Vol. 32. № 2. P. 74–75.

⁸ Proksch E., Brasch J. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of contact dermatitis // Clin. Dermatol. 2012. Vol. 30. № 3. P. 335–344.

⁹ Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema // MMW Fortschr. Med. 2009. Vol. 151. № 19. P. 31–34.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

комбинированную терапию, которая воздействует на воспаление. Оптимальный ее вариант – глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с антимикотиками и антибиотиками¹⁰. Новации связаны с применением топических ГК, которые нормализуют микробиом кожи как в очагах поражения, так и в здоровой на вид коже¹¹.

Таргетным препаратом при лечении хронических воспалительных дерматозов является Кандидерм. В его состав входят беклометазон, клотримазол и гентамицин. Беклометазон – сильный нефторированный стероид с высоким профилем безопасности. Согласно международной классификации, он входит в группу (III) препаратов с выраженной противовоспалительной активностью. Уникальный механизм биоактивации стероида в очаге воспаления обеспечивает мощное и таргетное не только противовоспалительное, но и противоэдематозное действие. Беклометазона дипропионат является пролекарством, то есть химически модифицированной формой лекарственного средства, которая в биосредах человеческого организма в ходе метаболических процессов превращается в лекарственное средство, обладающее более высокой степенью активности, чем в условиях *in vitro*¹².

С точки зрения спикеров, реакция биоактивации в очаге воспаления имеет важное преимущество, поскольку может решить проблему неумеренного нанесения препарата пациентами. Кроме того, это выделяет беклометазон как актуальный препарат для тех пациентов, которые

опасаются побочных эффектов от применения ГК.

Антимикотическое действие клотримазола хорошо известно и определяется воздействием на такую важную часть мембраны, как эргостерол. Препарат блокирует его синтез за счет воздействия на фермент 14- α -деметилазу. У гентамицина двойной механизм действия. Вещество одновременно подавляет биосинтез белков и повреждает цитоплазматическую мембрану возбудителя инфекции.

Предметом обсуждения также стал вопрос, какие ГК предпочтительнее – хлорированные или фторированные. А.В. Самцов обратил внимание на то, что хлор – это основной анион внеклеточной жидкости. Потребность в нем составляет 2–4 г. При использовании фтора острая токсичность возникает уже при дозе 35 мг/кг. Хлор характеризуется биосовместимостью, используется в природных органических соединениях, фтор – только в синтетических молекулах. Эффективность Кандидерма, содержащего нефторированный ГК беклометазон, сравнивалась с эффективностью препарата, в состав которого входит другой фторсодержащий ГК – бетаметазон^{13, 14}. В частности, установлены низкий потенциал атрофогенности и отсутствие заметного системного воздействия у беклометазона и системное, потенциально атрофогенное действие у бетаметазона. При этом на фоне применения последнего отмечалось более частое развитие местных нежелательных реакций. Кандидерм продемонстрировал явное преимущество –



Профессор, д.м.н. Е.Н. Волкова

в проведенном сравнительном исследовании в группе Кандидерма наблюдался более выраженный противовоспалительный эффект. Препарат был более эффективным в уменьшении инфильтрации, воспаления и шелушения. На фоне применения Кандидерма снижение симптомов заболевания наблюдалось в 90% случаев.

Вопросу диагностики клинических разновидностей микозов был посвящен доклад Елены Николаевны ВОЛКОВОЙ, д.м.н., профессора, научного консультанта Центрального института дерматокосметологии, врача-дерматовенеролога высшей квалификационной категории. По словам спикера, для микозов характерен клинический полиморфизм, который нередко затрудняет диагностику заболевания. В качестве примера Е.Н. Волкова привела конкретные нозологии.

Дерматофитную инфекцию ошибочно называют кандидозной granulomой. Пациенты с дерматофитной инфекцией, как правило, обращаются к врачам или косме-

¹⁰ Кубанова А.А., Волнухин В.А., Вавилов А.М. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М., 2005.

¹¹ Gonzalez M.E., Schaffer J.V., Orlow S.J. et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 75. № 3. P. 481–493.

¹² Соколова Т.В., Гладыко В.В., Флакк Г.А. и др. Микробная экзема как инфекционно-зависимый дерматоз в практике врача-дерматовенеролога. Учебное пособие для врачей. М.: Ваш формат, 2017.

¹³ Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94. № 2. С. 78–83.

¹⁴ Матушевская Е.В., Масюкова С.А., Скрипкина П.А., Чистякова Т.В. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита // Современные проблемы дерматологии, иммунологии, врачебной косметологии. 2009. № 2. С. 14.



