

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

8
2013*дерматовенерология
и дерматокосметология №1*

Актуальное интервью

Профессор Н.Г. КОЧЕРГИН о современных подходах к терапии атопического дерматита и псориаза

Клиническая эффективность

Целесообразность применения Тимодепрессина у больных с тяжелым псориазом

Место топических ГКС в лечении дерматозов

Схема терапии больных хроническим уретропростатитом с включением мирамистина

Применение Экозитрина при хроническом урогенитальном хламидиозе

Оригинальные исследования

Оценка безопасности и эффективности эбастина в профилактике холодовой крапивницы

Сочетанное применение системного антибиотика и топического иммуномодулятора (Генферон) у пациентов с урогенитальным трихомониазом

Случай из практики

Опыт альтернативного применения дапсона у пациента с тяжелой рефрактерной холинергической крапивницей

эбастин
КЕСТИН®
БЫСТРОЕ РАСТВОРЕНИЕ



РАСТВОРИ АЛЛЕРГИЮ.

Эффективнее, чем привычные средства (лоратадин/цетиризин) от всех видов аллергии!¹⁻³

Самый длительный эффект – до 48 часов!⁴

Экономичное применение:

- Всего одна упаковка Кестин® 20 мг – две недели защиты от аллергии!⁵
- После 5 дней применения антигистаминная активность сохраняется на 2 дня!^{5,6}

Кестин. Быстрое растворение. **Самая высокая скорость начала действия!** Препарат начинает оказывать антигистаминный эффект в **18 раз быстрее**, чем обычные таблетки!⁷



Ссылки: 1) Gispert J, Antonijon R, Barbanjo M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 259-64. 2) Raitner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 1101-7. 3) Gehanno P, Bremond-Dury C, Zeisser P, et al. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996; 76: 507-12. 4) Данные Государственного реестра лекарственных средств. 5) Данные инструкции по применению препарата. 6) Novack RJ, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46 (6): 525-34. 7) COMCON RTGI November 2011. 8) Mattila MJ, Kultunen T, Pietan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43: 179-84.

Сокращенная инструкция по применению препарата Кестин. Препарат зарегистрирован МЗ РФ. ПМ: ПМ ЛС-001046-2005. Активное вещество: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными и др. аллергенами); крапивница (вызванная бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, возраст до 12 лет. С осторожностью: при почечной и/или печеночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипоталиемией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи 1 раз в сутки. Побочное действие: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальные боли, астенический синдром, синусит, ринит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. ООО «Никомед Дистрибушн Сентз», 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1; т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. Дата выхода рекламы: февраль 2013.

Эффективная
фармакотерапия. 8/2013
Дерматовенерология
и дерматокосметология. № 1

**Генеральный директор
издательского дома «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта
А. КОЧЕТКОВА
(farmeffective@webmed.ru)

Научный редактор
проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор
Т. ЧЕМЕРИС

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры А. ВАСЮК, Н. НИКАШИН

Фотосъемка: И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение:
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, М.А. ГОМБЕРГ,
И.Н. ЗАХАРОВА, В.И. КИСИНА,
С.В. КЛЮЧАРЕВА, 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

© **Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»**
ISSN 2307-3586

127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 15 тыс. экз.

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

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.

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Н.Г. КОЧЕРГИН:
«Наша главная задача – совершенствовать подходы
к лечению наиболее распространенных дерматозов» 4

Дерматозы

- Э.А. БАТКАЕВ, И.А. ЧИСТЯКОВА
Современная терапия псориаза с учетом его иммунопатологии 6
- Е.В. ШИБАЕВА, Е.И. ПЫШКИНА
Наружная терапия инфицированных дерматозов:
адекватный подход к выбору препарата 10
- П.В. КОЛХИР, О.Ю. ОЛИСОВА, Н.Г. КОЧЕРГИН
Эффективность дапсона в лечении тяжелой хронической
холинергической крапивницы 16
- М. МАГЕРЛЬ, Й. ШМОЛЬКЕ, Ф. ЗИБЕНХААР,
Т. ЦУБЕРБИР, М. МЕТЦ, М. МАУРЕР
Опыт рациональной профилактики и лечения
симптомов холодовой крапивницы 22

Инфекции, передаваемые половым путем

- И.М. КИРИЧЕНКО
Комплексная терапия хронических и вялотекущих
форм урогенитальных инфекций с применением препарата Мирамистин® 28
- А.А. ЛАВРОВ, И.М. КОРСУНСКАЯ
Опыт применения Экозитрина в терапии
хронического урогенитального хламидиоза 32
- Э.А. БАТКАЕВ, А.О. ОЛИСОВ, Л.В. ИМАЕВА, Н.В. БАТКАЕВА
Эффективность местной иммуностропной терапии в комплексном
лечении урогенитального трихомониаза 36
- Л.И. МАЛЫЦЕВА, Л.Н. ФАРАХОВА
Особенности лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита 42

Медицинский форум

- XXX Рахмановские чтения*
Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»
Основные направления в терапии хронических дерматозов 50

Рецензии

- Колхир П.В.* Крапивница и ангиоотек. М.: Практическая медицина, 2012 58

Scientific Editor

I.M. KORSUNSKAYA, Prof.

Editorial Council

A.G. Gadzhigoroyeva,

M.A. Gomberg,

I.N. Zakharova,

V.I. Kisina,

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,

A.A. Khaldin,

A.N. Khlebnikova,

A.A. Khryanin,

N.I. Chernova

© **Medforum Publishing House**

ISSN 2307-3586

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN,

sinmed1@mail.ru

Advertising manager

A. KOCHETKOVA

farmeffective@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA,

1redaktor@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

Professor N.G. KOCHERGIN:

'In the focus of attention – improvement of the quality
of treatment of common dermatoses'

4

Dermatoses

E.A. BATKAYEV, I.A. CHISTYAKOVA

Current immunopathological therapy of psoriasis

6

Ye.V. SHIBAYEVA, Ye.I. PYSHKINA

Topical therapy of secondarily-infected dermatose: adequate drug choice

10

P.V. KOLKHIR, O.Yu. OLISOVA, N.G. KOCHERGIN

Efficacy of dapsone in patient with severe chronic cholinergic urticaria

16

M. MAGERL, J. SCHMOLKE, F. SIEBENHAAR,

T. ZUBERBIER, M. METZ, M. MAURER

Rational prophylaxes and symptomatic treatment of cold urticaria

22

Sexually transmitted diseases

I.M. KIRICHENKO

Comprehensive treatment of chronic and subacute
urogenital infections with Miramistin

28

A.A. LAVROV, I.M. KORSUNSKAYA

Ecozitrin for treatment of chronic urogenital chlamydial infection

32

E.A. BATKAYEV, A.O. OLISOV, L.V. IMAYEVA, N.V. BATKAYEVA

Efficacy of the local application of immunotropic agents
in combination therapy of urogenital trichomoniasis

36

L.I. MALTSEVA, L.N. FARRAKHOVA

Treatment of HPV-associated cervicitis

42

Medical forum

XXX Rakhmanov's reading

Glenmark Satellite Symposium 'Main strategies of treatment of chronic dermatoses'

50

Reviews

Kolkhir P.V. Urticaria and angioedema. M.: Practical medicine, 2012

58



Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)

Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)

Гильдия специалистов по инфекциям передаваемым половым путем (IUSTI)



Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenerologists
and Cosmetologists

www.ifdc.pro

Москва, «Крокус Экспо»
20-22 марта 2013 года

В программе Форума:

- Подологические методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп.
- Болезни волос и кожи головы.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Косметические средства интенсивного действия.
- Фундаментальные исследования в дерматологии.
- Психодерматология и косметология.
- Лазеротерапия дерматологии и косметологии.
- Дерматоонкология.
- Инновационные методы реабилитации человека в практике эстетической медицины.
- Организационно-правовые вопросы.
- Детская дерматология и косметология.
- Инъекционные технологии в косметологии.
- Герпес-вирусные инфекции в практике дерматовенеролога и косметолога.

В рамках Форума пройдут:

- Весенняя сессия XIX-го Междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, андрологии».
- Весенняя сессия Национальной академии микологии.
- I Всероссийский конгресс по дерматоскопии и оптической диагностике кожи.
- IV Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
Российский герпес-форум.

Технический организатор мероприятия:

ООО "КСТ Интерфорум"
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.ifdc.pro



Профессор Н.Г. КОЧЕРГИН: «Наша главная задача – совершенствовать подходы к лечению наиболее распространенных дерматозов»



Терапия кожных заболеваний – кропотливый труд, успех которого зависит не только от компетентности врача, но и от приверженности пациента лечению. О современных подходах к терапии атопического дерматита и псориаза мы беседуем с доктором медицинских наук, профессором кафедры кожных и венерических болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, врачом высшей категории Николаем Георгиевичем КОЧЕРГИНЫМ.

– Николай Георгиевич, какие направления научной работы кафедры кожных и венерических болезней ПМГМУ являются сегодня приоритетными?

– Особое значение для нас имеет изучение двух наиболее распространенных дерматозов – атопического дерматита и псориаза. Исследуем разные аспекты этих болезней: варианты течения и локализации, эффективность различных видов терапии. Атопический дерматит – одно из самых распространенных дерматологических заболеваний – является иммунозависимым, поэтому особое внимание мы уделяем изучению состояния иммунной системы пациентов. В частности, анализируем изменение уровней интерлейкинов и антител до и после лечения. Несколько работ, проведенных на нашей кафедре, были посвящены изучению антител к микроорганизмам и грибам, которые могут выступать в качестве триггерных факторов, то есть провоцировать развитие болезни.

– Скажите, какова клиническая значимость таких исследований?

– Сегодня анализ на такие антитела не входит в стандарты ведения пациентов с атопическим дерматитом, хотя этот метод диагностики мог бы повысить эффективность лечения. Некоторые триггерные факторы, в частности грибы рода *Malassezia*, могут быть выявлены только в ходе диагностических исследований. Пациенту, у которого обнаружен высокий титр антител к грибам рода *Malassezia*, показано лечение антимикотиками, направленное на снижение уровня обсемененности грибами и, как следствие, антигенной нагрузки. Подчеркну: у пациента с атопическим дерматитом и высоким титром антител к грибам рода *Malassezia* мы не лечим разноцветный лишай – болезнь, вызываемую этими грибами, – а устраняем триггерный фактор, спровоцировавший обострение атопического дерматита. Кожных проявлений кератомикоза у такого больного нет, антимикотическая



Актуальное интервью

терапия ему показана как способ снижения суперантигенного воздействия на организм. Иногда, как в случае с так называемой хронической спонтанной крапивницей, установить причину развития обострений не удастся даже спустя годы после начала заболевания. Поскольку доступность диагностических исследований ограничена, в ряде случаев мы эмпирически назначаем комплексные препараты, включающие противогрибковые, противомикробные и иммуносупрессивные компоненты. Замечу, что иммуносупрессия в настоящее время считается основным принципом лечения атопического дерматита, псориаза и других заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет гиперреактивность иммунной системы. Но в патогенезе атопического дерматита есть и другие звенья, например нарушение барьерной функции кожи, а значит, в терапию должны быть включены лекарственные средства, восстанавливающие эту функцию.

– От каких еще факторов может зависеть выбор терапии у пациента с атопическим дерматитом?

– Прежде всего от тяжести течения заболевания. Так, ограниченные, локализованные, нетяжелые формы атопического дерматита лечат с применением наружных терапевтических средств. Как правило, пациентам назначают стероидные, иммуномодулирующие и увлажняющие средства. При более тяжелых формах используют физиотерапию – облучение ультрафиолетом. Иногда приходится прибегать к системным стероидным препаратам, преимущественно для быстрого купирования обострений.

При лечении тяжелых форм атопического дерматита достаточно широко используются иммунодепрессанты и цитостатики, циклоспорин А и метотрексат соответственно. Цель терапии – снизить тяжесть заболевания. Тяжелые формы дерматозов мы стараемся перевести в легкие, а легкие – в продолжительную ремиссию. Для поддержания этого состояния обычно используется наружная терапия, в частности увлажняющие средства. Применяются также ингибиторы кальциневрина. Разработаны специальные схемы интермиттирующего применения наружных стероидных препаратов, позволяющих продлить состояние ремиссии.

– Можно ли назвать псориаз более серьезным заболеванием по сравнению с атопическим дерматитом?

– Их нельзя сравнивать, они разные. Псориаз официально признан одной из шести наиболее распространенных аутоиммунных болезней. Считается, что действительно тяжелые формы псориаза, требующие системного подхода, встречаются лишь у 1/3 всех пациентов. Большинство же пациентов обходятся препаратами для местного применения.

Если атопический дерматит часто сопровождается развитием вторичных инфекционных осложнений, что нетипично для псориаза, то для последнего харак-

терны коморбидности. У некоторых больных, страдающих псориазом, развивается депрессия, которую можно рассматривать не только как осложнение основного заболевания. Сейчас доказано, что депрессия при псориазе – это проявление коморбидности – закономерного сочетания патологий. Изменилось и отношение к псориатическому артриту: теперь он также рассматривается как коморбидность, до 40% случаев сочетающаяся с псориазом.

И наконец, не следует забывать, что субъективная тяжесть кожных заболеваний существенно зависит от локализации. Даже незначительные высыпания на лице и открытых участках тела могут стать причиной серьезного снижения качества жизни пациента. Соответственно терапию необходимо назначать с учетом жалоб больного.

– Какие подходы к терапии псориаза используются сегодня в клинической практике?

– В целом лечение псориаза аналогично лечению атопического дерматита: применяются стероидные препараты, увлажняющие средства и цитостатики. Пациентам с тяжелым течением заболевания назначается биологическая терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, позволяющая перевести заболевание в более легкую форму или добиться ремиссии. И псориаз, и атопический дерматит – генетически обусловленные заболевания, и этиотропного лечения с этой точки зрения пока не существует. В настоящее время активно изучаются генетические факторы, играющие ключевую роль в развитии данной группы заболеваний. Так, на нашей кафедре проводятся исследования, посвященные изучению эпигенетических особенностей атопического дерматита и псориаза. Однако в обозримом будущем этиотропные методы лечения хронических дерматозов в клинической практике вряд ли появятся. Это означает, что мы по-прежнему не можем полностью избавить пациента от дерматоза, но можем повысить качество его жизни, купируя выраженные симптомы заболевания. Например, если больной жалуется на бессонницу, вызванную зудом, необходимо решить проблему зуда. Если беспокоят кожные высыпания – их нужно свести к минимуму. Одновременно врач должен объяснить пациенту, что его заболевание является хроническим: мы не можем избавить больного от гиперреактивности иммунной системы, но можем более или менее успешно контролировать проявления такой гиперреактивности. Больной должен сконцентрироваться на достижении конкретных целей, например на избавлении от зуда или уменьшении выраженности кожных высыпаний. Таким образом, сегодня можно лишь совершенствовать существующие терапевтические подходы. При этом нужно постоянно объяснять пациенту, насколько важно применять препараты и схемы терапии, поддерживающие состояние ремиссии. ●

Беседовала А. Лозовская

дерматовенерология



Современная терапия псориаза с учетом его иммунопатологии

Э.А. Баткаев, И.А. Чистякова

Адрес для переписки: Эдуард Алексеевич Баткаев, dermrudn-fpk@yandex.ru

Традиционная схема лечения тяжелого псориаза с использованием иммунодепрессанта Тимодепрессина (гамма-глутамил-триптофан) позволяет достичь ремиссии, однако в течение 1 месяца после окончания терапии у 35% больных развивается рецидив заболевания. Авторами предложена измененная методика применения Тимодепрессина в составе комплексной терапии: введение 0,1%-ного раствора 2 мл в/м ежедневно в течение 5 дней, затем 0,1 мл ежедневно в течение 15 дней с последующей поддерживающей терапией интраназально 0,5–0,2 мл 2–4 недели. Анализ результатов терапии по данной схеме у 50 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом показал, что регресс кожных проявлений был достигнут на 20-й день лечения со снижением индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести псориаза) на 90,4%; ремиссия продолжительностью 3 года наблюдалась в 70% случаев.