тологам по поводу удаления гипертрофических разрастаний. Сам диагноз их обычно не интересует. Исследования показывают, что возбудителем патологии является *Trichophyton mentagrophytes*.

При проведении гистологического исследования в патологических очагах отмечается преобладание признаков гиперкератоза над признаками воспалительной реакции дермы и образование гранулематозной ткани.

Интердермальная реакция – это микотический дерматит. Ее трудно дифференцировать, так как подобные высыпания характерны и для других дерматозов.

Дерматофития стоп, сквамозная форма, – распространенная патология, которая, как правило, не представляет трудностей для диагностики. Пациенты часто лечатся самостоятельно ГК, установив диагноз в Интернете. И только в отсутствие эффекта обращаются к врачам-дерматовенерологам. Клиническая картина смазывается, поэтому посев на грибы не проводится. Возбудителем этой дерматофитии признан *Trichophyton rubrum*. В дебюте болезни клиническая картина схожа с таковой фотодерматита и других дерматитов. Типичные очаги с резкими фестончатыми границами – руброфития гладкой кожи голени. Нередко патологию принимают за красный плоский лишай. Для уточнения диагноза требуется оценка клинических проявлений и субъективных жалоб.

Под маской дерматофитии стоп дисгидротической формы нередко скрываются различные варианты течения дерматозов. Ее патогномный симптом – фолликулит. Развитие данной формы заболевания связано с применением разных топических ГК в течение длительного времени с перерывами, с заменой самыми простыми

антибактериальными средствами, но эта стратегия не приводит к положительному результату.

Чем лечить микозы? По мнению спикера, в фокусе имидазольные антимикотики. Их роль в терапии микозов сложно переоценить. Две трети клинических рекомендаций приходится на долю этих азолов, за них выступают 70% дерматологов в европейских странах. В первую очередь речь идет о сертаконазоле. Сертаконазол – современный препарат из наружных имидазолов, которые доступны в России. Помимо антимикостатического он оказывает антимикоцидное действие, что обусловлено присутствием бензотиофеновой группы, введенной в молекулу препарата. Именно наличием этой группы объясняются свойства, отличающие сертаконазол, или сертамикол, от других азолов. Бензотиофен обладает значительной противогрибковой активностью и придает эту функцию препарату с меньшей токсичностью и высокой липофильностью. Все это определяет безопасность и эффективность лекарственных средств, содержащих сертаконазол, в том числе Офломикола¹⁵.

Наличие в составе препарата бензотиофеновой группы также объясняет его способность проникать в кератинизированные структуры без системной резорбции¹⁵. Процент системного всасывания настолько минимальный, что им можно пренебречь. Таким образом, фунгицидная активность сертаконазола обеспечивается главным образом благодаря бензотиофеновой группе.

Профессор Е.Н. Волкова напомнила, что для существования гриба в организме хозяина нужны доставка питательных веществ и сбалансированный приток аминокислот. Именно из этих аминокислот клетка хозяина образует под влиянием

протеаз необходимые вещества. Эти аминокислоты в свою очередь поглощаются микроорганизмом. И одна из них – аминокислота триптофан. Бензотиофеновая группа в составе сертаконазола сходна по химической структуре с триптофаном и имитирует его индольное кольцо. Это позволяет сертаконазолу легче, чем триптофану, проникать в плазматическую мембрану грибов. После селективного взаимодействия бензотиофеновой группы с компонентами мембраны в ней образуется комплекс воронок – своеобразных дыр, каналов, которые хорошо видны при электронной микроскопии. Из-за них нарушается поток электролитов и других важных химических веществ, что приводит к разрушению скелетона клетки. В результате нарушения баланса и оттока органелл клетка погибает. Налицо феномены конкурентного ингибирования и химической мимикрии, когда бензотиофеновая группа препарата заменяет сходную по структуре аминокислоту триптофан¹⁶. Этим механизмом объясняется фунгицидная активность сертаконазола в более низких концентрациях и его эффективность в отношении штаммов грибов с перекрестной резистентностью к имидазолам.

В научных исследованиях, в которых сертаконазол сравнивался с нафтифином, бифоназолом и тербинафином, показана высокая активность сертаконазола.

Что касается воздействия сертаконазола на *Candida*, он ингибирует процесс перехода бластоспор гриба в псевдогифы, то есть нарушает ключевой процесс в патогенезе кандидоза.

Доказан широкий спектр не только фунгистатического, но и фунгицидного действия сертаконазола в низких концентрациях практически на всех возбудителей. Исследования,

¹⁵ Raga M., Palacin C., Castello J.M., Ortiz J.A. New imidazole antifungal agents derived from benzo b thiophene // Eur. J. Med. Chem. 1986. Vol. 21. № 4. P. 329–332.

¹⁶ Горячкина М.В., Белоусова Т.А., Потеева Н. Сертаконазол в местном лечении поверхностных микозов кожи // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 6. С. 46–51.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

в которых Офломикол сравнивался с 1%-ным кремом тербинафина, продемонстрировали беспрецедентные результаты: 100% пациентов вне зависимости от вида гриба клинически излечились¹⁷.

Нередко поверхностные микозы осложняются вторичной бактериальной инфекцией. И в этой ситуации помогает Офломикол, поскольку кроме выраженного противогрибкового действия он обладает антибактериальными свойствами. Препарат активен в отношении первичных возбудителей инфекции и возбудителей-оппортунистов, а также простейших рода *Trichomonas*¹⁸.

Например, картина поражения может напоминать ту, которая свойственна интертригиозному кандидозу. А на самом деле возбудителем является *Pseudomonas*. Для описания ситуации, когда возбудители поражения ногтей пластин – бактериальные агенты,

было введено понятие «онихобактериоз»¹⁹. Что это такое? Кератиноциты плотно прилегают друг к другу (феномен «кирпичной кладки»). В небольших зазорах между кератиноцитами даже у здоровых людей присутствуют бактерии. При онихобактериозе бактерии проникают в прилегающие к зазорам кератиноциты, лизируют их стенки и образуют сплошную бактериальную массу.

При онихобактериозе показана системная терапия, а также использование лака Офломил. Кроме того, как правило, врач и пациент сталкиваются с проблемой разрыхления ногтевой пластины и удаления гиперкератотического наложения. Отслойки можно убирать одну за другой, можно использовать окклюзионные повязки, но все это стало неактуальным после появления патчей Офлосилк. Их можно наклеить на сутки-двое, размягчить ногтевую пластинку, очистить

ее и продолжить лечение. В данном случае эффективен лак Офломил, который обладает выраженной фунгицидной активностью, быстро проникает в ногтевую пластину (в течение 24 часов) и сохраняется в ней до десяти дней, образуя защитную пленку.

Метаанализ клинических исследований доказал преимущество комбинированной терапии с использованием лака Офломил и системных препаратов. Было также продемонстрировано влияние использования лака на сокращение частоты рецидивов онихомикоза. Важным моментом является профилактика микозов после системной терапии. Для этих целей достаточно одного-двух нанесений в неделю лака Офломил.

Таким образом, семейство препаратов «офло» – Офломикол, Офлосилк и Офломил является надежным в лечении и профилактике микотической инфекции.

Наружная терапия акне: традиции и новации

В своем следующем докладе, прозвучавшем в рамках съезда, А.В. Самцов рассмотрел современные аспекты терапии акне.

Прежде всего выступающий отметил основные патогенетические факторы акне, к которым относятся себоцит (выделение кожного сала салными железами), кератиноциты (изменение ороговения в фолликулах, приводящее к образованию комедонов), колонизация *Cutibacterium acnes* и воспаление²⁰. Все названные факторы в той или иной степени воздействуют

на формирование микрокомедона, а уже потом развиваются клинические проявления акне.

На сегодняшний день наружная терапия может воздействовать на три из четырех звеньев патогенеза – *C. acnes*, воспаление и патологический фолликулярный гиперкератоз.

Профессор А.В. Самцов подчеркнул, что в пролиферации всех филолипов *C. acnes* большая роль принадлежит дисбалансу микробиома²¹. Изучить все филолипы *C. acnes* очень сложно, поскольку они являются частью нормальной

резидентной флоры. В настоящее время установлено шесть филолипов, только некоторые из них связаны с развитием акне, в частности филолип IC²².

В присутствии *C. acnes* повышается экспрессия Toll-like-рецептора 2 (TLR-2), в результате активируются провоспалительные цитокины, увеличивается их уровень, активируются матриксные металлопротеиназы (MMPs), происходит разрыв фолликула, начинается воспаление и *C. acnes* попадает в дерму. В ответ на это происходит мощная реакция со стороны врожденного иммунитета²³.