Ключевые слова: псориаз, среднетяжелый и тяжелый псориаз, Тимодепрессин, биологическая терапия, цитостатики

Псориаз – один из наиболее распространенных и тяжелых дерматозов многофакториальной природы, характеризующийся наследственной предрасположенностью. В последнее десятилетие установлено, что ключевым факто-

ром в патогенезе псориаза являются иммунопатологические реакции, сопровождающиеся активацией Th1-лимфоцитов и усилением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), гамма-интерферона

и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)). ФНО-альфа признан ведущим звеном в патогенезе псориаза – гиперпролиферации кератиноцитов [1]. С учетом этих научных данных разрабатываются новые методы лечения. Не умаляя значения дезинтоксикационной, десенсибилизирующей, фототерапии (СФК (синхронизационная фотография коррекция) и ПУВА-терапии (psoralen UV A – псорален + ультрафиолетовое облучение типа А)), синтетических ретиноидов как в виде монотерапии, так и в комбинации с фототерапией, необходимо отметить роль цитостатических и иммуносупрессивных средств (метотрексата, циклоспорина). Цитостатики – лекарственные вещества, задерживающие развитие и размножение клеток. Для лечения псориаза давно применяется метотрексат – цитостатик, подавляющий синтез ДНК и деление клеток. Препарат вводится внутримышечно по 15–25 мг 1 раз в неделю или перорально в таблетированной форме по 7,5 мг в неделю. Из



побочных эффектов этого препарата особо следует отметить гепатотоксичность и угнетение костномозгового кроветворения. Циклоспорин А (препарат Сандимун Неорал, «Новартис Фарма») – циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Механизм действия циклоспорина заключается в подавлении активности Т-клеток и снижении их антигенной чувствительности за счет блокирования интерлейкинового механизма, подавлении пролиферации кератиноцитов, избирательной иммуносупрессии. Рекомендованная доза препарата при псориазе – 5 мг/кг/сут. Возможен короткий курс лечения – в течение 12 недель. Применение препарата требует контроля артериального давления и уровня креатинина в сыворотке крови. Наиболее активны биологические препараты, действующие на определенную группу цитокинов. Это рекомбинантные белковые субстанции, полученные биотехнологическим путем из живых клеток животных, растений или микроорганизмов, предназначенные для торможения воспалительных процессов на коже и в суставах. Наиболее широко применяемый в дерматологии препарат инфликсимаб (препарат Ремикейд, Centocor, B.V. (Нидерланды)) представляет собой химерные моноклональные антитела класса IgG₁, созданные на основе генно-инженерной технологии (на 75% состоящие из человеческого белка и на 25% – из мышиного). Инфликсимаб влияет на активность ФНО-альфа в коже, крови и суставной жидкости. Установлено, что на фоне индукционной терапии инфликсимабом в дозе 5 мг/кг индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) снижается на 75% более чем у 80% больных, а поддерживающая терапия (каждые 8 недель) обеспечивает сохранение достигнутого ответа в течение 50 недель. Устекинумаб (препарат Стелара, Cilag, AG (Швейцария)) – пол-

ностью человеческие моноклональные антитела с избирательным действием на ИЛ-12 и ИЛ-23, которые играют важную роль в патогенезе псориаза. В течение года применяются 4 подкожные инъекции препарата, причем пациент может их делать самостоятельно. Выпускается во флаконах, содержащих по 45 или 90 мг препарата.

Упомянутые цитостатики и биологические препараты зарубежного производства являются довольно дорогостоящими, имеют много противопоказаний и побочных действий. Единственный зарегистрированный на территории Российской Федерации отечественный препарат с мощным иммуносупрессивным действием – Тимодепрессин (ООО «Фарма Био»). Это селективный иммуноактивный пептид, состоящий из не природных D-аминокислотных остатков – глутаминовой кислоты и триптофана, соединенных гамма-пептидной связью. Он избирательно блокирует процессы пролиферации клеток-предшественников и иммуно-, и гемопоэза, обрывает цепь иммунопатологических реакций, тормозит развитие аутоиммунных процессов, не затрагивая клетки других органов и тканей.

Нами проведен анализ свыше 500 амбулаторных карт и историй болезни стационарных больных псориазом. Легкая степень тяжести псориаза наблюдалась в 80% случаев (индекс PASI менее 10, S (площадь поражения) менее 25% поверхности тела), клинические проявления средней тяжести в 15% (PASI менее 10–30, S менее 50%) и тяжелые симптомы – в 5% (PASI более 30, S более 50%).

Лечение легкого псориаза обычно бывает успешным. Главное – правильно подобрать терапию с применением кремов и мазей, содержащих активные компоненты (топические стероиды, кальципотриол, перитион цинка, мочевину).

Лечение легкого псориаза обычно бывает успешным. Главное – правильно подобрать терапию с применением кремов и мазей, содержащих активные антипролиферативные компоненты – топические стероиды, кальципотриол, перитион цинка, мочевину.

Среднетяжелый и особенно тяжелый псориаз требует добавления к лечению иммуноактивных препаратов. Учитывая роль нейтрофилов в патогенезе псориаза, а также то, что эффект от применения Тимодепрессина обусловлен подавлением выхода гематопоэтических предшественников (CD34+) из костного мозга в периферическую кровь, этот препарат мы использовали у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом. Выход CD34+ в периферическую кровь происходит путем усиления связывания клеток костного мозга с фибронектином и ингибирования CD34+-клеток в межклеточном пространстве под действием Тимодепрессина [2].

Зарегистрированная схема лечения тяжелого псориаза предусматривает внутримышечные инъекции по 2 мл 0,1%-ного раствора Тимодепрессина ежедневно в течение 7 дней, после 2-дневного перерыва проводится 2-недельный курс внутримышечных инъекций по 1 мл ежедневно [3]. Мы провели лечение по указанной методике у 20 больных псориазом. У всех пациентов была достигнута ремиссия. Однако по окончании терапии в течение 1 месяца у 7 больных (35%) развился рецидив заболевания, что свидетельствовало о морбидостатическом эффекте препарата. При резком прекращении применения Тимодепрессина формируется синдром отмены и происходит рецидив болезни. В связи с этим необходимо более



Адаптированная схема терапии Тимодепрессином в сочетании с другими общедоступными средствами позволяет достичь более высоких результатов при лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза.

длительное лечение с последующей поддерживающей терапией. Сказанное подтверждается результатами лечения 50 больных псориазом по измененной нами методике применения Тимодепрессина – по 2 мл 0,1%-ного раствора внутримышечно ежедневно в течение 5 дней, затем по 1 мл ежедневно в течение 15 дней с последующей поддерживающей терапией интраназально – 0,5–0,2 мл 2–4 недели. Чтобы определить эффективность Тимодепрессина в ле-

чении псориаза по указанной методике, мы сравнили результаты терапии этим препаратом с результатами применения цитостатиков и иммуносупрессоров (метотрексата, циклоспорина, Ремикейда), полученными нашей же клиникой. Исследования показали, что регресс кожных проявлений при использовании Тимодепрессина в основном был достигнут на 20-й день лечения со снижением индекса PASI на 90,4%. В то же время при лечении препаратами сравнения этот показатель снижался в более поздние сроки – на 6-й неделе терапии (также на 90,4%). У 50 больных, получивших 20-дневный курс лечения Тимодепрессином, побочных эффектов, связанных с терапией препаратом, не выявлено, показатели лабораторных исследований не отклонялись от нормы. В 7 случаях вследствие развившейся токсидермии (после 3–7-й инъекции) Тимодепрессин был

исключен из лечения. Длительность ремиссии при терапии Тимодепрессином была достаточно высокой и наблюдалась в течение 3 лет (в 70% случаев), а при лечении метотрексатом и циклоспорином более короткой (в 42% и 25% соответственно). Сравнивая результаты лечения тяжелых форм псориаза Тимодепрессином, метотрексатом, циклоспорином, Ремикейдом, полученные в нашей клинике, можно утверждать, что адаптированная схема терапии Тимодепрессином в сочетании с другими общедоступными средствами позволила получить более высокие результаты. Таким образом, в комплексное лечение среднетяжелого и тяжелого псориаза необходимо включать иммуносупрессивную терапию. Предпочтение следует отдавать препарату Тимодепрессин, обладающему высокой терапевтической активностью и хорошей переносимостью. ●

Литература

1. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.
2. Дейгин В.И. Создание нового поколения пептидных лекарственных препаратов для стимуляции и супрессии

иммунитета и гемопоэза: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2000.

3. Короткий Н.Г., Кашиперова О.Г. Результаты применения Тимодепрессина при лечении больных различными формами псориаза // Сборник материалов (тезисы докладов) XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 3–7 апреля 2006 г. М., 2006. С. 175.

Current immunopathological therapy of psoriasis

E.A. Batkayev, I.A. Chistyakova

Peoples' Friendship University of Russia, Department of Clinical Mycology and Dermatovenerology

Contact person: Eduard Alexeyevich Batkayev, dermrudn-fpk@yandex.ru

Conventional therapies with Thymodepressin (gamma-glutamyl tryptophan) are effective for induction of remission in severe psoriasis; though, 35% of the patients may have an exacerbation of psoriasis within a month after the therapy completion. The authors recommended using of a modified Thymodepressin regimen for combined therapy of psoriasis: Thymodepressin 0.1% solution i.m. 2 mL daily during 5 days; than 0.1 mL i.m. during 15 days, followed by maintenance therapy with nasal Thymodepressin 0.5–0.2 mL during 2–4 weeks. The results of the therapy in 50 patients with moderate and severe psoriasis were analyzed: after 20 days of treatment with Thymodepressin the regression of the skin lesions and 90.4% PASI decrease was demonstrated; during 3 years of the follow-up the remission was maintained in 70% of the patients.

Key words: psoriasis, moderate and severe psoriasis, Thymodepressin, biologic therapy, cytostatics



Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА»
ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫСТАВОК НА 2013 ГОД

14 марта	Ежегодная научно-практическая конференция « Фармакотерапия болезней уха, горла и носа с позиций доказательной медицины » и специализированная выставка « Лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа » <i>Адрес и место проведения:</i> 119034, Москва, Дом ученых, ул. Пречистенка, д. 16
28–29 марта	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием « Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков » (совместно с совещанием профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре) <i>Адрес и место проведения:</i> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
4–5 апреля	IV Всероссийская конференция с международным участием « Медицинское образование и вузовская наука – 2013 » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
12–13 апреля	I Всероссийский конгресс « Традиционная медицинская система Аюрведа. Применение методов Аюрведы во врачебной практике » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
15–18 апреля	Российский мастер-класс с международным участием « Современная функциональная ринохирургия » и специализированная выставка « Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа » <i>Адрес и место проведения:</i> ЦКК, Первая Университетская клиническая больница № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1
11 июня	Научно-практическая конференция « Боль в спине » и специализированная выставка « Боль в спине – междисциплинарная проблема » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
27–29 июня	X Конгресс российского общества ринологов и специализированная выставка « Медицинская продукция и лекарственные средства для лечения болезней уха, горла и носа » <i>Адрес и место проведения:</i> Гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Альфа», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 1А
19–20 сентября	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием « Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
26–27 сентября	Научно-практическая конференция с международным участием « Реабилитация и профилактика – 2013 » (в медицине и психологии) <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
26–28 сентября	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием « Стратегия персонифицированной диагностики и лечения во фтизиопульмонологии » <i>Адрес и место проведения:</i> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии
17–18 октября	IX Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Лучевая диагностика и научно-технический прогресс в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
24–25 октября	III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Остеосинтез лицевого черепа » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
28–29 октября	III Научно-практическая конференция с международным участием « Разработка и регистрация лекарственных средств. Реализация стратегии Фарма 2020 » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
Октябрь–ноябрь	Российская научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Головная боль – 2013 » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
7 ноября	Научно-практическая конференция « Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматокосметологии » Специализированная выставка « Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога и дерматокосметолога » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
20–21 ноября	V Всероссийский съезд (Национальный конгресс) по медицинскому праву <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
28 ноября	Научно-практическая (on-line) конференция « Мониторинг качества лабораторных исследований в клинико-диагностических лабораториях. Итоги 2012 года » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр, аудитория № 265
Ноябрь	Научно-практическая конференция « Психосоматическая медицина » и специализированная выставка « Психофармакотерапия психосоматических расстройств » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр
4 декабря	Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка « Экология мозга » <i>Адрес и место проведения:</i> 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, НИЦ, Выставочный конгресс-центр



Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата

Е.В. Шibaева, Е.И. Пышкина

Адрес для переписки: Елена Владимировна Шibaева, shelly_v@mail.ru

В клинических исследованиях доказана высокая эффективность комплексного лечения больных различными формами микробной экземы с включением препарата Пимафукорт. Исследуемый препарат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность при применении на область лица, наружных гениталий, в кожных складках и на обширные участки кожи в том числе у детей и беременных женщин. Полный регресс высыпаний отмечен в 83,3% случаев, в остальных – значительное улучшение. Ни в одном случае не было необходимости в дополнительном назначении системной антибактериальной терапии и/или противогрибковых средств.

Ключевые слова: дерматоз, микробная экзема, Пимафукорт

Микробная экзема – один из наиболее часто встречающихся дерматозов в практике дерматовенеролога. Экзема представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание кожи, вызываемое различными экзогенными и эндогенными факторами, характеризующееся полиморфной сыпью воспалительного характера и зудом. Название заболевания объясняется характерным свойством экзематозных

пузырьков быстро вскрываться, наподобие пузырьков кипящей воды (греч. *eszeo* – вскипать) [1, 2]. По данным разных авторов, заболеваемость экземой варьирует от 6 до 15 на 1000 населения и составляет 30–40% от общего числа кожных заболеваний. Экземе регистрируют с одинаковой частотой во всех странах мира у представителей всех рас вне зависимости от пола [1, 3]. Этиология и патогенез экзематозного

процесса сложны и до настоящего времени окончательно не изучены. Большинство авторов считают, что заболевание развивается в результате комплексного воздействия нейроаллергических, эндокринных, обменных и экзогенных факторов. Среди эндогенных факторов следует отметить генетически обусловленную способность реагирования иммунной, нервной, эндокринной систем, наличие очагов хронической инфекции и патологии желудочно-кишечного тракта. Экзогенными раздражителями могут быть химические и биологические агенты, бактериальные аллергены, физические факторы, медикаменты, пищевые продукты, косметические средства и др. [4, 5].

Общепринятой классификации экземы не существует. В России на основании клинических проявлений и особенностей течения наиболее часто выделяют следующие варианты экземы [5]:

- истинная;
- микробная (нумулярная, паратравматическая, варикозная, сициформная, экзема сосков);



- себорейная;
- тилотическая;
- профессиональная;
- детская.

В зависимости от длительности заболевания выделяют острую (до 3 мес.), подострую (3–6 мес.) и хроническую (более 6 мес.) экзему.

Для экземы характерно формирование аллергической реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Антиген является гаптеном (неполным антигеном), и дальнейшее развитие аллергической реакции происходит после связывания его с белком-носителем. Иммуный ответ может быть направлен не только против гаптена, но и против белка-носителя. Презентация антигена Т-лимфоцитам осуществляется клетками Лангерганса, с последующей дифференцировкой лимфоцитов в направлении Th1-фенотипа. В результате запуска многокомпонентного иммунологического каскада выделяются провоспалительные и противоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества, под действием которых и формируются общие и местные клинические проявления [5, 6].

При микробной экземе развивается сенсибилизация к бактериальным, вирусным и грибковым антигенам. Нередко одной из причин развития заболевания может быть сочетанная бактериальная и грибковая флора. Согласно отечественным данным, у больных, страдающих экземой, при исследовании соскобов с элементов сыпи в 80% случаев высевается *S. aureus*, в 14% – *S. haemolyticus*, в 40,7% – нелипофильные дрожжевые грибы, преимущественно рода *Candida* [7].

Известно, что неповрежденная кожа выполняет защитную функцию и в норме непроницаема для микроорганизмов. Местные механизмы защиты формируются некоторыми физиологическими и структурными особенностями кожи, например плотным сцеплением роговых чешуек, кислым рН, жирными кислотами кожного

сала, синтезом в эпидермисе некоторых интерлейкинов, а также микрофлорой, которая формирует микробиоценоз кожи. В норме микробиоценоз кожи представлен резидентной (*S. aureus*, *Micrococcus* spp. и др.) и транзитной (патогенные и условно-патогенные микроорганизмы) микрофлорой, которая находится в состоянии биологического равновесия и антагонистическом взаимодействии, что обеспечивает защитную функцию. Длительное неконтролируемое воздействие агрессивных физико-химических факторов, помимо прямого повреждения кожи, вызывает нарушения качественного и количественного состава ее микробиоценоза, что усугубляет патологический процесс. Изменение структуры рогового слоя приводит к повышению проницаемости кожи для грибов и бактерий [8]. Микробные аллергены обладают выраженной антигенной активностью, вызывают и поддерживают иммунное воспаление. Все звенья патогенеза экземы находятся в тесной взаимосвязи, реализуя сложный механизм развития заболевания [9].

Необходимыми условиями, способствующими развитию вторичной инфекции, являются экссудация на поверхность кожи белков плазмы крови; нарушение целостности кожного покрова вследствие зуда и расчесываний, открывающее «входные ворота» для инфекции; изменение уровня рН на поверхности кожи и липидного состава рогового слоя, а также нарушение местного иммунного ответа. При атопическом дерматите и экземе наличие дополнительного источника аминокислот, содержащихся в лимфе, может явиться значимым стимулирующим фактором, способствующим повышенной колонизации кожи нелипофильными дрожжевыми грибами. Данному процессу способствует и длительное использование наружных глюкокортикоидных средств, а также локализация дерматоза в кожных складках и на стопах.

Клинические проявления экземы имеют патогномичный при-

знак – «точечное» (везикулярное) мокнутие на фоне отека, эритемы, наличия серозно-гнойных корочек. При длительном хроническом течении заболевания возможно формирование участков инфильтрации и лихенификации кожи.

Выбор метода лечения экземы определяется степенью тяжести и распространенностью патологического процесса. Важный этап терапии – выявление причин развития заболевания и устранение провоцирующих факторов. В комплексной терапии, как правило, используются антигистаминные, десенсибилизирующие препараты, в тяжелых случаях – глюкокортикоидные средства. Иногда требуется назначение системной антибактериальной и противогрибковой терапии.