На сегодняшний день считается, что воспаление также принимает

¹⁷ Круглова Л.С., Понич Е.С., Бабушкин А.М. Оценка эффективности крема сертаконазола у больных микозом стоп // Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15. № 6. С. 66–73.

¹⁸ Лещенко В.М. Морфология, физиология, экология грибов (принципиальные положения) // Materia Medica. 1997. № 2. С. 5–9.

¹⁹ Арзуманян В.Г., Кабаева Т.И. Новое о микробном поражении ногтевых пластинок – онихомикоз/онихобактериоз // Спехи медицинской микологии. Т. 10 / под ред. Ю.В. Сергеева. М., 2007. С. 40–45.

²⁰ Gollnick N. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // JEADV. 2015. Vol. 29. № 5. P. 1–7.

²¹ Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. № 5. P. 8–12.

²² Grice E., Serge J. The skin microbiome // Nat. Rev. Microbiol. 2011. Vol. 9. № 4. P. 244–253.

²³ Dreno B., Gollnick H.P.M., Kang S. et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015. Vol. 29. Suppl. 4. P. 3–11.



Согласно гайдлайну Американской академии дерматологии, на сегодняшний день при акне наиболее широко следует использовать топические ретиноиды. Они играют важную роль в ходе основной и поддерживающей терапии и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах. При воспалительных формах акне данные препараты показаны в комбинации с антимикробными средствами

ет участие в формировании акне на всех этапах – от микрокомедона до постакне²³.

Согласно гайдлайну Американской академии дерматологии, к ключевым патогенетическим факторам, участвующим в формировании акне, относятся фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *S. acnes*, повышенная продукция кожного сала и комплекс воспалительных механизмов, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет²⁴.

Исходя из сказанного выше, очень важно использовать в топической терапии акне препараты, которые наиболее эффективно воздействуют на конкретные звенья патогенеза.

Согласно представленному ранее гайдлайну, при акне показаны бензоил пероксид, антибиотики, ретиноиды, азелаиновая и салициловая кислоты, а также дапсон (5%-ный гель)²⁴. Все эти препараты хорошо известны в России, за исключением дапсона.

В гайдлайне Американской академии дерматологии также указано, что наиболее широко сейчас используются топические ретиноиды. Они играют важную роль в основной и поддержи-

вающей терапии акне и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах. При воспалительных формах акне данные препараты показаны в комбинации с антимикробными средствами. Топический адапален безопасен при лечении акне у детей. Ретиноиды оказывают комедонолитическое действие, препятствуя образованию микрокомедонов, а также противовоспалительное. Таким образом, ретиноиды в целом и адапален в частности воздействуют на два из четырех звеньев патогенеза акне²⁴.

В сравнительных исследованиях адапален продемонстрировал такую же эффективность, как и третиноин и бензоил пероксид, но с существенно меньшей частотой нежелательных явлений, чем у третиноина.

Мнение о том, что лечить воспалительные формы акне надо комбинированными препаратами с фиксированной дозой, сформировалось достаточно давно. Есть несколько аргументов в пользу этой точки зрения. Во-первых, комбинация ретиноидов и противомикробных препаратов воздействует на три из четырех патогенетических звеньев акне: фолликулярную кератинизацию, колонизацию *S. acnes* и воспаление. Во-вторых, применение одного препарата вместо двух удобнее. И в-третьих, ретиноид нормализует десквамацию, что позволяет антибиотику накапливаться в более высокой концентрации в сально-волосном фолликуле, где и находится *S. acnes*. Следовательно, комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия антибиотиком²⁰.

Что касается антимикробных препаратов, выбор пал на клиндамицин, потому что его сравнение прежде всего с эритромицином по показателям резистентности оказалось не в пользу эритроми-

цина, резистентность к которому наиболее высока.

Стратегия по уменьшению антибиотикорезистентности при терапии акне сформировалась еще в 2009 г. На основании того что развитие резистентности связано с частым использованием антибиотиков и системные антибиотики могут приводить к системной резистентности, топические – к локальной, было четко указано, что топические антибиотики могут использоваться длительно при акне легкой и средней степени тяжести в сочетании с бензоил пероксидом или топическими ретиноидами. Это положение актуально до сих пор и приводится во всех современных гайдлайнах. Длительность применения антибиотиков – от 6 до 12 недель. Следует избегать приема антибиотиков как системных, так и наружных в качестве моно- и поддерживающей терапии акне.

Докладчик обратил внимание аудитории на два дженерика адапалена – Клензит и комбинированный препарат Клензит С (сочетание адапалена и клиндамицина). Клензит С воздействует и на фолликулярную гиперкератинизацию, и на воспаление, и на *S. acnes*, то есть на те три звена патогенеза, на которые только и можно воздействовать с помощью наружных средств.

Клензит и Клензит С эффективны при лечении комедональной и папуло-пустулезной (легкой и средней степени тяжести) форм акне. Препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, способствуют быстрому разрешению невоспалительных и воспалительных (пустул и папул) элементов через 7–14 дней. Стойкий клинический эффект достигается у 93,3% больных к окончанию срока наблюдения (восемь недель).

²⁴ Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 74. № 5. P. 945–973.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

Клензит и Клензит С хорошо переносятся, удобны в применении. Данные средства могут быть рекомендованы как для моно-, так и для комбинированной терапии акне.

В случае комедонального акне лица топические ретиноиды более эффективны, чем азелаиновая и салициловая кислоты²⁰.

Применять топические ретиноиды нужно до восьми недель, если эффект отсутствует, препараты отменяются. В случае положительного эффекта лечение продолжается как минимум 12 недель. Далее назначается поддерживающая терапия, преимущественно топическими ретиноидами. Их можно применять достаточно долго.

Профессор А.В. Самцов также сделал акцент на новых технологиях, которые направлены на повышение эффективности и безопасности действия комбинированного препарата Клензит С, так называемые микросферы²⁵. Адапален заключается в микросферы, так называемые микрогубковые системы доставки лекарственного препарата. Что это дает на практике? Снижается вероятность развития нежелательных явлений, которые нередко наблюдаются при применении ретиноидов, в частности адапалена. Микрогубковые системы изготавливаются из биологически инертных полимеров. Их безопасность дока-

зана в обширных исследованиях. Они не вызывают раздражения, не мутагенны, не токсичны и не поддаются биологическому разложению.

И если говорить об адапалене микросферическом и обычном адапалене с точки зрения безопасности и переносимости, то показатели почти в 1,5 раза выше у микросферического адапалена.

Эффективность адапалена микросферического сопоставима с эффективностью обычного адапалена.

С учетом сказанного ранее несомненно, что микросферическая технология делает адапален микросферический препаратом выбора в лечении акне.

Рациональная терапия атопического дерматита, ассоциированного с бактериальной и микотической инфекцией

Тему осложненного атопического дерматита (АтД) осветила Татьяна Вениаминовна СОКОЛОВА, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Московского государственного университета пищевых производств, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории.

Спикер подчеркнула, что рациональная терапия АтД, осложненного бактериальной и микотической инфекцией, – актуальная проблема медицины в целом. Традиционно считалось, что атопический дерматит – патология детского возраста. В настоящее время специалистов настораживает резкое увеличение числа больных среди подростков и взрослых. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость АтД у подростков в 2,3 раза выше, чем у детей.

Из определения АтД как мультифакториального воспаления кожи следует, что причиной его развития могут быть различные факторы, в числе которых трофоаллергены, пыльца, химические вещества, однако наиболее важная роль отводится инфекционным аллергенам.

В настоящее время медицинская общественность акцентирует внимание на целевом назначении лекарственных средств в клинической практике. Изданы приказы Минздрава России об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи и требования к организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности²⁶.

Клинические фармакологи считают, что ошибки фармакотерапии являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой²⁷. Нецелевое назначение



Профессор, д.м.н.
Т.В. Соколова

лекарственных средств можно считать одним из экзогенных факторов, влияющих на хронизацию и персистенцию дерматоза.

Целью исследования, результаты которого представила спикер, было изучение в клинической практике фармакотерапии АтД, осложненного бактериальной и микотической инфекциями, у детей. Проанализирована 251 амбулаторная карта. Пациенты в соответствии с классификацией, принятой в педиатрии, были под-

²⁵ Ganesh A., Subash Chandran M.P., Aparna P. et al. Microsponge – a novel drug delivery sistem: an overview // Indo. Am. J. P. Sci. 2018. Vol. 5. № 5. P. 4823–4830.

²⁶ Приказы Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», от 07.06.2019 № 381н «Требования к организации проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

²⁷ Лепяхин В.К. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности клинической терапии // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2008. № 1. С. 4–10.



разделены на три группы: от 7 до 12 лет – дети, от 12 до 14 лет – подростки раннего периода, от 15 до 17 лет – подростки позднего периода. В исследование не включили детей до 7 лет (их было 12), а также детей с тяжелым течением дерматоза (их было 11).