В комплексном лечении микробной экземы большую роль играет наружная терапия, которая должна быть адекватна остроте заболевания, тяжести состояния и возрасту пациента, выраженности клинических проявлений и локализации патологического процесса. Для быстрого купирования воспалительных явлений и снятия зуда в очагах микробной экземы, значительно облегчающего состояние больного, традиционно используются глюкокортикоидные препараты для местного применения. Кроме того, согласно исследованиям зарубежных авторов, блокирование медиаторов воспаления на раннем этапе воспалительного процесса уменьшает стимуляцию меланоцитов, ответственных за формирование длительно сохраняющейся поствоспалительной гиперпигментации кожи в очагах поражения, вызывающей у больных беспокойство и эстетическую неудовлетворенность проведенным лечением [10]. С целью одновременного воздействия на несколько звеньев патогенеза заболевания и для устранения действия различных инфекционных факторов в терапии микробной экземы чаще всего используют комбинированные глюкокортикоидные препараты местного воздействия: 2-компо-

дерматовенерология



нентные (с антибиотиками или противогрибковыми средствами), а также 3-компонентные (преимущественно с гентамицином и клотримазолом). В состав большинства таких лекарственных средств входит бетаметазон – фторированный глюкокортикостероид (ГКС), относящийся к препаратам высокой активности (3-й класс). Для таких препаратов существуют определенные ограничения к применению – их нельзя использовать длительно, а также у беременных и у женщин в период лактации, нежелательно применять у детей, на область лица, наружных гениталий и в складки кожи, на обширные участки кожного покрова. Целесообразность применения столь сильных ГКС в составе комбинированных препаратов вызывает большие сомнения, причем с точки зрения не только безопасности, но и эффективности лечения. Нужно учитывать, что активные ГКС вызывают избыточную иммуносупрессию в очаге воспаления, повышающую шансы инфекционного агента на выживание. Кроме того, в случае бактериальной и/или грибковой инфекции наибольшее значение имеет не противовоспалительная активность глюкокортикостероида, входящего в состав комбинированного средства для

наружной терапии, а эффективность его антибактериальных/антимикотических компонентов [11]. Так, использование средств, в состав которых входят клотримазол и/или гентамицин, не всегда целесообразно в связи с часто встречающейся в последние годы устойчивостью патогенных агентов. Нерациональный выбор препарата способствует дальнейшему распространению инфекции, прогрессированию процесса и повышению резистентности микроорганизмов к лекарственным средствам.

В качестве безопасной альтернативы для наружного лечения микробной экземы у взрослых и детей целесообразно применение препарата Пимафуорт, в состав которого входит «эталон безопасности» среди ГКС – гидрокортизон, а также натамицин и неомицина сульфат.

Гидрокортизон – мягкий ГКС 1-го класса активности, применяемый в дерматологии с 1952 г., по безопасности во много раз превосходящий бетаметазон, за счет чего возможно применение Пимафуорта у новорожденных, беременных женщин, на участках с тонкой кожей и в кожных складках, а также, при необходимости, в течение достаточно длительного времени. Препарат

обладает противовоспалительным, сосудосуживающим и противозудным действием, устраняет сенсibilизацию к бактериальным и грибковым антигенам без излишней иммуносупрессии, о чем свидетельствует его микробиологическая эффективность. Особенно актуально применение гидрокортизонсодержащих препаратов для наружного лечения при острых процессах в соответствии с базовым принципом наружной терапии дерматозов: чем острее протекает процесс, тем более мягким должно быть воздействие.

Натамицин относится к противогрибковым средствам из группы полиеновых макролидов, обладает фунгицидным действием за счет необратимого связывания с эргостеролом клеточной мембраны гриба, вызывая ее деструкцию и лизис, высокоактивен преимущественно в отношении дрожжевых и дрожжеподобных грибов, а также проявляет активность в отношении ряда дерматофитов и других патогенных грибов (*Aspergillus*, *Fusarium* и др.). Стабильность фунгицидного действия натамицина сохраняется в широком диапазоне pH кожи – от 4,5 до 9,0. Преимуществом натамицина перед другими противогрибковыми средствами, в первую очередь перед азолами, является отсутствие резистентности к препарату штаммов грибов рода *Candida* (*albicans* и, что особенно важно, *non-albicans*) [12], высокая активность даже в низкой концентрации, отсутствие токсического и эмбриопатогенного действия и аллергогенных свойств. Натамицин не всасывается с поверхности кожных покровов и слизистых оболочек в кровотоки, в связи с чем препарат не оказывает системного действия [13].

Неомицин – антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Неомицин производится *Actinomyces fradiae*, активен в отношении как грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.), так и грамотрицательных (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli* и др.) бактерий. Важ-

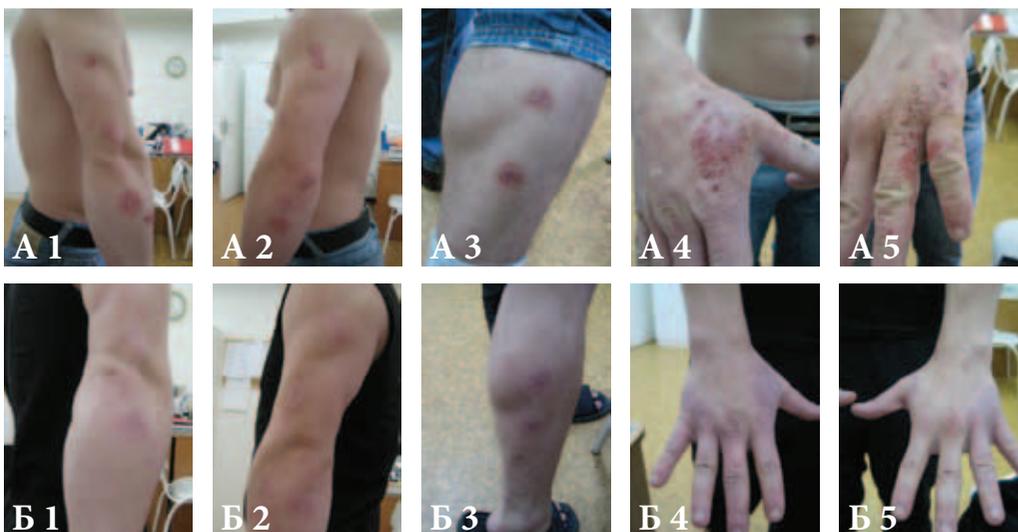


Рис. 1. Проявления микробной экземы: до (А 1–5) и после (Б 1–5) лечения кремом Пимафуорт

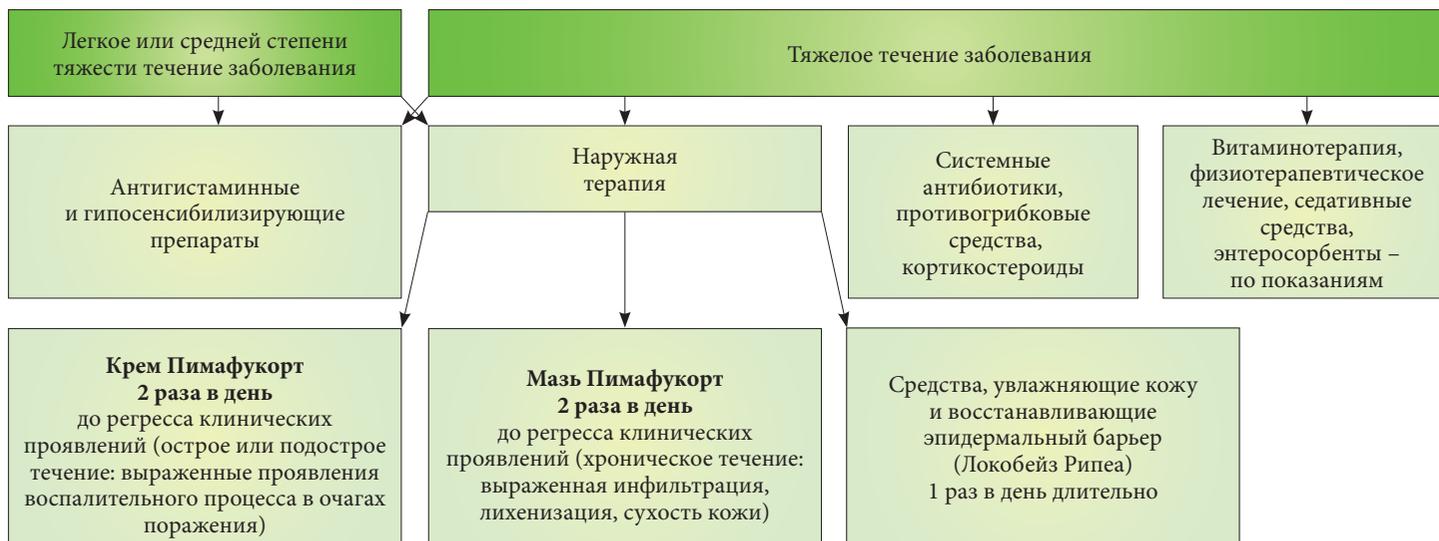


Рис. 2. Комплексное лечение больных с подтвержденным диагнозом микробной экземы

ным преимуществом неомицина является его активность в отношении гентамицин-резистентных штаммов, что особенно актуально, поскольку из-за широкого и зачастую необоснованного применения гентамицина в России в настоящее время сформировалась вторичная резистентность к нему основных патогенных микроорганизмов. Чувствительность к гентамицину метициллин-резистентных стафилококков (MRSA), выделенных у пациентов с атопическим дерматитом, составила всего 56% [14]. Многие гентамицин-резистентные патогенные штаммы ингибируются неомицином, несмотря на наличие некоторой перекрестной устойчивости, поскольку она является неполной.

Основными показаниями к применению Пимафукурта являются дерматозы, осложненные вторичной бактериальной и/или грибковой инфекцией (атопический дерматит, экзема), а также себорейный дерматит, пеленочный дерматит, баланопостит. При этом возможно использование данного препарата для эмпирической терапии поражений кожи, протекающих на фоне выраженного воспаления и вызванных смешанной или неидентифицированной флорой. Препарат выпускается в двух лекарственных формах – крем

и мазь, что позволяет использовать его как при острой и подострой стадиях заболевания (крем), так и на участки с выраженной инфильтрацией и лихенизацией кожных покровов при хронической стадии заболевания (мазь).

Исследованиями современных авторов доказана более высокая эффективность и безопасность Пимафукурта при лечении хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, по сравнению с использованием комбинации других средств (мазь Травокорт в сочетании с гентамициновой мазью, крем Кандид Б), часто назначаемых специалистами. Клиническая эффективность препарата Пимафукурт в терапии различных инфицированных дерматозов достигает 80–100%, приближаясь к 100% в лечении микробной экземы [11, 15, 16].

Целью собственных наблюдений, которые проводились на базе Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института (НИКВИ) и поликлиники № 3 Приволжского окружного медицинского центра Н. Новгорода и включали 30 больных обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 72 лет, страдающих различными формами микробной экземы, была оценка эффективности и безопасности применения пре-

парата Пимафукурт в комплексном лечении данной патологии. Все больные получали традиционную терапию (антигистаминные и гипосенсибилизирующие средства; энтеросорбенты, физиотерапевтическое лечение и седативные препараты по показаниям); для наружного лечения применяли крем Пимафукурт при острой и подострой стадиях процесса или мазь Пимафукурт при хроническом течении заболевания 2 раза в день. Препарат наносили тонким слоем на патологические очаги в течение 7–20 дней до полного регресса клинических проявлений заболевания. Практически сразу после начала лечения (на 2–3-й день) все пациенты отмечали значительное уменьшение зуда, отечности и прекращение мокнутия в очагах воспаления, распространение патологического процесса останавливалось. К 7–10-му дню полностью регрессировали проявления пиодермии в очагах, уменьшалась выраженность эритемы. К моменту завершения терапии у большинства больных (83,3%) был отмечен полный регресс высыпаний, в остальных случаях (в основном при хроническом течении заболевания) было отмечено значительное улучшение. Ни в одном случае не было необходимости в дополнительном назначении системной антибакте-



риальной и/или противогрибковой терапии. Переносимость лечения во всех случаях была хорошей, побочных эффектов на фоне применения препарата Пимафукорт зарегистрировано не было. На рис. 1 представлены проявления микробной экземы до и после лечения кремом Пимафукорт

в комплексной терапии у больного А., возраст 23 года, в течение 2 лет страдавшего распространенной микробной экземой и поступившего в стационар НИКВИ через 2 недели после обострения заболевания. Предлагаемый нами алгоритм ведения пациентов с микробной

экземой представлен на рис. 2. Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности и безопасности применения препарата Пимафукорт для наружной терапии различных форм микробной экземы (нумулярной, паратравматической, варикозной). ●

Литература

1. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. В 2-х томах / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 106–116.
2. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. С. 273–285.
3. Charles J., Pan Y., Miller G. Eczema // Aust. Fam. Physician. 2011. Vol. 40. № 7. P. 467.
4. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: Сотис, 1994. С. 175–195.
5. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей К58. В 4-х томах / под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. Т. 1. С. 804–818.
6. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. С. 114–127.
7. Арзумян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И. и др. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. № 6. С. 3–6.
8. Havlickova B., Czaika V.A., Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide // Mycoses. 2008. Vol. 51. Suppl. 4. P. 2–15.
9. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Мурашкин Н.Н. и др. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 6. С. 98–104.
10. Edmondson S.R., Thumiger S.P., Werther G.A. et al. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. № 6. P. 737–764.
11. Кравченя С.С., Игонина И.А., Бакулев А.Л. Комбинированная наружная терапия атопического дерматита // Клиническая дерматология и венерология. 2011. № 1. С. 41–44.
12. Мальбахова Е.Т., Арзумян В.Г., Комисарова Л.М. и др. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 44–46.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафукорт.
14. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Бакулев А.Л. Роль метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 1. С. 68–76.
15. Белоусова Т.А. Комбинированные топические глюкокортикоиды в терапии воспалительных дерматозов // Тезисы научных работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 2009. С. 31.
16. Соколова Т.В., Малярчук А.П. Клиническое мышление – основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой // Consilium medicum. Дерматология. 2011. № 2. С. 6–13.

Topical therapy of secondarily-infected dermatose: adequate drug choice

Ye.V. Shibayeva, Ye.I. Pyshkina

Nizhny Novgorod Research Dermatovenerologic Institute

Contact person: Yelena Vladimirovna Shibayeva, shelly_v@mail.ru

Clinical studies have shown high efficacy of Pimafucort as add-on therapy to combination treatment in various forms of microbial eczema. The studied drug demonstrated good tolerability and safety in different patient populations including pediatric patients and pregnant women, particularly after applications on the facial region, external genitalia, skin folds, and on large skin areas. Complete regression of the skin lesions was shown in 83.3% of patients; remaining patients had their lesions significantly improved. None of the cases required administration of systemic antimicrobials, or/and anti-fungal agents.

Key words: dermatose, microbial eczema, Pimafucort



Вместе – сила

**Комбинированный препарат для терапии
аллергодерматозов, осложненных
бактериальной и/или грибковой инфекцией**

- Сохраняет высокую активность в условиях роста резистентности микроорганизмов*
- Подходит для использования на чувствительных участках (лицо, складки)** и у детей с рождения***

В 1 г: натамицин 10 мг, неомицин 3 500 ЕД, гидрокортизон 10 мг

* Решедько Г.К. Автореф. дис.канд.мед.наук. Смоленск, 1997. ** В форме крема. *** До 1 года с осторожностью



Представительство компании Астеллас Фарма Юроп Б.В.
Москва, ул. Марксистская, 16, тел.+7(495) 737 07 55



Пимафукорт®

Реклама

РУ П №012689/01; П №012689/02



Клиника кожных
и венерических
болезней
им. В.А. Рахманова
Первого Московского
государственного
медицинского
университета
им. И.М. Сеченова

Эффективность дапсона в лечении тяжелой хронической холинергической крапивницы

П.В. Колхир, О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин

Адрес для переписки: Павел Владимирович Колхир, arthate@yandex.ru

Впервые в литературе описан успешный опыт альтернативного применения дапсона у пациента с тяжелой рефрактерной холинергической крапивницей. Терапия дапсоном в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее – 150 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней привела к полному исчезновению симптомов крапивницы на 6–7-й день лечения и наступлению ремиссии заболевания, сохранявшейся более 3 месяцев. Полученные результаты позволяют предположить наличие у некоторых пациентов инфекционного компонента в патогенезе тяжелой холинергической крапивницы, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами.

Ключевые слова: холинергическая крапивница, тяжелая рефрактерная холинергическая крапивница, дапсон

Введение

Холинергическая крапивница (ХК) – тип крапивницы, характеризующийся появлением мелких волдырей в результате стимуляции потоотделения из-за увеличения температуры тела (например, активного при физической нагрузке и пассивного при нахождении в горячей ванне) или эмоционального стресса, а также их быстрым исчезновением. ХК обычно относят к одной из форм

физической крапивницы [1], однако некоторые специалисты выделяют заболевание в отдельную группу, поскольку считают, что его могут провоцировать не только физические факторы, но и эмоции, пищевые продукты и алкоголь [2].

ХК обычно возникает в молодом возрасте (в среднем 16–22 года) с одинаковой частотой у лиц обоего пола [3], чаще встречается у больных другими видами кра-

пивницы и/или атопическими заболеваниями.

Патогенез ХК до конца неясен. Ранее считали, что основная причина ХК – повышение температуры тела на 0,5–1,0 °С при нахождении в душном помещении, вследствие стресса и физической нагрузки. В последние годы появились предположения, что патогенез ХК связан с физиологическим процессом потоотделения и опосредован стимуляцией холинергических постганглионарных симпатических нервных окончаний, иннервирующих потовые железы [4]. Возможно, это приводит к образованию антигенов пота и активации последующего иммунного механизма.