Среднетяжелая степень АтД в три раза преобладала над легкой. Рецидивирующее течение – в семь раз над непрерывным. Среднее число рецидивов в год составляло 2,4. Обострение наблюдалось в три раза чаще, чем стадия неполной ремиссии.

Среднетяжелая степень фиксировалась в два раза чаще при наличии трех и более сопутствующих заболеваний, что указывало на необходимость контакта со смежными специалистами.

Распространенный процесс отмечался у 41% больных.

Вторичная пиодермия наблюдалась у каждого третьего ребенка, ее поверхностные формы преобладали у 91% детей.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек выявлен у каждого пятого пациента.

Более тяжелое течение АтД имело место у подростков позднего периода. Частота обострений АтД из-за действия инфекционных аллергенов увеличивалась с возрастом от 32 до 54%. В данной группе преобладали вторичная пиодермия, которая составляла 41%, и кандидоз кожи, на который приходилось 34%. Кроме того, число сопутствующих заболеваний без учета клинических манифестаций «атопического марша» было максимальным и составляло 2,7, что указывало на необходимость получения консультации у смежных специалистов и использования дополнительных лекарственных средств.

В ходе исследования изучались спектр и частота, приоритеты дерматологов в использовании препаратов для наружной терапии АтД. Основными препаратами были топические ГК. В среднем за два года назначали их 2,5 наименования.

Беклометазона дипропионат, который соответствует критериям идеального топического ГК, был незаслуженно забыт, хотя является пролекарством – химически модифицированной формой лекарственного вещества, которая в биологических средах организма метаболизируется в лекарственное средство, обладающее высокой активностью. Данный препарат включен Всемирной организацией здравоохранения в перечень эффективных и безопасных лекарственных средств

Эмоленты вообще не применялись. Топические антимикотики и топические антибактериальные препараты практически не использовались. Топические ингибиторы кальциневрина применяла треть больных, и тоже с нарушениями.

Выявлены следующие приоритеты врачей в назначении топических ГК детям. Однокомпонентные препараты получали практически все дети, трехкомпонентные – более 50% детей, двухкомпонентные – 31%.

В педиатрической практике при лечении АтД принято соблюдать определенную последовательность при выборе топических ГК: начинают с негалогенизированных препаратов, затем подключают топические, содержащие атомы хлора, и лишь в третью очередь – содержащие атомы фтора.

Оценивалась также статистика назначения врачами препаратов с учетом возраста детей. Можно было предположить, что частота использования хлорированных и фторированных препаратов увеличится с возрастом детей. Однако исследование показало, что врачи предпочитали гидрокортизона 17-бутират, метилпреднизолон ацепонат и мометазона фуоат и с одинаковой частотой назначали их во всех возрастных группах, то есть выбор препаратов проводился стереотипно, эмпирически, без учета особенностей течения дерматоза (наличия частых рецидивов и непрерывного течения заболевания).

В совместных клинических рекомендациях Союза педиатров России, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Российского общества дерматовенерологов четко прописано, что применение сильных фторированных стероидов, к которым относится бетаметазона дипропионат, в педиатрической практике нежелательно в силу высокого риска развития побочных стероидных лекарственных реакций. В США двухкомпонентный препарат, имеющий в составе бетаметазона дипропионат и клотримазол, разрешен для применения с 17 лет, а монокомпонентные препараты бетаметазона дипропионата – с 12 лет.

Таким образом, одной из причин персистенции заболевания, а может быть, и формирования непрерывного течения дерматоза является эмпирический подход к выбору топического ГК.

В ходе исследования также анализировали приверженность пациентов терапии. Оказалось, что дети от 15 до 17 лет не привержены терапии. Данный показатель в указанной когорте составлял всего 1,5%. Такие пациенты редко посещали дерматолога – за два года 1,7 раза, потому что использовали предыдущие схемы лечения, которые обеспечивали временный эффект.

В то же время беклометазона дипропионат в сочетании с гентамицином и клотримазолом (Кандидерм), который соответствует



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

критериям идеального топического ГК, был незаслуженно забыт, хотя он является пролекарством – химически модифицированной формой лекарственного вещества, которая в биологических средах организма метаболизируется в лекарственное средство, обладающее высокой активностью. Препарат включен Всемирной организацией здравоохранения в перечень эффективных и безопасных лекарственных средств. Даже при использовании пациентами с бронхиальной астмой в виде спрея в качестве длительной базисной терапии системный эффект препарата отсутствует. Системная абсорбция беклометазона дипропионата в 1,7 меньше, чем у бетаметазона валерата²⁸. Нормальный уровень кортизона в сыворотке крови при использовании беклометазона сохраняется в 100% случаев, бетаметазона – в 70%²⁹.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и инструкциям по медицинскому применению препаратов, топические ГК в сочетании с антибактериальными, антисептическими и противомикробными препаратами могут использоваться только при наличии признаков вторичного инфицирования кожи и короткими курсами. Однако изученные в ходе исследования истории болезни свидетельствовали о противоположном: трехкомпонентные топические ГК назначались 58% больных без наличия пиодермии, двухкомпонентные – практически каждому третьему. Чередование двух- и трехкомпонентных препаратов на протяжении двух лет происходило в 13% случаев. Что касается частоты использования комбинированных то-

пических ГК с антибиотиками на фоне системной антибактериальной терапии, лидировали двухкомпонентные (топический ГК плюс антибиотик). Они назначались достаточно часто как без пиодермии – в 71% случаев, так и при пиодермии – в 68% случаев. Возникает вопрос: может быть, врачи определяют суперантигены стафилококка лабораторными методами при непрерывном течении дерматоза? Однако такое исследование упоминалось только в 12% историй болезни.

«Назначение комбинированных топических ГК с антибиотиками в отсутствие пиодермии, а тем более на фоне системной антибактериальной терапии необоснованно», – прокомментировала профессор Т.В. Соколова. Поверхностная пиодермия, преобладающая при atopическом дерматите, в амбулаторной клинической практике отмечалась у 91% больных. Ее можно было купировать с помощью современных топических антибиотиков.

Критериям идеального антибактериального препарата соответствует мупирицин (Супирицин). Его получают из культуры *Pseudomonas fluorescens*. Препарат подавляет синтез бактериальных белков путем связывания с изолейцин-транспортной РНК-синтезасой. Он обладает высокой активностью против основных возбудителей бактериальных инфекций кожи и не воздействует на предшественников нормальной микрофлоры. Бактерицидный эффект развивается при местном применении, сохраняется в течение 24–36 часов. Препарат характеризуется максимальным антибактериальным потенциалом – 98% при метициллин-резистентных штаммах *S. aureus*, устойчивых к большой группе

антибиотиков β-лактамов. Минимальная резистентность отмечена в отношении *S. aureus* – 2%. Супирицин не всасывается с поверхности здоровой кожи, но при нарушении ее целостности в поверхностных слоях создаются высокие стабильные концентрации, сопоставимые с концентрацией системных антибиотиков.

Возвращаясь к описанию исследования, профессор Т.В. Соколова отметила, что кандидоз кожи у подростков позднего периода был максимальным и выявлен у 47 больных. При этом системные антибиотики получала практически половина подростков раннего периода и подростков позднего периода. Доля подростков с поверхностным кандидозом, получавших ранее двухкомпонентные топические ГК с антибиотиками в отсутствие пиодермии, была в 2,5 раза выше среди подростков позднего периода.

Использование при АтД двухкомпонентных топических ГК с антибиотиками, особенно в сочетании с системной антибактериальной терапией, в отсутствие пиодермии – предиктор возникновения кандидоза как медикаментозного осложнения.

При АтД у подростков кандидоз протекал как многоочаговый процесс, при этом лидировал кандидоз крупных складок – 87%. И как ни странно, приоритетными для лечения кандидоза данной локализации были трехкомпонентные топические ГК. Кроме того, в нарушение рекомендаций педиатров и дерматологов среди них лидировали топические ГК с атомами фтора: бетаметазона дипропионат в сочетании с гентамицином и клотримазолом.

Клинические проявления кандидоза отмечались на деликатных

²⁸ Täuber V.U., Amin M., Fuchs P. et al. Comparative studies in man on the percutaneous absorption of diflucortolone valerate, betamethasone-17-valerate, beclomethasone dipropionate and flucinolone acetone // *Arzneimittelforschung*. 1976. Vol. 26. № 7b. P. 1492–1495.

²⁹ Patel R.S., Wallace A.M., Hinnie J., McGarry G.W. Preliminary results of a pilot study investigating the potential of salivary cortisol measurements to detect occult adrenal suppression secondary to steroid nose drops // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2001. Vol. 26. № 3. P. 231–234.



участках кожного покрова, поэтому выбор топического ГК должен быть рациональным.