Кроме того, у пациентов с ХК часто присутствуют сопутствующие атопические заболевания (атопический дерматит, анафилаксия и др.), что позволяет говорить об аллергическом характере ХК. Например, при внутривенном введении аутологичного пота у некоторых пациентов с ХК наблюдалась уртикарная реакция гиперчувствительности немедленного типа (аллергия на пот) [5]. Между тем ХК не обязательно



связана с потливостью. Так, заболевание было описано у нескольких пациентов с гипогидрозом и ангидрозом, опосредованных окклюзией протоков поверхностных потовых желез (обострения заболевания наблюдались преимущественно зимой) [6].

В недавнем обзоре специалисты предложили классификацию ХК по четырем подтипам [1]:

- 1) с окклюзией кожных пор;
- 2) с приобретенным генерализованным гипогидрозом;
- 3) связанная с аллергией на пот и реакциями гиперчувствительности немедленного типа;
- 4) идиопатическая.

Как и при других формах физической крапивницы, высыпания отмечаются в течение 15–20 мин после воздействия пускового фактора и сохраняются до 1–2 ч [7]. У некоторых пациентов наблюдается рефрактерный период после атаки, когда нет ответа на последующие (дополнительные) стимулы. Но в остальных случаях крапивница повторно развивается каждый раз при воздействии провоцирующего фактора [8].

У большинства пациентов наблюдается только сыпь, но при тяжелом заболевании могут появиться системные симптомы анафилаксии – головокружение, головная и абдоминальная боль, тошнота, диарея, кашель и затруднение дыхания, снижение артериального давления (АД) и потеря сознания [8].

Если диагноз ясен по анамнезу, то дополнительных исследований обычно не требуется. Проявления ХК можно вызвать с помощью провокационных тестов, предусматривающих повышение температуры тела на 0,7–1,0 °С и стимуляцию пототделения: интенсивная ходьба до 30 мин, бег на месте в течение 5–15 мин в теплом душном помещении или в теплой одежде, погружение в ванну с горячей водой (42 °С) на 10–15 мин [9]. При отрицательном результате можно использовать тест с внутрикожной инъекцией 0,05 мл 0,02% ментахолина (или ацетилхолина), что

через 20 мин при положительном ответе вызывает появление волдырных высыпаний и эритемы. Тест положительный у 33–50% пациентов [10].

При возникновении рефрактерного периода или при наличии других причин отрицательного теста его можно повторить через несколько дней. Важно прекратить прием антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) за 1–2 дня до тестирования. Тест должен проводить только хорошо обученный персонал. Перед проведением и во время провокации необходимо измерять пульс, АД и пиковую скорость выдоха. Кабинет, где проводится тест, должен быть оснащен необходимым оборудованием для купирования возможной анафилактической реакции. Лечение ХК должно быть направлено на контроль симптомов, хотя некоторым пациентам с легким течением заболевания такая терапия может не потребоваться [3]. Кроме того, надо объяснять пациентам важность устранения/избегания провоцирующих факторов, приводящих к усиленному потоотделению и повышению температуры тела (включая нахождение на солнце, в жарких и душных помещениях, употребление горячей и острой пищи, посещение сауны, бани, погружение в горячую воду и т.д.). Пребывание в холодном помещении и немедленное применение холодной воды или кубика льда в области контакта способ-

ны снизить выраженность заболевания или предотвратить его атаку [8]. У пациентов с возможностью рефрактерного периода его можно вызвать, провоцируя атаку за 30–60 мин до важного события (так называемая индукция толерантности; при провокации тяжелой реакции может наблюдаться ремиссия до 24 ч) [8]. Крем, содержащий ментол (1–2%), способен обеспечить временную защиту от зуда.

Пероральные антигистаминные препараты считаются основой лечения и у многих пациентов с ХК дают выраженный положительный эффект [3, 8]. Их можно назначать на регулярной основе или за 1–2 ч до физической нагрузки либо воздействия других провоцирующих факторов. При тяжелом течении болезни не исключено увеличение дневной дозы.

У пациентов без ответа на терапию антигистаминными препаратами лечение затрудняется. В исследованиях типа «случай – контроль» и небольших испытаниях был продемонстрирован эффект от кетотифена, бета-блокаторов, скополамина, даназола, облучения ультрафиолетовыми лучами В (УФ-В), монтелукаста (при ХК, связанной с физической нагрузкой) и преднизолона [3]. Частое применение названных препаратов и методов лечения ограничено возможными побочными эффектами. Описан случай успешной десенсибилизации с использованием аутологичного пота

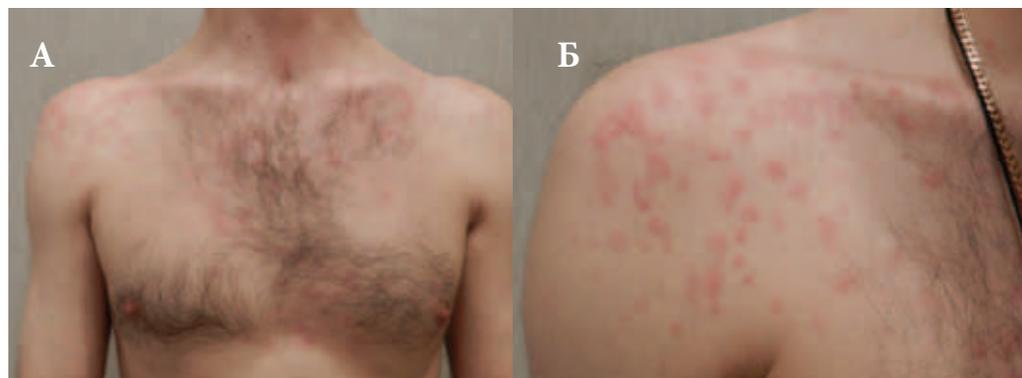


Рисунок. Волдырные высыпания на коже в области груди (А) и плеч (Б) пациента через 5–10 мин после начала провокационного теста (бег на тредмиле)



у 5 из 6 пациентов с ХК и доказанной аллергией на пот [11].

ХК, как и другие виды крапивницы, может приводить к значительному снижению качества жизни пациентов, из-за чего многим из них приходится менять привычный жизненный уклад. Симптомы часто сохраняются долгие годы, со временем обычно усиливаются. В одном исследовании у 14% пациентов наступила спонтанная ремиссия в течение небольшого промежутка времени, но у 31% симптомы существовали более 10 лет [12].

Представляем случай 33-летнего мужчины с тяжелой рефрактерной ХК. Заболевание привело к выраженному ограничению физической активности, снижению качества жизни и развитию симптомов легкой сопутствующей депрессии. Пациент страдал крапивницей на протяжении 6–7 лет. Начало заболевания было отмечено на фоне тяжелой кишечной инфекции. Волдырные высыпания и зуд появлялись ежедневно при физической нагрузке (больной увлекался

пейнтболом), посещении бани, эмоциональном стрессе, употреблении острой пищи, чувстве голода. Ранее пациент отмечал кратковременные ремиссии заболевания на фоне антибактериального лечения в послеоперационном периоде после аппендэктомии и холецистэктомии. Аллергологический анамнез, как персональный, так и семейный, не отягощен. Пациент соблюдал диету, применял антигистаминные препараты 1-го и 2-го поколений, в том числе в увеличенной дневной дозе, гидроксихлорохин – без эффекта, ГКС – со слабым временным эффектом. Помимо этого проводилась эрадикация *Helicobacter pylori* (ингибитор протонной помпы, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол), что привело к некоторому облегчению симптомов и их повторному усилению спустя неделю после окончания антибактериальной терапии.

В связи с неэффективностью традиционных методов лечения и эффективностью антибактериальной терапии в прошлом,

а также тяжелым течением заболевания пациенту предложили пробное лечение дапсоном.

Материалы и методы исследования

Для оценки тяжести крапивницы применялась шкала активности крапивницы UAS (Urticaria Activity Score), для оценки качества жизни – опросники DLQI (Dermatology Life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни) и CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire, опросник для определения качества жизни пациентов с хронической крапивницей), для оценки сопутствующих психических нарушений – шкала оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Для подтверждения диагноза «холинергическая крапивница» проводились подробный сбор анамнеза и провокационный тест с физической нагрузкой.

Чтобы найти причину кожного процесса и выявить возможные противопоказания к лечению дапсоном, был назначен ряд исследований: кожный тест с аутологичной сывороткой крови, кожное тестирование с атопическими аллергенами, клинические анализы крови и мочи, определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сывороточных уровней печеночных ферментов, общего иммуноглобулина E (IgE), д-димера, фибриногена, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, эозинофильного катионного протеина.

Результаты и их обсуждение

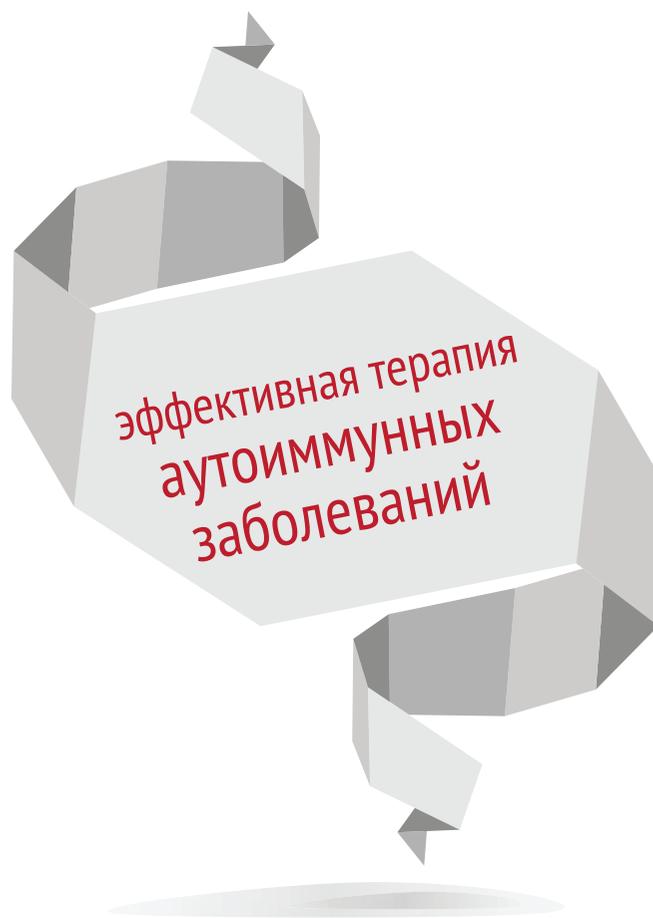
Диагноз ХК был подтвержден данными анамнеза и результатами провокационного теста: физические упражнения в течение 5–10 мин привели к появлению характерной сыпи, сопровождавшейся выраженным зудом. При осмотре пациента после провокационного теста на коже в области плеч и груди наблюдались множественные волдыри – мелкие и типичные для ХК (2–5 мм в диаметре) – и уртикарии побольше

NB

Дапсон-Фатол (дапсон)

- ✓ Является антагонистом парааминобензойной кислоты (ПАБК) и нарушает синтез фолатов в микробных клетках.
- ✓ Оказывает антибактериальное (бактериостатическое) действие в отношении микобактерий лепры (противолепрозное действие) и туберкулеза.
- ✓ Подавляет развитие герпетического дерматита предположительно вследствие способности ингибировать ферменты или проявлять окисляющие свойства либо в результате иммунотропного (иммуносупрессивного) эффекта.
- ✓ Оказывает противогрибковое действие.
- ✓ Показана эффективность при ревматоидном артрите, мицетоме (мадурской стопе), вызываемой актиномицетами, субкорнеальном дерматозе, кольцевидной гранулеме, некоторых поражениях кожи при системной красной волчанке, включая буллезную сыпь и васкулит, поражениях полости рта при пемфигоиде, дегенеративном изменении хрящей, гангренозной пиодермии, пневмонии.
- ✓ Влияние на иммунную систему, очевидно, также является важным свойством дапсона наряду с его анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Дапсон-Фатол



лепра, герпетиформный дерматит Дюринга, васкулиты,
профилактика пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза
у ВИЧ-инфицированных больных

Подробная информация о препарате: www.dapson.ru



Дапсон-Фатол (Германия) таблетки по 50 мг №100



Торговое название: Дапсон-Фатол (Dapson-Fatol). МНН: дапсон
Код АТС – J04BA02, противомикробные препараты для системного применения, препараты, активные в отношении микобактерий, противолепрозные препараты. Регистрационный номер: ЛСР – 004694/08 от 20.06.08
Химическое название:
4,4' – сульфонил-дианилин, 4,4' – диаминодифенилсульфон
Форма выпуска: таблетки 50 мг.
1 таблетка содержит: Активные вещества: дапсон – 50,00 мг.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, коповидон, кросповидон, кремнезем коллоидный, магния стеарат (растительный).
Условия хранения: Хранить в сухом защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте.
Отпускается по рецепту врача.

Дистрибьютор в РФ:



Мск: +7 (495) 921-25-15

СПб: +7 (812) 611-12-31

Производитель:





Таблица. Сводные данные о применении дапсона при крапивнице

Критерий	Описание
Побочные эффекты	Частые: анемия, при длительном приеме возможна периферическая нейропатия. Другие: головная боль, лихорадка, лимфаденопатия. При появлении этих побочных эффектов прием препарата должен быть прекращен
Научные доказательства эффективности	Низкие (применялся при уртикарном васкулите, спонтанной крапивнице и крапивнице, отсроченной от давления)
Применение при крапивнице в мире	Небольшое количество исследований
Применение при крапивнице в России	Практически не изучалось
Скрининговые тесты	Перед началом лечения: общий анализ крови, определение уровня печеночных ферментов и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В дальнейшем: общий анализ крови и печеночный профиль повторяют через неделю после начала лечения, через месяц и затем каждые 3 месяца лечения
Возможные дозы при крапивнице	75 мг/сут с возможным повышением дозы до 150 мг/сут (при отсутствии побочных эффектов)
Взаимодействие с другими лекарствами	Нельзя принимать вместе с другими сульфаниламидными средствами или пробенецидом

(до 1–2 см в диаметре) с окружающей эритемой (рисунок).

К моменту обращения активность заболевания составляла 5 баллов по шкале оценки симптомов крапивницы, что соответствовало высокой степени тяжести заболевания. По данным опросников были выявлены выраженное снижение качества жизни (опросники DLQI – 13 баллов, CU-Q2oL – 61,9%) и развитие симптомов легкой сопутствующей депрессии (BDI – 13 баллов).

Кожный тест с аутологичной сывороткой крови оказался отрицательным. По результатам лабораторных исследований был выявлен высокий уровень эозинофильного катионного белка – 44,1 нг/мл (норма менее 24 нг/мл) и общего IgE – 225,54 МЕД/мл (норма 1,31–

165,3 МЕД/мл), что могло быть связано как с основным заболеванием, так и с латентной сенсибилизацией к аллергенам пыльцы сорных трав, подтвержденной кожным тестированием. Результаты остальных методов исследования не продемонстрировали каких-либо значимых изменений в отношении возможной причины крапивницы. Противопоказаний к лечению дапсоном после проведенного обследования обнаружено не было. До начала терапии было получено письменное информированное согласие пациента.

Лечение дапсоном проводилось в дозе 75 мг (1,5 таб.) 1 раз в день в течение 5 дней и затем 2 дня по 150 мг 1 раз в день, что на 6–7-й день лечения привело к полному исчезновению симптомов крапивницы и наступлению ремиссии заболевания, сохранявшейся более 3 месяцев. При выборе дозы и длительности применения учитывались данные по назначению препарата при других видах крапивницы в более ранних исследованиях.

На фоне приема дапсона возможно развитие различных побоч-

ных эффектов, особенно часто анемии и периферической нейропатии. Тем не менее таких нежелательных реакций в нашем случае отмечено не было. Пациент хорошо перенес прием препарата. Дапсон – антибактериальный сульфаниламидный препарат, обладающий противовоспалительными свойствами. Основными показаниями к применению являются лепра, малярия, пневмоцистная пневмония и герпетический дерматит Дюринга. Для препарата характерны средний уровень побочных эффектов и низкий уровень научных доказательств эффективности. В PubMed имеются сообщения об эффективности дапсона только при лечении хронической спонтанной крапивницы, уртикарного васкулита и крапивницы, отсроченной от давления. При поиске по ключевым словам *cholinergic urticaria*, *dapsone* (холинергическая крапивница, дапсон) найти хотя бы одно упоминание о применении препарата у пациентов с ХК не удается. Таким образом, описанный нами случай один из первых в мире,

Назначение дапсона при ХК в случае неэффективности других видов лечения может приводить к стойкой длительной ремиссии.



указывающий на эффективность и безопасность назначения короткого курса препарата для лечения тяжелой ХК. Назначение дапсона при ХК в случае неэффективности других видов лечения может приводить к стойкой длительной ремиссии. Важно, что указанная информация может быть полезна специалистам для оптимизации лечения данной формы крапивницы.

Заключение

ХК – непредсказуемое заболевание, которое у одних пациентов протекает легко, у других приводит к выраженному ограничению физической активности,

тяжелым проявлениям и устойчивости к традиционному лечению.