В большинстве случаев топические ГК можно наносить на площадь поражения не более 20%. При этом топика очагов поражения при АтД – розовый цвет – не соответствует топике очагов поражения при кандидозе. Поэтому для очагов АтД целесообразно использовать топические ГК, а для очагов кандидоза – топические антимикотики. Это особенно важно в педиатрической практике.

Кандидоз является маркером иммунодефицита в организме, и клинические его проявления у больных АтД возникают на участках кожного покрова, нетипичных для АтД, что является косвенным доказательством снижения иммунитета. Таким образом, его можно оценивать как медикаментозное осложнение нерациональной терапии.

Критериям идеального антимикотика соответствует сертаконазол (Офломикол). Благодаря тому что препарат имеет азоловый матрикс и принципиально новое кольцо бензотриофена, он обладает двойным механизмом действия, снижая риск развития резистентности микроорганизмов и число рецидивов. Офломикол обладает выраженными фунгицидным, антибактериальным и противовоспалительными эффектами, а также препятствует образованию микцелиальной формы дрожжей. Препарат также обладает максимальной специфичностью: действует на дерматофиты, дрожжевые грибы, плесневые грибы, бактерии и даже на резистентные штаммы грибов. Спектр его специфической активности значительно выше, чем у аллиламинов, тербинафинов, имидазолов и полиенов. Офломикол при кандидозе, который развивается при АтД, активнее нафтифина в 48 раз, тербинафина – в десять раз и бифоназола – в пять раз.

Отягощать течение АтД могут и липофильные дрожжи рода *Malassezia*, способные продуцировать иммуноглобулин Е. И опять топика гиперколонизации кожи липофильными дрожжами рода *Malassezia*, за исключением кожи лица и шеи, не будет соответствовать топике АтД. В связи с этим при гиперколонизации кожи липофильными дрожжами не стоит назначать антибиотики. На очаги АтД предпочтительнее наносить Кандидерм, а на очаги малассезиоза – топический антимикотик.

Таким образом, основными составляющими рационального подхода к фармакотерапии АтД у детей в амбулаторной практике являются детальный анализ причин неэффективности предшествующей терапии, акцент на индивидуальных особенностях течения дерматоза, исключение стереотипов в выборе одних и тех же лекарственных средств из года в год, приоритет в выборе препаратов, отличающихся высоким уровнем безопасности и разнонаправленным механизмом действия на патологический процесс в коже, учет рекомендаций по использованию лекарственных средств, указанных в инструкциях по их применению. При частых рецидивах заболевания и формировании непрерывного процесса надо активно использовать дополнительные методы обследования и привлекать смежных специалистов.

По словам профессора Т.В. Соколовой, в исследовании использовалась тактика рациональной наружной фармакотерапии АтД. При АтД, осложненном поверхностной пиодермией, тушировали пустулы анилиновыми красителями, Кандидерм назначали утром с учетом биоритма кортизола, Супироцин – в обед и вечером. При АтД без клинической манифестации пиодермии обследовали пациентов на наличие суперантигена ста-

филококка. Если он выделялся, Кандидерм назначали утром, Супироцин – вечером. При АтД, осложненном поверхностным кандидозом, схема лечения была следующей. На очаги АтД наносили Кандидерм, на очаги кандидоза – Офломикол. При АтД, сочетающемся с гиперколонизацией кожи липофильными дрожжами рода *Malassezia*, порядок ведения пациентов был таким: если отмечались клинические проявления или повышенный титр специфического иммуноглобулина к *Malassezia*, на очаги АтД наносили Кандидерм. Для лечения кожи лица, шеи и плечевого пояса использовали базисную терапию.

Использование приведенной выше тактики наружной терапии позволило уменьшить число рецидивов, перевести непрерывное течение заболевания в рецидивирующее и добиться стойкой ремиссии заболевания в течение шести – восьми месяцев.

Заключение

Несмотря на технологическое развитие и все большее внимание к соблюдению санитарных норм и правил, число кожных инфекций в мире неуловимо растет. Одна из проблем современной медицины – антибиотикорезистентность, которая в случае кожных инфекций приводит к множественным нежелательным явлениям, рецидивам заболевания и его непрерывному течению.

В то же время на сегодняшний день в арсенале дерматовенерологов и косметологов есть достаточно много новых технологических лекарственных средств, которые позволяют сделать терапию кожных инфекций быстрой и эффективной. И, как подчеркнула в своем выступлении профессор Т.В. Соколова, от медицины требуется совсем немного: правильная диагностика и хорошее лечение. ●