Согласно рекомендациям, прозвучавшим на конференции по кожным аллергическим заболеваниям и крапивнице в Берлине в декабре 2012 г., стратегия лечения ХК включает:

- 1) устранение провоцирующего фактора (профилактика усиленного потоотделения, эвакуация антигенов пота из кожи);
- 2) прием антигистаминных препаратов (длительно или по потребности);
- 3) индукцию толерантности;
- 4) удаление IgE (применение моноклональных анти-IgE-анти-

тел, например омализумаба, плазмаферез).

Описанный случай – одно из первых подтверждений эффективности и безопасности применения антибактериального препарата дапсон у пациентов с тяжелой ХК, устойчивой к лечению антигистаминными препаратами (таблица). Такие результаты могут указывать на вероятный инфекционный компонент в патогенезе данного заболевания у отдельных пациентов. Дальнейшее изучение эффективности антибактериальной терапии позволит расширить возможности альтернативного лечения пациентов с тяжелой ХК и улучшить их качество жизни. ●

Литература

1. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y. *et al.* Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 114–116.
2. Tupker R.A., Doeglas H.M. Water vapour loss threshold and induction of cholinergic urticaria // *Dermatologica.* 1990. Vol. 181. № 1. P. 23–25.
3. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S. *et al.* Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994. Vol. 31. № 6. P. 978–979.
4. Grant R.T., Bruce Pearson R.S., Comeau W.J. Observations on urticaria provoked by emotion, by exercise and by warming the body // *Clin. Sci.* 1936. № 2. P. 253–272.
5. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticaria // *J. Dermatol. Sci.* 1994. Vol. 7. № 2. P. 142–149.
6. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., Tanita M., Hara M., Saito H., Tagami H.. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology.* 2002. Vol. 204. № 3. P. 173–178.
7. Jorizzo J.L., Smith E.B. The physical urticarias. An update and review // *Arch. Dermatol.* 1982. Vol. 118. № 3. P. 194–201.
8. Moore-Robinson M., Warin R.P. Some clinical aspects of cholinergic urticaria // *Br. J. Dermatol.* 1968. Vol. 80. № 12. P. 794–799.
9. Commens C.A., Greaves M.W. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria // *Br. J. Dermatol.* 1978. Vol. 98. № 1. P. 47–51.
10. Champion R.H. A practical approach to the urticarial syndromes — a dermatologist's view // *Clin. Exp. Allergy.* 1990. Vol. 20. № 2. P. 221–224.
11. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K. *et al.* Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria // *Allergol. Int.* 2011. Vol. 60. № 3. P. 277–281.
12. Hirschmann J.V., Lawlor F., English J.S.C. *et al.* Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study // *Arch. Dermatol.* 1987. Vol. 123. № 4. P. 462–467.

Efficacy of dapson in patient with severe chronic cholinergic urticaria

P.V. Kolkhir, O.Yu. Olisova, N.G. Kochergin

V.A. Rakhmanov Skin and Venereal Diseases Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel Vladimirovich Kolkhir, arthate@yandex.ru

The authors describe a case of successful treatment with dapson in a patient with severe refractory cholinergic urticaria. Therapy with dapson 75 mg once daily during 5 days followed by dapson 150 mg once daily during 2 days produced complete regress of urticaria symptoms after 6–7 days. Remission duration was >3 months. The results indicate that in patients with severe cholinergic urticaria refractory to antihistamines ineffective agents may play a role.

Key words: cholinergic urticaria, severe refractory cholinergic urticaria, dapson



Центр аллергии,
Берлинский
медицинский
университет
Шарите, Германия

Опыт рациональной профилактики и лечения симптомов холодовой крапивницы*

М. Магерль, Й. Шмольке, Ф. Зибенхаар, Т. Цубербир, М. Метц, М. Маурер

Адрес для переписки: Маркус Маурер, Центр аллергии Шарите, Шаритеплатц 1, 10117, Берлин, Германия

Обоснование. Приобретенная холодовая крапивница – патологическое состояние, при котором под воздействием холода на коже образуются волдыри, появляется зуд, иногда развиваются системные осложнения. Это заболевание значительно ухудшает качество жизни пациентов. Хотя для первой линии терапии и рекомендованы антигистаминные препараты второго поколения, только некоторые представители этого класса были изучены в ходе клинических исследований.

Цель – оценить безопасность и эффективность применения эбастина для профилактики симптомов приобретенной холодовой крапивницы.

Методы. В двойном слепом кросс-секционном (поперечного среза) клиническом исследовании эбастина в дозировке 20 мг участвовали 22 пациента с приобретенной холодовой крапивницей. Безопасность эбастина тщательно оценивали с помощью набора психометрических тестов когнитивной деятельности и настроения. Эффективность эбастина определяли после провокации холодом по наличию и интенсивности следующих клинических проявлений: волдырные высыпания и эритема (оценку давал исследователь), кожный зуд и жжение (оценку давал пациент).

Результаты. Отрицательного влияния эбастина на какие-либо параметры когнитивной деятельности или настроения не выявлено. На фоне применения эбастина значительно сокращалось количество пациентов, у которых наблюдались волдыри, кожный зуд и жжение после провокации.

Заключение. Эбастин является безопасным и эффективным средством профилактики развития симптомов приобретенной холодовой аллергии.

Ключевые слова: приобретенная холодовая крапивница, эбастин, антигистаминные препараты, клинические исследования

* Перевод с нем.: Magerl M., Schmolke J., Siebenhaar F. at al. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine // Allergy. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1465–1468.



Крапивница – одно из самых распространенных заболеваний кожи, характеризующееся быстрым возникновением волдырных высыпаний, иногда развитием ангионевротического отека [1–3]. Если появление волдырей сопровождается зудом и жжением, то ангионевротический отек во многих случаях скорее болезненный, чем зудящий.

У крапивницы множество подтипов. Большинство из них существенно ухудшают качество жизни пациента и требуют эффективного лечения [2, 4, 5].

Физическая крапивница – хроническое патологическое состояние, возникающее под действием определенных физических факторов, в зависимости от которых различают ее клинические варианты [1, 2]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе физической крапивницы, до сих пор не изучены, но известно, что при дегрануляции тучных клеток выделяется гистамин и другие медиаторы, вызывающие аллергическую реакцию по типу wheal and flare (с волдырными высыпаниями и гиперемией) [2, 6, 7].

Приобретенная холодовая крапивница (ПХК) представляет собой аллергическую реакцию в виде высыпаний по типу крапивницы или красных пятен в ответ на охлаждение всего тела или его части. Образования, как правило, локализованы на участках кожи, подвергшихся воздействию холода. При ПХК могут развиваться генерализованные (системные) проявления, а также жизнеугрожающие осложнения [6–8].

Диагноз ПХК устанавливается на основании анамнеза и по результатам холодových провокационных проб [6, 7, 9, 10].

Чаще встречается идиопатическая ПХК. В редких случаях ПХК может развиваться на фоне инфекционных или аутоиммунных заболеваний, новообразований, по поводу которых необходимо проводить соответствующую терапию [2]. Обычно ПХК возникает у молодых людей, причем у женщин в два раза чаще, чем у мужчин [6, 7, 11]. При

отсутствии лечения продолжительность заболевания в среднем составляет 4–5 лет [11]. Как и в лечении других вариантов физической крапивницы, в терапии ПХК главное – избегать контакта с провоцирующим фактором [5].

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с крапивницей в качестве первой линии терапии следует применять антигистаминные препараты второго поколения [5]. Существенной серьезная доказательная база эффективности и безопасности препаратов этого класса при хронической крапивнице, но их применение при ПХК было изучено всего в четырех исследованиях [5]. Хотя только незначительная часть пациентов не отвечает на терапию антигистаминными препаратами второго поколения, в зависимости от конкретного препарата реакция может отличаться [5]. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение эффективности таких препаратов.

В данном клиническом исследовании изучали препарат эбастин в качестве симптоматической терапии приобретенной холодовой аллергии.

Эбастин – селективный антигистаминный препарат второго поколения, характеризующийся длительным действием и отсутствием седативного эффекта. Безопасность и эффективность эбастина

при лечении аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы была показана в ходе нескольких исследований [12]. В статье представлены наши собственные данные по безопасности и эффективности данного препарата у пациентов с ПХК.

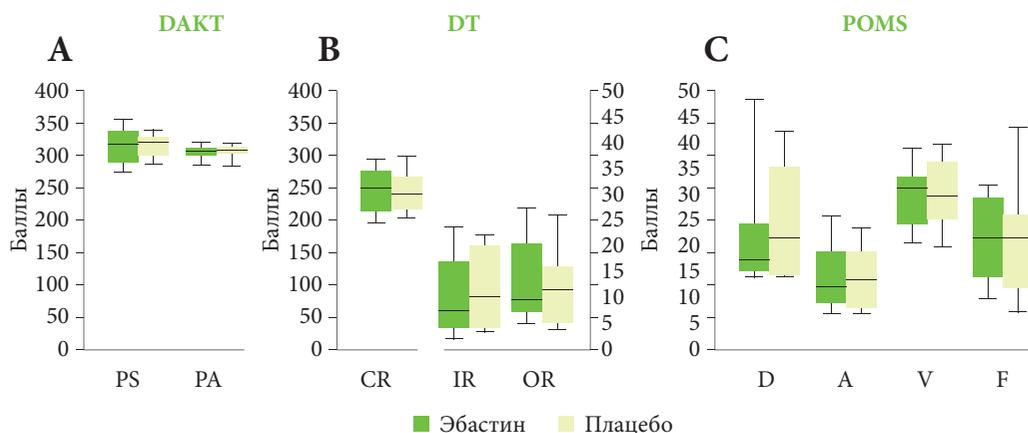
Методы

Дизайн исследования

Это исследование было запланировано как двойное слепое кросс-секционное (поперечного среза) плацебоконтролируемое инициированное исследование. Оно было одобрено Этическим комитетом Шарите и проводилось согласно Хельсинкской декларации, соответствующим законам и другим руководствам. На основании протокола пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в две группы. Группа А получала эбастин в дозировке 20 мг за 10 ± 2 часа до визита 1 и плацебо за 10 ± 2 часа до визита 2. Группа В получала препарат и плацебо в обратном порядке. Выполнение пациентами рекомендаций по лечению проверялось самым тщательным образом. Два визита были разграничены во времени отмывочным периодом, который составлял как минимум 7 дней. Во время каждого визита проводили искусственную провокацию симптомов ПХК – на 5 минут при-

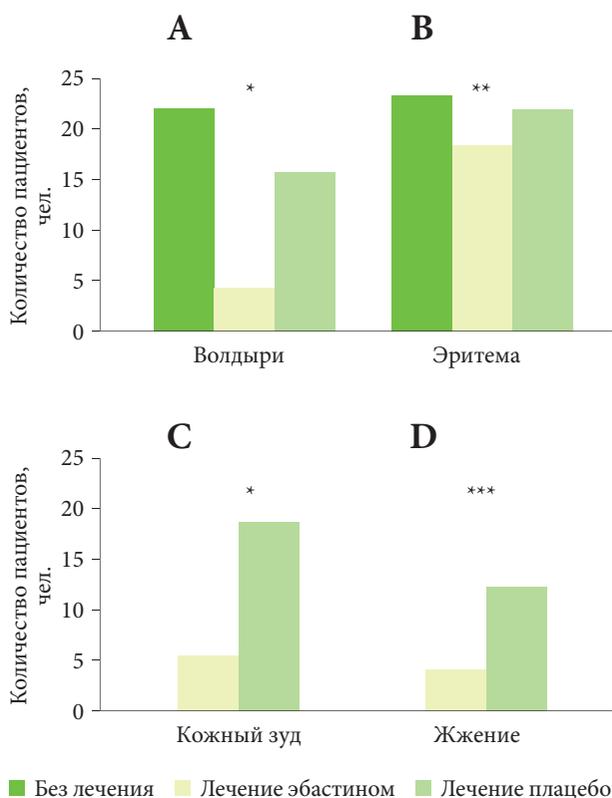
Кестин (эбастин) – блокатор гистаминовых H₁-рецепторов длительного действия

- ✓ Предупреждает индуцированные гистамином спазмы гладкой мускулатуры и повышение сосудистой проницаемости.
- ✓ После приема препарата внутрь выраженное противоаллергическое действие начинается через час и длится в течение 48 ч.
- ✓ После пятидневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов.
- ✓ Не обладает антихолинэргической активностью.
- ✓ Не проникает через гематоэнцефалический барьер.
- ✓ Не вызывает седативного эффекта.



DAKT – Differential Attention Test – дифференциальный тест на внимание, PS – perception speed – скорость восприятия, PA – perception accuracy – точность восприятия; DT – Determination Test – тест на толерантность к стрессу, CR – correct responses – правильные реакции, IR – incorrect responses – неправильные реакции, OR – out responses – пропущенные реакции; POMS – Profile of Mood States – профиль настроения, D – depression – депрессия, A – anger – злость, V – vitality – энергичность, F – fatigue – усталость.

Рис. 1. Психометрическая оценка безопасности эбастина в качестве профилактики холодовой крапивницы (каждый блок представляет собой диаграмму в виде «ящичка с усами», где внутренняя линия «ящичка» – медиана балльной оценки, концы «ящичка» – интерквартильный размах, а окончания «усов» – десятый перцентиль)



* $p < 0,001$. ** Различие недостоверно. *** $p < 0,05$.

Рис. 2. Клиническая оценка эффективности эбастина в качестве профилактики холодовой крапивницы

циентов было получено письменное информированное согласие. В исследовании участвовали 22 пациента, 20 из них (91%) – женщины. Медиана возраста составила 43,5 года с интерквартильным размахом 35–55.

Критерии результата по безопасности
Во время каждого визита пациенту задавали вопросы о нежелательных явлениях. Всю информацию записывали и кодировали. Когнитивная деятельность и настроение оценивали во время каждого визита до проведения провокационной пробы с помощью психометрического набора, состоявшего из трех стандартизированных тестов:

- 1) дифференциального теста на внимание (Differential Attention Test (DAKT));
 - 2) теста на толерантность к стрессу из Венской тестовой системы (Vienna Test Systems Determination Test (DT)), форма S1 – легко адаптируемый;
 - 3) профиля настроения (Profile of Mood States (POMS)), немецкая краткая версия [13].
- DAKT определяет скорость и точность восприятия, DT – реакцию на различные стрессовые стимулы, замешательство/нарушение внимания, покорность, POMS – четыре фактора настроения – депрессию, злость, энергичность и усталость.

Критерии клинического результата
Выраженность симптомов оценивалась через 10 минут после провокации во время каждого визита. Врач отмечал развитие волдырей крапивницы и эритемы в области кожной провокации. Субъекты оценивали кожный зуд и жжение по четырехбалльной шкале – отсутствуют, слабые, умеренные и сильные.

Статистика

Весь статистический анализ был выполнен с применением пакета программ обработки статистических данных SPSS 14.0.1 или DELTAGRAPH 4.05. Первичные параметры оценивали на основании

кладывали холодный компресс (4 °C) на два участка предплечья площадью 10 × 20 см². При необходимости после каждого визита применяли эффективные антигистаминные препараты.

Выборка

Пациенты для исследования были привлечены из амбулаторной клиники. Критериями их включения в исследование стали:

- 1) возраст 18–70 лет;
- 2) приобретенная холодовая аллергия в течение как минимум 6 недель;
- 3) наличие симптомов образования волдырной сыпи и зуда;
- 4) положительный эффект от лечения антигистаминными препаратами в анамнезе;
- 5) способность оценить симптомы по шкале и выполнить психометрические тесты.

Пациенты исключались из списка медицинских состояний или приема препаратов по любым критериям, которые могли повлиять на результаты исследования или подвергнуть их риску. Прежде чем приступить к исследованию, пациентов проинформировали об этом исследовании и его рисках. От па-



парных критериев между двумя фазами в каждой группе. Данные психометрического анализа обрабатывали, используя независимый критерий Стьюдента. Клинический результат определяли с помощью двустороннего критерия хи-квадрат (точного критерия Фишера).

Результаты

Безопасность

Ни у одного из пациентов нежелательных явлений не наблюдалось. У пациентов из обеих групп во время визитов когнитивная деятельность практически не отличалась. Скорость восприятия (рис. 1А), точность восприятия (рис. 1А) и способность реагировать (рис. 1В) не снижались на фоне приема эбастина по сравнению с плацебо. Эбастин также не повышал изначально низкие уровни замешательства/нарушения внимания и покорности (рис. 1В). Настроение не менялось (рис. 1С). Не наблюдалось заслуживающего внимания или статистически значимого изменения баллов по шкалам депрессии, злости, энергичности и усталости.

Эффективность

Эбастин был достоверно эффективен для предотвращения признаков и симптомов крапивницы при провокации холодом (рис. 2). Из 22 пациентов с холодовой крапивницей только у четверых появились волдырные высыпания после лечения эбастином, тогда как после лечения плацебо они возникли у 17 пациентов (рис. 2А, $p < 0,001$). Количество пациентов, которые испытывали умеренный или сильный кожный зуд, также снизилось до 5 после лечения эбастином, тогда как после лечения плацебо их насчитывалось 18 (рис. 2С, $p < 0,001$), а количество пациентов, которые ощущали умеренное или сильное жжение, уменьшилось до 12 и 4 при лечении плацебо и эбастином соответственно (рис. 2D, $p < 0,05$).

Наличие волдырей (А) и эритемы (В) в месте провокации холодом оценивал врач, на рисунке представлено количество пациентов с симптомами или без таковых

после проведения этой процедуры. Из столбиков «Без лечения» видно, что у всех 22 пациентов появились и волдыри, и эритема в ответ на провокацию холодом во время скрининга до начала исследования, что соответствует формальным критериям включения для данного исследования. Кожный зуд (С) и жжение (D) пациенты оценивали по четырехбалльной шкале – отсутствуют, слабые, умеренные и сильные. Пациенты, оценившие эти симптомы как умеренные или сильные, объединены как имеющие симптомы.

Как и предполагалось, лечение эбастином не влияло на развитие эритемы, поскольку она является нормальной физиологической реакцией кожи на холод. По последним данным, эритему могут вызывать и нейрорептиды. Но, разумеется, в этом случае антигистаминные препараты не помогут (рис. 2В).

Обсуждение

Антигистаминные препараты второго поколения рекомендованы в качестве терапии первой линии для лечения физических крапивниц. Пока доказана эффективность при приобретенной холодовой аллергии только для четырех из них [5]. В ряде исследований показана эффективность в лечении холодовой крапивницы для ципрогептадина, антигистаминного препарата с седативным эффектом [14–16]. Для некоторых пациентов назначенный антигистаминный препарат может оказаться неэффективным из-за индивидуальной реакции на него. Именно поэтому у врачей должна быть возможность выбора антигистаминных препаратов с доказанной эффективностью. В описанном двойном слепом кросс-секционном клиническом исследовании получены данные о том, что эбастин подходит для профилактики и лечения симптомов приобретенной холодовой аллергии.

Еще до начала этого исследования мы знали о результатах ранее проведенных исследований, подтвердивших хорошую переносимость и безопасность эбастина, отсут-

Эбастин является безопасным и эффективным препаратом для пациентов с приобретенной холодовой аллергией в дозировках, не превышающих дозы, рекомендованные производителем.

ствие у него седативного эффекта [12]. Мы запланировали применить в нашем исследовании чувствительные аналитические психометрические тесты, способные выявить специфические изменения в когнитивной деятельности или настроении пациентов. (Мы также проверяли наличие нежелательных явлений. Как и ожидалось, ни одного не было отмечено.) Сравнение медианы и интерквартильного диапазона любого из таких показателей (рис. 1) свидетельствует о том, что достоверной разницы между терапией эбастином и плацебо нет. Это согласуется с данными о том, что антигистаминные препараты второго поколения практически не преодолевают гематоэнцефалический барьер. Такие результаты позволяют предположить, что эбастин существенно не подействует на способности пациентов при учебе и работе, не повлияет на настроение и социальное взаимодействие. Эбастин эффективно предотвращал симптомы приобретенной холодовой аллергии после провокации. У абсолютного большинства пациентов (у 17 из 22) более не наблюдалась реакция с образованием пузырей. Кроме того, значительно сократилось количество пациентов, сообщавших об умеренном или сильном кожном зуде либо жжении. Однако эбастин не оказывал существенного влияния на эритему. По-видимому, он не влияет на нормальную физиологическую реакцию кожи на холод. Пациентам с крапивницей рекомендуются более высокие дозы антигистаминных препаратов, до четырех раз превышающие стандартные [5]. В нашем исследовании мы применяли дозировку 20 мг, самую высокую из двух



стандартных дозировок, предлагаемых производителем для лечения аллергического ринита. Таким образом, двойное слепое кросс-секционное (поперечного

среза) исследование показывает, что эбастин является безопасным и эффективным препаратом для пациентов с приобретенной холодовой аллергией в дозировках, не пре-

вышающих дозы, рекомендованные производителем. Это выгодно отличает его от всех антигистаминных препаратов, используемых для лечения крапивницы. ●

Литература

- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 3. P. 316–320.
- Zuberbier T. Urticaria // *Allergy*. 2003. Vol. 58. № 12. P. 1224–1234.
- Grattan C.E. Urticaria, angio-oedema and anaphylaxis // *Clin. Med*. 2002. Vol. 2. № 1. P. 20–23.
- Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity // *Br. J. Dermatol*. 2006. Vol. 154. № 2. P. 294–298.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 3. P. 321–331.
- Claudy A. Cold urticaria // *J. Investig Dermatol Symp. Proc*. 2001. Vol. 6. № 2. P. 141–142.
- Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A. et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment // *Clin. Exp. Dermatol*. 2007. Vol. 32. № 3. P. 241–245.
- Wanderer A.A., Hoffman H.M. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes // *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2004. Vol. 24. № 2. P. 259–286, vii.
- Wanderer A.A. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 115. № 5. P. 1096–1097.
- Siebenhaar F., Staubach P., Metz M. et al. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004. Vol. 114. № 5. P. 1224–1225.
- Moller A., Henning M., Zuberbier T. et al. Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria // *Hautarzt*. 1996. Vol. 47. № 7. P. 510–514.
- Hurst M., Spencer C.M. Ebastine: an update of its use in allergic disorders // *Drugs*. 2000. Vol. 59. № 4. P. 981–1006.
- Grulke N., Bailer H., Schmutzer G. et al. Standardization of the German short version of «profile of mood states» (POMS) in a representative sample – short communication // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol*. 2006. Vol. 56. № 9–10. P. 403–405.
- Sigler R.W., Evans R. 3rd, Horakova Z. et al. The role of cyproheptadine in the treatment of cold urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1980. Vol. 65. № 4. P. 309–312.
- Neittaanmäki H., Fräki J.E., Gibson J.R. Comparison of the new antihistamine acrivastine (BW 825C) versus cyproheptadine in the treatment of idiopathic cold urticaria // *Dermatologica*. 1988. Vol. 177. № 2. P. 98–103.
- Visitsunthorn N., Tuchinda M., Vichyanond P. Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine and ketotifen in the treatment // *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 1995. Vol. 13. № 1. P. 29–35.

Rational prophylaxes and symptomatic treatment of cold urticaria

M. Magerl, J. Schmolke, F. Siebenhaar, T. Zuberbier, M. Metz, M. Maurer

Allergic Center, Charite Medical University, Berlin, Germany

Contact person: Marcus Maurer, Allergie-Centrum-Charité, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany

Background. Acquired cold urticaria is a pathologic state which is characterized by cold-induced wheals, itching, and sometimes systemic complications. The disease significantly affects quality of life of patients. First-line therapy includes antihistamines, though relevant clinical studies on antihistamines in cold urticaria patients are limited.

Purpose – to assess safety and efficacy of ebastine for prophylaxes of acquired cold urticaria symptoms.

Methods. 22 patients with acquired cold urticaria were enrolled in double-blind, cross-sectional clinical study of ebastine 20 mg. Safety of ebastine was thoroughly analyzed using panel of tests for assessment of mood and cognitive function. Efficacy of ebastine was studied after cold provocation and included assessment of clinical symptoms of wheals and erythema (investigator-assessed), itching and burning (patient-assessed).

Results. The study demonstrated no negative effect of ebastine on any parameters of cognitive function or mood. Ebastine administration was associated with reduced numbers of patients with cold-induced wheals, itching, or burning.

Conclusion. Ebastine is safe and effective agent for prophylaxes of symptoms of acquired cold allergy.

Key words: acquired cold urticaria, ebastine, antihistamines, clinical studies



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва



К Конгрессу выйдет в свет XIV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)

Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

По вопросам приобретения обращаться по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru



ООО «Инфамед»

Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с применением препарата **Мирамистин®**

И.М. Кириченко

Адрес для переписки: Иван Михайлович Кириченко, kirichenko@infamed.ru

Результаты многолетних наблюдений показали, что мирамистин обладает высокой клинической эффективностью и его использование в комплексе с традиционной противовоспалительной терапией значительно улучшает состояние больных с хроническими и вялотекущими формами урогенитальных инфекций.

Ключевые слова: *урогенитальные инфекции, простатит, мирамистин, иммуномодуляторы*

Борьба с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), является одной из актуальнейших проблем современной медицины. Положение усугубляется тем, что эти заболевания часто принимают хроническое течение, что обуславливает недостаточную эффективность лечения затяжных и вялотекущих форм. Ежегодно в мире регистрируется более 250 млн новых случаев ИППП, в том числе хламидийной инфекции – до 50 млн. За последние годы отмечена высокая заболеваемость ИППП и в

России, которая характеризуется высокой частотой смешанной инфекции (до 70%). При отсутствии выраженной клинической симптоматики трудно переоценить роль своевременной лабораторной диагностики для назначения адекватного лечения данной патологии [1, 2].

Сложность терапии урогенитальных инфекций обусловлена различными факторами. Основные из них – ассоциированная инфекция, резистентность возбудителя к антибиотикам, недостаточная концентрация препара-

тов в клетках очага воспаления, а также персистирующие формы микроорганизмов. Ранее было установлено, что у больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы развивается иммунологическая недостаточность. Одно из проявлений нарушения местного иммунитета при хронических формах урогенитальных инфекций – дисфункция нейтрофильных гранулоцитов (НГ). По мнению многих исследователей, повысить эффективность патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы можно за счет коррекции нарушений иммунного статуса [3, 4, 5].

В настоящее время для этиотропной терапии урогенитальных инфекций используются антибиотики широкого спектра действия в комбинации с препаратами, повышающими неспецифическую реактивность организма, в том числе для местного применения. Однако многие из таких средств



негативно воздействуют на слизистую оболочку урогенитального тракта при местном применении. Например, препараты серебра вызывают повреждение клеточных мембран эпителиальных клеток и лимфоидных образований слизистой оболочки в очаге поражения. В связи с этим внимание иммунологов привлекают синтетические поверхностно-активные вещества (ПАВ). Некоторые синтетические ПАВ обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами наряду с антимикробным действием [6]. Одним из таких средств является препарат Мирамистин®, включенный в перечень лекарственных для индивидуальной профилактики и терапии венерических заболеваний. За многие годы лабораторных и клинических исследований, а также широкого применения во врачебной практике мирамистин зарекомендовал себя как высокоактивный антимикробный препарат с широким спектром действия. В результате многогранных исследований мирамистина, проведенных в ведущих лабораториях России, Украины, Швеции и Германии, была доказана его клиническая эффективность. В ходе экспериментов и клинических наблюдений установлена высокая антимикробная активность мирамистина в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, паразитарных грибов, простейших, спирохет, а также ВИЧ. У большинства госпитальных штаммов нет резистентности к мирамистину. Кроме того, он стимулирует репаративные процессы, а в малых концентрациях обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием. Доказано, что использование инстилляций мирамистина в комплексном лечении острых и хронических уретритов и уретрогенных простатитов хламидийной, гонорейной, трихомонадной и смешанной этиологии приводит к достоверному повышению эффективности терапии [7, 8, 9].

Как уже отмечалось, неотъемлемой частью патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы является коррекция нарушений иммунного статуса и назначение средств, оказывающих селективное воздействие на субпопуляции клеток иммунной системы. Получены данные, свидетельствующие о выраженном, дозозависимом иммуностимулирующем влиянии мирамистина и позволяющие предположить, что положительный терапевтический эффект препарата при урогенитальных инфекциях обусловлен не только антимикробным, но и иммуномодулирующим действием [10].

Функциональная активность НГ в очаге воспаления отражает состояние местного иммунитета у больных, что имеет большое практическое значение при выборе тактики лечения и прогнозировании течения заболевания. Функциональную активность уретральных НГ измеряют, определяя их поглотительную способность. При этом учитываются следующие показатели: фагоцитарный показатель (ФП) – процент фагоцитирующих клеток и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой.

При иммунологическом обследовании пациентов с хроническим уретропростатитом до лечения выявляется значительная дисфункция уретральных фагоцитов, которая выражается в снижении поглотительной способности клеток (ФП – $52,6 \pm 4,2\%$, ФЧ – $3,4 \pm 0,29$, $p \leq 0,001$) по сравнению с контролем (ФП – $73,6 \pm 3,9\%$, ФЧ – $5,2 \pm 0,31$). Угнетение функционального состояния уретральных НГ, непосредственно участвующих в воспалительном процессе, свидетельствует о нарушении местного иммунитета. Иммунологическая недостаточность у больных хроническим уретропростатитом служит основанием для проведения иммуномодулирующей терапии мирамистином. Доза препарата подбирается по общепринятому методу оценки стимулирующего действия иммуномодуляторов. В ходе изучения *in vitro* действия препарата на поглотительную способность уретральных НГ максимально выраженная стимуляция показателей функциональной активности клеток отмечалась при обработке 0,005–0,01%-ным водным раствором мирамистина. Комплексная терапия хронического уретропростатита включает базисную

NB

Мирамистин® (бензилдиметил(3-(миристоиламино)пропил)аммоний хлорид, моногидрат)

- ✓ Активен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Neisseria* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., ряда внутриклеточных патогенов, в том числе *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, вирусов (простого герпеса, гриппа, ВИЧ), некоторых грибов (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*).
- ✓ Подавляет микробные ассоциации (стафилококки и эшерихии, стафилококки и синегнойная палочка), пенициллиназопродуцирующие госпитальные штаммы.
- ✓ Повышает функциональную активность иммунных клеток, стимулирует местный неспецифический иммунный ответ, ускоряет процесс заживления ран, снижает резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.



терапию в сочетании с курсом инстилляции мирамистина. Курс предусматривает ежедневные инстилляции мирамистина. Продолжительность курса лечения – в среднем 15 дней. Комплексное лечение больных хроническим уретропростатитом с применением мирамистина приводит к нормализации показателей функциональной активности НГ. Показатели поглотительной способности НГ (ФП – $70,4 \pm 3,8\%$, ФЧ – $5,1 \pm 0,29$, $p < 0,001$) к концу лечения почти соответствовали аналогичным показателям контрольной группы (ФП – $73,6 \pm 3,9\%$, ФЧ – $5,2 \pm 0,31$, $p < 0,001$). При лечении без использования мирамистина функция НГ оставалась существенно сниженной.

Иммунологические показатели в этом случае изменялись незначительно (ФП – $59,2 \pm 4,3\%$, ФЧ – $4,0 \pm 0,32$, $p < 0,001$) по сравнению с исходными (ФП – $52,6 \pm 4,2\%$, ФЧ – $3,4 \pm 0,29$, $p < 0,001$). Осложнений и побочных реакций, связанных с применением мирамистина, не наблюдалось. Об эффективности препарата судили по исчезновению болевых ощущений и дизурии, улучшению половой функции, нормализации секрета простаты и мочи, восстановлению иммунологических показателей, характеризующих состояние местного иммунитета. С учетом клинико-иммунологических критериев положительный эффект при использовании мирамистина в комплексе с ба-

зисным лечением отмечался у 90% больных хроническим уретропростатитом по сравнению с лечением без мирамистина (60%), что указывает на высокую эффективность иммуномодулирующей терапии этим препаратом [10, 11]. Таким образом, включение мирамистина в традиционную противовоспалительную терапию приводит к стимуляции поглотительной способности фагоцитов уретры и позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с хроническими и вялотекущими формами урогенитальных инфекций. Именно поэтому так важны поиск и изучение новых соединений, оказывающих селективное воздействие на субпопуляции клеток иммунной системы. ●

Литература

1. Борисенко К.К. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы. М.: Ассоциация САНАМ, 1998.
2. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей // под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина. 1996. Т. 4.
3. Ремезов А.П., Неверов В.А., Семенов Н.В. Хламидийные инфекции: клиника, диагностика, лечение. СПб., 1995.
4. Возианов А.Ф., Кривошеин Ю.С., Пасечников С.П. Влияние мирамистина на фагоцитарную активность уретральных гранулоцитов у больных хроническим уретропростатитом // Врачебное дело. 1990. № 10.
5. Мавров И.И., Шатилов А.В. Обоснование местного применения иммуномодуляторов в комплексном лечении хламидийных уретритов у мужчин // Вестник дерматологии и венерологии. 1994. № 4. С. 15–18.
6. Шатров В.А., Кривошеин Ю.С. Иммуноадъювантные свойства синтетических поверхностно-активных веществ // Актуальные проблемы иммунотерапии. Киев, 1998.
7. Нехороших З.Н., Маликова М.В., Кривошеин Ю.С. и др. Комплексное лечение различных форм хламидиозов с применением мирамистина // Таврический медико-биологический вестник. 1999. № 1–2.
8. Миявский А.И., Кривошеин Ю.С., Логадырь Т.А. Эффективность применения отечественного антисептика мирамистина в дерматовенерологии // Вестник дерматологии и венерологии. 1996. № 2. С. 67–69.
9. Сборник «Мирамистин» / под ред. Ю.С. Кривошеина. М.: МИА, 2004.
10. Шатров В.А., Кривошеин Ю.С., Коваленко В.В. Влияние мирамистина на фагоцитарную активность уретральных нейтрофильных гранулоцитов. Симферополь, 1990.
11. Ухаль М.И., Петровский Ю.Б., Маликова М.В. и др. Лечение хламидийных уретритов и простатовезикулитов с использованием Мирамистина. Информационное письмо № 67. 1998.

Comprehensive treatment of chronic and subacute urogenital infections with Miramistin

I.M. Kirichenko

LLC 'Infamed'

Contact person: Ivan Mihaylovich Kirichenko, kirichenko@infamed.ru

During many years, Miramistin have demonstrated excellent clinical efficacy in patients with chronic and subacute urogenital infections. Adding Miramistin to traditional anti-inflammatory therapy significantly improves patients' outcomes.

Key words: urogenital infections, prostatitis, miramistin, immune modulators

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики



ПОКАЗАНИЯ В УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ:

- Комплексное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний (уретрит, цистит, простатит, баланопостит и др.).
- Профилактика инфицирования при диагностических манипуляциях, а также при длительной катетеризации.
- Профилактика воспалительных осложнений при проведении урологических операций.
- Индивидуальная профилактика заболеваний, передающихся половым путем (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз и др.).
- Лечение воспалительных гинекологических заболеваний (вагинит, вульвовагинит, эндометрит, цервицит и др.).
- Профилактика гнойных осложнений при проведении «малых» гинекологических операций и при проведении диагностических манипуляций.

СВОЙСТВА

- Бактерицидное действие в отношении "Г+" и "Г-" бактерий, включая устойчивые госпитальные штаммы.
- Противовирусное действие (вирусы герпеса, аденовирусы, ВИЧ).
- Действует против простейших (трихомонады, хламидии и др.).
- Повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков.
- Не всасывается и не обладает местнораздражающим и аллергизирующим действием на слизистые оболочки и кожные покровы.

Компания ИНФАМЕД
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru"





Центр
теоретических
проблем физико-
химической
фармакологии
Российской
академии наук

Опыт применения Экозитрина в терапии хронического урогенитального хламидиоза

А.А. Лавров, И.М. Корсунская

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

Приведены результаты собственного исследования применения Экозитрина (кларитромицин + лактулоза) в терапии хронического уrogenитального хламидиоза у 32 пациентов, ранее получавших антибиотикотерапию хламидиоза с недостаточным эффектом. Всем больным было назначено комплексное лечение в течение 10 дней: антибиотик Экозитрин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, иммуномодуляторы, витамины. Клинико-этиологическое излечение после одного курса терапии наблюдалось у 29 пациентов (91%). Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. Таким образом, препарат Экозитрин может быть рекомендован в качестве эффективного средства для лечения хронического уrogenитального хламидиоза.

Ключевые слова: уrogenитальный хламидиоз, *Chlamydia trachomatis*, пребиотики, эоантибиотики, Экозитрин

Уrogenитальный хламидиоз является одним из самых распространенных заболеваний, передающихся половым путем, и по распространенности занимает второе место после трихомониаза [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется свыше 90 млн новых случаев заражения хламидийной инфекцией. В группу повышенного риска входят мужчины и женщины в возрасте от 16 до 40 лет. Согласно статистике, это заболевание определяется у половины мужчин и трети женщин [3]. Причем хламидиозом страдают около 6–8% беременных. В 60–70% случаев происходит интранатальное заражение плода – при прохождении по инфицированным родовым путям во время родов.

В 17% случаев перинатальной гибели плода определяется инфицирование *Chlamydia trachomatis* [4].

Обычно уrogenитальный хламидиоз протекает бессимптомно. Но иногда у женщин он проявляется в виде цервицита и сопровождается слизисто-гнойными выделениями из влагалища. При визуальном осмотре отмечаются гиперемия и отек шейки матки, эрозии вокруг зева, а также лимфоидные фолликулы – специфический признак инфекции хламидийной этиологии. При дальнейшем прогрессировании инфекционного процесса развиваются сальпингиты, сальпингоофориты, эндометриты, для которых характерно длительное подострое стертое течение [5, 6, 7]. У мужчин хламидийная инфекция, как правило, проявляется в виде уретритов и простатитов. При дли-

тельно текущем уrogenитальном хламидиозе у 31% мужчин возникают половые расстройства – ослабление эрекции, снижение половой чувствительности, преждевременная эякуляция [8].

Залогом успешной терапии хламидийной инфекции служит своевременная диагностика. Для этого используются методы, направленные на выявление возбудителя или его антигена, а также определение антител к хламидиям в сыворотке крови больных: обнаружение антигена *Ch. trachomatis* методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами; выделение *Ch. trachomatis* в культуре клеток; обнаружение *Ch. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); иммуноферментный анализ (ИФА); гибридизация дезокси- или рибонуклеиновой



кислоты (ДНК- или РНК-гибридизация) *Ch. trachomatis*.

Чтобы подтвердить диагноз, обычно применяют два метода обнаружения возбудителя, один из которых обязательно ПЦР. При определении длительности заболевания наличие хламидий в половых путях и присутствие в сыворотке крови М-антител к данному возбудителю свидетельствуют о том, что инфекционный процесс свежий. Присутствие в сыворотке крови антител-иммуноглобулинов класса G говорит о неактивной стадии процесса [9].

В терапии урогенитального хламидиоза используют препараты, относящиеся преимущественно к 3 фармакологическим группам: макролиды/азалиды, тетрациклины, фторхинолоны. Наиболее эффективными считаются антибиотики группы макролидов и азалидов. Один из серьезных побочных эффектов антибиотикотерапии – подавление нормальной микрофлоры кишечника. Это приводит к дисбиозу и нарушению процесса всасывания лекарственных средств. Как следствие – снижается эффективность терапии, и развиваются антибиотикорезистентные формы инфекции. Кроме того, при антибиотикотерапии происходят иммунологические сдвиги, которые негативно сказываются на функционировании различных органов и систем.

Появление экоантибиотиков позволило решить эти проблемы. Экоантибиотики разработаны российскими учеными, запатентованы более чем в 30 странах мира. Производством экоантибиотиков в соответствии с международными стандартами занимается ОАО «АВВА РУС» [10, 11].

Экоантибиотики имеют оригинальный состав. В стандартной дозировке содержится антибиотик и пребиотик лактулоза в высокоочищенной кристаллической форме ангидро. Экоантибиотики биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков по противомикробной активности, лактулоза не влияет на фармакокинетику антибиотика. Экоантибиотики

обладают лучшей переносимостью, поскольку сохраняют баланс собственной микробной флоры кишечника на фоне лечения, не вызывают кандидоза, укрепляют иммунный статус пациента, препятствуют развитию *Clostridium difficile* – бактерии, вызывающей ассоциированную и антибиотик-ассоциированную диарею. Этого удалось достичь благодаря включению в состав препарата пребиотика, стимулирующего рост кишечной нормофлоры и компенсирующего негативное влияние антибиотика. Лактулоза содержится в пребиотической дозе и не оказывает слабительного эффекта.

Экоантибиотики представлены в следующих группах антибиотиков:

- бета-лактамы – препараты Экоклав (амоксциллина тригидрат + калия клавуланат + лактулоза) и Экобол (амоксциллина тригидрат + лактулоза);
- макролиды – препараты Экозитрин (klarитромицин + лактулоза) и Экомед (азитромицина дигидрат + лактулоза);
- цефалоспорины – препараты Экоцифол (ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат + лактулоза) и Эколевид (левофлоксацина гемигидрат + лактулоза).

Экозитрин выпускается в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих 250 или 500 мг klarитромицина и 300 или 600 мг лактулозы. Двукратный ежедневный прием Экозитрина снабжает кишечник пребиотическими дозами лактулозы, стимулирующими рост и размножение бифидобактерий и лактобацилл, служащих основой для нормального микробиоценоза [10]. Klarитромицин является полусинтетическим кислотоустойчивым антибиотиком и превосходит эритромицин по фармакокинетике, о чем свидетельствуют его лучшее всасывание стенками кишечника, более высокая концентрация в плазме, длительный период полувыведения, усиленное проникновение в ткани. Преимущество klarитромицина при лечении хламидийной инфекции заключается в его способности проникать внутрь клетки. В отношении 9 клинических и 2 лабора-

торных штаммов *Ch. trachomatis* klarитромицин примерно в 8 раз активнее эритромицина, что обеспечивает более удобное двукратное применение препарата в амбулаторной практике.

Интересны результаты исследования, проведенного итальянскими учеными, изучавшими влияние klarитромицина на иммунную систему человека. В ходе исследований они пришли к выводу, что в результате терапии klarитромицином не только не отмечается угнетающего влияния на иммунный ответ, напротив, происходит активация фагоцитарно-макрофагальной системы и ряда ферментов, участвующих в разрушении патогенных бактерий. Это указывает на уникальное, присущее данному антибиотику иммуностимулирующее свойство. Проведенное еще в 1988 г. в Японии исследование эффективности klarитромицина у группы больных урогенитальными инфекциями, находившихся под наблюдением ряда клиник и практикующих врачей, продемонстрировало, что у 204 больных хламидийным уретритом, получавших klarитромицин в суточной дозе от 200 до 900 мг в течение 3–14 дней, клинический эффект был прекрасным или хорошим у 188, то есть у 92%. Помимо этого у 99 (85%) из 116 пациентов с уретритом, вызванным уреоплазмой, было достигнуто излечение [12].

С учетом сказанного мы применяли Экозитрин в терапии хронического урогенитального хламидиоза у 32 пациентов (21 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 18 до 37 лет. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 5 лет. У 20 человек (9 женщин и 11 мужчин) хламидийная инфекция протекала бессимптомно. Остальные предъявляли различные жалобы, в том числе на симптомы, характерные для таких патологических процессов, как уретрит, простатит, хронический сальпингоофорит, а также на бесплодие. У 2 пациенток в анамнезе отмечено 2 самопроизвольных выкидыша (сроком 6 и 8 недель). Всем пациентам проводилась лабораторная

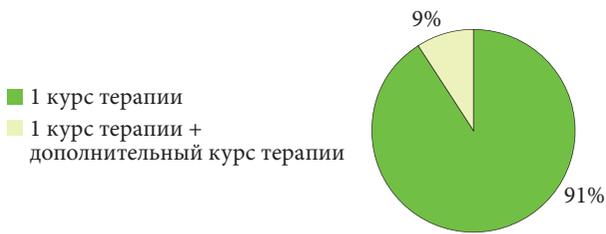


Рисунок. Результаты применения Экозитрина при лечении хронического урогенитального хламидиоза (n = 32)

диагностика – метод ПЦР и ИФА с определением иммуноглобулинов (Ig) классов A, G, M к *Ch. trachomatis*. Микст-инфекция с уреоплазмой выявлена у 12 пациентов. Среди 20 пациентов с бессимптомным течением инфекции у 4 человек (1 женщина и 3 мужчин) результаты ПЦР-метода в отношении *Ch. trachomatis* были отрицатель-

ными, при этом получены положительные результаты определения IgM и IgG.

Всем больным назначили комплексное лечение, включавшее антибиотик Экозитрин, иммуномодуляторы, витаминотерапию. Учитывая, что ранее пациенты неоднократно получали антибиотикотерапию с минимальной эффективностью, Экозитрин назначали в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. При отсутствии противопоказаний для улучшения проникновения антибактериального препарата в очаги воспаления пациентам назначали курс физиопроцедур (лазеротерапию, магнитотерапию).

Эффективность проводимой терапии оценивали по совокупности

клинических и лабораторных данных через 1 и 2 месяца после окончания лечения.

Клинико-этиологическое излечение после одного курса терапии наблюдалось у 29 пациентов (91%) (рисунок).

Для достижения полного клинического и этиологического излечения 3 больным был проведен один дополнительный курс антибактериальной терапии по изложенной выше схеме.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов.

Таким образом, препарат Экозитрин может быть рекомендован в качестве эффективного средства для лечения хронического урогенитального хламидиоза. ●

Литература

1. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002.
2. Чеботарев В.В. Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения // Венерология. 2004. № 1. С. 43–48.
3. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики // Практическая медицина. 2010. № 41. С. 73–80.
4. Mårdh P.A., Helin I., Bobeck S. et al. Colonisation of pregnant and puerperal women and neonates with Chlamydia trachomatis // Br. J. Vener. Dis. 1980. Vol. 56. № 2. P. 96–100.
5. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women // Drugs. 2000. Vol. 60. № 3. P. 597–605.
6. Дмитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии // Инфекции, передаваемые половым путем. 2002. № 2. С. 21–244.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Воспалительные заболевания органов малого таза. Современные особенности лечения // Врач. 2005. № 6. С. 72–74.
8. Мавров И.И. Половые болезни. М.: Аст-Пресс Книга, 2002. 752 с.
9. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Ефимов Б.А. и др. Современные принципы терапии урогенитального хламидиоза // Русский медицинский журнал. 2011. № 20.
10. Сурков А.Н. Современные технологии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 5. С. 46–151.
11. Татьянанина О.Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 6. С. 77–82.
12. Потехаев Н.С., Потехаев Н.Н. Кларитромицин в терапии урогенитального хламидиоза // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1998. № 1.

Ecozitrin for treatment of chronic urogenital chlamydial infection

A.A. Lavrov, I.M. Korsunskaya

Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences

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

The authors studied efficacy and safety of Ecozitrin (clarithromycin + lactulose) 500 mg b.i.d in combination with immunomodulatory drugs and vitamins in 32 patients with chronic urogenital chlamydial infection previously ineffectively treated with antibiotics. Clinical and laboratory efficacy of the treatment was demonstrated in 29 patients (91%). The therapy was well-tolerated and no adverse effects were reported. Ecozitrin may be recommended for the treatment of chronic urogenital chlamydial infection.

Key words: urogenital chlamydial infection, *Chlamydia trachomatis*, prebiotics, eco-antibiotics, Ecozitrin

ЭКОАНТИБИОТИКИ

ЩИТ И МЕЧ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

АНТИБИОТИК + ПРЕБИОТИК



- ✓ Биоэквивалентны оригинальным препаратам антибиотиков по противомикробной активности
- ✓ Лактулоза в составе Экоантибиотика не влияет на фармакокинетику антибиотика
- ✓ Поддерживают баланс микрофлоры кишечника
- ✓ Препятствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи (AAD)
- ✓ Пребиотическая доза лактулозы не вызывает слабительного эффекта
- ✓ Повышают приверженность пациентов лечению



МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА – НАША ПРОФЕССИЯ



АВВА РУС
www.avva-rus.ru

ОАО "АВВА РУС" Россия, 121614 г. Москва, ул. Крылатские Холмы,
д. 30, к.9. Тел. (495) 956-75-54

№ ЛП-000379, № ЛСР-008309/09, № ЛСР-001568/08, № ЛП-000469, № ЛП-000288, № ЛС-000754, № ЛП-000467

Реклама



¹ Российский университет дружбы народов, кафедра клинической микологии и дерматовенерологии

² Городская клиническая больница № 14 им. В.Г. Короленко, Москва

Эффективность местной иммунотропной терапии в комплексном лечении урогенитального трихомониаза

Э.А. Баткаев¹, А.О. Олисов², Л.В. Имаева¹, Н.В. Баткаева¹

Адрес для переписки: Эдуард Алексеевич Баткаев, dermrudn-fpk@yandex.ru

Проведено исследование клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения урогенитального трихомониаза, включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией, у 107 пациентов (94 женщины и 13 мужчин). Показано, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон по сравнению со стандартной терапией чаще вызывает элиминацию возбудителя (у 94,2% пациентов против 76,2% соответственно), способствует более быстрому купированию патологического симптомокомплекса (у 100% пациентов против 91% к 11-му дню терапии), препятствует развитию рецидивов (13% случаев рецидива против 30%). Представлена схема комплексной терапии урогенитального трихомониаза у мужчин и женщин.

Ключевые слова: урогенитальный трихомониаз, антибиотикотерапия, иммуномодуляторы, Генферон

Урогенитальный трихомониаз (УТ) – одно из наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы у лиц репродуктивного возраста.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире трихомониазом страдают около 170 млн человек. В России он является причиной 20–40% всех обращений к гинекологу и 60% визитов в кожно-венерологический диспансер [1].

Возбудитель урогенитального трихомониаза – *Trichomonas vaginalis* – паразитическое простейшее, относящееся к классу жгутиковых, тропное к цилиндрическому эпителию мочеполовых органов. Высокая инвазивность данного микроорганизма обусловлена рядом продуцируемых им белков (фибронектин,



антитрипсин, гиалуронидаза и др.), обеспечивающих прикрепление и внедрение в эпителиоциты, а также защиту от разрушения в месте инвазии. Благодаря жгутикам *T. vaginalis* обладает способностью активно перемещаться, чем объясняется восходящий характер распространения инфекции. *T. vaginalis* передается, как правило, половым путем. Многочисленные половые партнеры, беспорядочная половая жизнь и пренебрежение принципами безопасного секса объясняют распространенность УТ в promiscuitетной группе (лица, занимающиеся проституцией, наркозависимые и т.п.). Клинически урогенитальному трихомониазу свойственен определенный полиморфизм проявлений, обусловленный формой инфекционного процесса (трихомонадонительство, острый и хронический трихомониаз). У женщин УТ может протекать в виде вульвовагинита, уретрита, вестибулита, бартолинита, кольпита, реже в виде сальпингоофорита и эндометрита. У мужчин при трихомониазе чаще поражаются уретра, семенные пузырьки и предстательная железа, реже бульбоуретральные железы, мочевого пузыря, придатки яичка [2]. Неблагоприятным исходом УТ может стать формирование множественных стриктур уретры, недержание мочи, возникновение метапластических изменений цервикального эпителия, развитие псевдоабсцессов бартолиновых желез, нарушение эректильной функции (у мужчин), невынашивание беременности (у женщин), бесплодие (и у тех, и у других). В ходе крупномасштабных американских исследований установлена достоверная корреляция между частотой возникновения рака простаты и перенесенным трихомониазом в анамнезе. *T. vaginalis* повышает риск развития агрессивных форм рака предстательной железы [3]. Трихомониаз часто становится причиной возникновения осложнений во время беременности:

он вызывает нарушения формирования плаценты, преждевременные разрывы околоплодных оболочек, повышает частоту преждевременных и запоздалых родов, а также рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии. Как показали результаты последних исследований влияния трихомониаза на течение беременности и постнатальное развитие, заражение трихомониазом во II триместре беременности связано с повышенным риском рождения детей с легкой или тяжелой степенью задержки интеллектуального развития [4].

Данные иммунологического обследования больных трихомониазом свидетельствуют о негативном влиянии *T. vaginalis* на состояние местной иммунологической реактивности мочеполовых органов. Длительное течение УТ сопровождается угнетением Т-клеточного звена, дисглобулинемией, дисбалансом иммунорегуляторного индекса, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов и комплементарной активности сыворотки крови, снижением титра лизоцима [1]. При исследовании влагалищного секрета у женщин и отделяемого из мочеиспускательного канала у мужчин, больных трихомониазом, отмечается достоверно сниженное содержание секреторной фракции иммуноглобулина А (IgA) на фоне повышенной концентрации специфического IgA в сыворотке крови [5]. При более детальном исследовании влагалищного секрета наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1-бета и ИЛ-6, на фоне сниженного уровня фактора некроза опухоли альфа. Кроме того, значительно сокращается локальная выработка интерферонов (ИФН) не только в результате снижения индукции их синтеза естественными киллерами и клетками моноцитарного ряда, но и в результате образования антител против экзогенного рекомбинантного

Трихомониаз часто становится причиной возникновения осложнений во время беременности: он вызывает нарушения формирования плаценты, преждевременные разрывы околоплодных оболочек, повышает частоту преждевременных и запоздалых родов, а также рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии.

ИФН, особенно при хронизации инфекционного процесса [5].

Трудности в лечении трихомониаза обусловлены достаточно высокой резистентностью *T. vaginalis* к препаратам стандартной терапии. В частности, существуют данные об устойчивости трихомонад к 5-нитроимидазолам. Исследования последних лет показали, что резистентность отдельных штаммов *T. vaginalis* вызвана модификацией их генома, в результате которой происходит ингибирование гена, ответственного за выработку ферредоксина, необходимого для активации молекулы метронидазола [6, 7, 8, 9, 10]. Результаты исследований свидетельствуют также о развитии резистентности *T. vaginalis* к действию метронидазола в аэробных условиях, что может быть связано со способностью кислорода снижать степень токсического воздействия препарата на данный микроорганизм [6].

Сопутствующий трихомониазу иммунологический дисбаланс, многоочаговость поражения, склонность к персистенции, частое сочетание с другими возбудителями урогенитальных инфекций, легкое развитие осложнений, а также устойчивость отдельных штаммов *T. vaginalis* к действию стандартных противопаразитарных препаратов объ-



ясняют необходимость включения в терапию современных иммуотропных и симптоматических лекарственных средств.

На основании этих данных нами был разработан новый метод комбинированной терапии острой формы уrogenитального трихомониаза, включающий этиологическое противопрозоное и антибактериальное лечение ципрофлоксацином и тинидазолом (препарат Цифран СТ, Ranbaxy Laboratories Ltd., Индия) на фоне патогенетически обоснованного топического применения суппозиторий, содержащих интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2b, таурин и бензокаин (препарат Генферон, ЗАО «Биокад», Россия).

Целью настоящего исследования, проведенного на клинической базе кафедры клинической микологии и дерматовенерологии Российского университета дружбы народов (ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко) и медицинского центра «Венера-Центр», стало изучение клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения уrogenитального трихомониаза, включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией.

Характеристика исследуемых препаратов

Высокую эффективность в лечении многих инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний продемонстрировал комбинированный противомикробный препарат Цифран СТ, в состав которого входят ципрофлоксацина гидрохлорид и тинидазол. В настоящее время этот антибиотик используется для лечения микст-инфекций, вызванных анаэробными и аэробными микроорганизмами, инфекций желудочно-кишечного и уrogenитального тракта бактериальной и протозойной этиологии. Тинидазол – противопрозоное и противомикробное средство, эффективное в отношении *T. vaginalis* и некоторых других простейших, а также возбудителей анаэробных инфекций. Благодаря высокой липофильности тинидазол проникает внутрь трихомонады, где восстанавливается до активной формы, повреждает структуру ДНК и угнетает биосинтетические процессы. Ципрофлоксацин – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В течение последних лет в гинекологической и урологической практике с целью повышения эффективности стандартных схем этиотропной терапии с успехом используется один из современных представителей иммуномодулирующих лекарственных средств для местного применения – препарат Генферон суппозитории для вагинального и ректального введения. В состав препарата Генферон входят рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, таурин и бензокаин. Топическое применение рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b оказывает выраженное воздействие на состояние местного иммунитета за счет повышения киллерной активности иммунокомпетентных клеток

(прежде всего CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов), усиления клеточно-опосредованных реакций, стимуляции фагоцитоза, пролиферации В-лимфоцитов и синтеза специфических антител, повышения содержания секреторного IgA и лизоцима в секретах. Интерферон альфа-2b проявляет синергизм с антибактериальными средствами за счет повышения продукции оксида азота (NO), стимулируя NO-зависимую бактерицидность [3, 10]. Таурин – незаменимая серосодержащая аминокислота, которая помимо выраженного антиоксидантного действия оказывает метаболические, регенераторные и репаративные эффекты, ускоряет процессы эпителизации. Бензокаин, являющийся местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение, характерные для острого периода трихомониаза. Эффективность и безопасность препарата Генферон в терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта была доказана в ходе многочисленных клинических испытаний, в том числе у женщин во II–III триместре беременности.

Материалы и методы

Продолжительность исследования составила 30 дней, в течение которых было проведено 3 визита. Больных отбирали на базе ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко и МЦ «Венера-Центр». Во время скринингового визита оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения, подписывалось информированное согласие, осуществлялся сбор анамнеза с регистрацией имеющихся или ранее перенесенных заболеваний (в том числе уrogenитального тракта), сопутствующей терапии, проводилась тщательный клинический осмотр, микроскопия мазка, культуральное исследование с использованием питательных сред НПО «Питательные среды» (ФГУП «НПО Микроген»),

NB

Препарат Генферон: показания к применению

В составе комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта у взрослых: генитальный герпес; хламидиоз; уреаплазмоз; микоплазмоз; рецидивирующий вагинальный кандидоз; гарднереллез; трихомоноз; папилломавирусная инфекция; бактериальный вагиноз; эрозия шейки матки; цервицит; вульвовагинит; бартолинит; аднексит; простатит; уретрит; баланит; баланопостит.



полимеразная цепная реакция (ПЦР) и NASBA-диагностика (NASBA – Nucleic Acid Sequence Based Amplification – амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот) (тест-система «АмплиСенс-100», ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Микроскопическое исследование отделяемого из половых органов осуществлялось стандартным методом. Все исследуемые клинические образцы, полученные от мужчин и женщин, окрашивали красителем – метиленовым синим. Для этого исследуемый материал наносили тонким слоем на предметное стекло и равномерно растирали по всей поверхности. Мазок высушивали на воздухе и наносили на него 1%-ный водный раствор метиленового синего на 2 минуты, а затем смывали краситель водой.

После проведения всех описанных процедур больные были распределены в 2 группы – основную и группу сравнения. Пациенты основной группы получали препарат Генферон 1 000 000 МЕ *per rectum* (мужчины) или 500 000 МЕ *per vaginam* (женщины) 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно с 10-дневным курсом антибактериального препарата (ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг) внутрь по 1 таблетке 2 раза в день. Больным из группы сравнения была назначена антибактериальная монотерапия в сочетании с плацебо, имитировавшим Генферон. Схема лечения аналогичная. Оценка терапевтического эффекта включала процедуры, идентичные таковым на скрининговом визите, и проводилась в конце курса терапии и на 30-й день после начала лечения. Эффективность проведенного лечения определяли на основании динамики жалоб больных, данных лабораторного исследования и частоты развития рецидивов.

Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности препаратов Цифран СТ и Генферон

были обследованы 107 пациентов (94 женщины и 13 мужчин) с установленным диагнозом урогенитального трихомониаза. В основную группу вошли 86 больных, в группу сравнения – 21 пациент. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 61 года. На момент начала исследования большинству из них было 21–25 лет.

Основные жалобы мужчин, больных трихомониазом, были на патологические выделения из уретры (70% пациентов), зуд и жжение в уретре (31 и 70% соответственно), болевые ощущения во время мочеиспускания (38%), учащение мочеиспускания (23%). Жалобы на дискомфорт и болевые ощущения в промежности были зарегистрированы в 7,7% случаев.

Основная жалоба женщин – обильные выделения из влагалища (52,1%), сопровождавшиеся зудом (18,1%) и жжением (35,1%). Дискомфорт и болевые ощущения в нижних отделах живота испытывали 15% пациенток, дизурические расстройства зарегистрировались у 17% больных. В 6,4% случаев трихомониаз у женщин имел асимптоматическое течение.

По результатам микроскопического исследования *T. vaginalis* была диагностирована у всех 107 больных (100%).

Культуральным методом диагноз урогенитального трихомониаза был подтвержден у 80 больных (85,6%).

Методом ПЦР возбудитель трихомониаза определялся в образцах, полученных от 86 больных, то есть в 92% случаев.

В 12% случаев была выявлена смешанная инфекция, из них в 70% случаев трихомониаз сочетался с уреаплазмозом, в 62,5% – с микоплазменной инфекцией, в 15,4% – с генитальным герпесом, у 8% пациентов был диагностирован гарднереллез.

На фоне проводимого лечения у больных основной группы (n = 86) быстрее достигалось купирование болевого абдоми-

Установлена высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения антибиотика широкого спектра действия и препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального трихомониаза.

нального синдрома, симптомов дискомфорта (зуд, жжение) и исчезновение дизурических расстройств. Уже к 11-му дню от начала комплексной терапии выраженный клинический эффект наблюдался у 100% пациентов, получавших Генферон, и у 91% больных, которым проводилась антибактериальная монотерапия.

Лабораторные методы исследования установили элиминацию возбудителя у 81 пациента основной группы (94,2%) и лишь у 16 больных из группы сравнения (76,2%). Развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании препарата Генферон не наблюдалось ни в одном случае на протяжении всего периода лечения.

Контрольное обследование, проведенное на 30-й день после начала лечения, показало, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон в абсолютном большинстве случаев вызывает наступление полного клинико-лабораторного выздоровления: по результатам клинического, микробиологического и молекулярно-генетического обследования – у 87% пациентов основной группы возбудитель *T. vaginalis* обнаружен не был и лишь у 13% выявлен вновь. В то же время в группе сравнения клинико-этиологического выздоровления удалось достичь лишь в 70% случаев, у 30% пациентов был выявлен рецидив



трихомониаза. Эффективность комбинированной терапии урогенитального трихомониаза подтверждена тем, что топическое использование препарата Генферон в значительной мере снижает частоту рецидивирования инфекции (13%). Для сравнения: у пациентов, получавших только антибактериальную терапию, рецидив трихомониаза наблюдался в 30% случаев. В отсутствие этиотропного терапевтического эффекта больным назначали дополнительную терапию до наступления полного клинико-этиологического

выздоровления.

Выводы

Лечение урогенитальных инфекций на современном этапе развития медицинской науки в равной степени должно быть направлено на все звенья патологического процесса. Нами установлена высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения антибиотика широкого спектра действия и препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального трихомониаза. По сравнению со стандартной терапией лечение данными препаратами достоверно чаще вызы-

вало элиминацию возбудителя, способствовало более быстрому купированию патологического симптомокомплекса и препятствовало развитию рецидивов. Рекомендуемая схема комплексной терапии УТ:

- 1) Цифран СТ – внутрь по 1 таблетке 2 раза в день (10 дней);
- 2) Генферон:
 - женщины – по 1 суппозиторию в дозе 500 000 МЕ вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней одновременно с противомикробной терапией;
 - мужчины – по 1 суппозиторию в дозе 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение

Литература

1. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б. и др. Урогенитальный трихомониаз. Пособие для врачей. СПб. – Великий Новгород, 2007.
2. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика и лечение // Гинекология. Т. 1. № 2. 1999. С. 17–22.
3. Stark J.R., Judson G., Alderete J.F. et al. Prospective study of Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians Health Study // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 20. P. 1406–1411.
4. Mann J.R., McDermott S., Barnes T.L. et al. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children // Ann. Epidemiol. 2009. Vol. 19. № 12. P. 891–899.
5. Мавров Г.И., Солошенко Э.Н., Никитенко И.Н. и др. Иммунопатологические реакции у пациентов с хронической трихомонадной инфекцией // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2005. № 2. С. 73–77.
6. Land K.M., Delgadillo-Correa M.G., Tachezy J. et al. Targeted gene replacement of a ferredoxin gene in Trichomonas vaginalis does not lead to metronidazole resistance // Mol. Microbiol. 2004. Vol. 51. № 1. P. 115–120.
7. Lewis D.A., Habgood L., White R. et al. Managing vaginal trichomoniasis resistant to high-dose metronidazole therapy // Int. J. STD AIDS. 1997. Vol. 8. № 12. P. 780–784.
8. Sears S.D., O'Hare G. In vitro susceptibility of T. vaginalis // Antimicrob. Agents. Chemother. 1998. Vol. 32. P. 144–146.
9. Cudmore S.L., Delgaty K.L., Hayward-McClelland S.F. et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17. № 4. P. 783–793.
10. Upcroft P., Upcroft J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa // Clin. Microbiol. Rev. 2001. Vol. 14. № 1. P. 150–164.

Efficacy of the local application of immunotropic agents in combination therapy of urogenital trichomoniasis

E.A. Batkayev¹, A.O. Olisov², L.V. Imayeva¹, N.V. Batkayeva¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Department of Clinical Mycology and Dermatovenerology

² Korolenko City Clinical Hospital No.14, Moscow

Contact person: Eduard Alexeyevich Batkayev, dermrudn-fpk@yandex.ru

Clinical and laboratory efficacy of combination treatment for urogenital trichomoniasis using systemic antimicrobials and local immunomodulatory therapy was studied in 107 patients (94 women and 13 men). Combination ethiopathogenetic treatment involving immunomodulatory agent Genferon was associated with higher frequency of pathogen elimination compared to the standard therapy (in 94.2% of patients vs 76.2%, respectively), more rapid symptoms reversal (in 100% of patients on the day 11 vs 91%, respectively), and lower relapse rate (13% vs 30%, respectively). Combination treatment regimen for urogenital trichomoniasis in women and men was presented.

Key words: urogenital trichomoniasis, antibiotic treatment, immunomodulatory agents, Genferon

Комплексная терапия урогенитальных инфекций

10 дней одновременно с про-
тивомикробной терапией. ●

генферон®

- ➔ Интерферон альфа-2b
- ➔ Таурин
- ➔ Бензокаин

- Мультинаправленное действие
- Доказанная клиническая эффективность
- Уникальная комбинация активных компонентов



реклама

BIOCAD

Biopharmaceutical Company

ЗАО «Биокад», 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна,
ул. Связи, д. 34, Лит. А. Тел. +7 (812) 380-49-33, факс+7 (812) 380-49-34
www.biocad.ru



Особенности лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита

Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова

Адрес для переписки: Лариса Ивановна Мальцева, laramalt@mail.ru

*Хронический экзо- и эндоцервицит в сочетании с папилломавирусной (ВПЧ) инфекцией представляется важной медико-социальной проблемой из-за высокого риска развития неопластических процессов и рака шейки матки. Проведено обследование 245 женщин репродуктивного возраста с верифицированным хроническим цервицитом. Хроническая ВПЧ-инфекция при цервиците у женщин наиболее часто представлена высокоонкогенными типами (16-м, 52-м, 45-м, 31-м), которые ассоциированы с хламидиями у 23,4%, грибами *Candida* – у 33,8%, вирусами герпеса – у 14,3%, трихомонадами – у 11,7% пациенток и другой условно-патогенной микрофлорой, среди которой доминируют *Staphylococcus saprophyticus* и *aureus* (33,8 и 14,3% соответственно) и *Escherichia coli* (20,8%). Хронический ВПЧ-ассоциированный цервицит в 79,3% случаев сопровождается аномальными кольпоскопическими изменениями шейки матки, среди которых у 4,6% пациенток возникают цервикальные интраэпителиальные неоплазии с экспрессией онкомаркера p16ink4-альфа, что требует деструктивных методов лечения, несмотря на степень тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). Нарушенный обмен эстрогенов с уменьшением показателя соотношения метаболитов 2-ОНЕ₁/16-альфа-ОНЕ₁ в 2 раза является фактором, снижающим эффективность консервативного лечения ВПЧ-ассоциированного цервицита. Включение в комплекс фармакотерапии препарата, улучшающего обмен эстрогенов, позволяет привести к регрессии воспалительного процесса шейки матки до цитологической нормы у 83,4% женщин.*

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервицит, инфекции, передаваемые половым путем, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, p16ink4-альфа, Индинол, противовирусные препараты, 2-альфа-интерферон, Панавир, биомаркеры

Введение

В России воспалительные заболевания половых органов часто выявляют у женщин репродуктивного возраста [1], причем экзо- и эндоцервициты составляют 41,9% [2]. Хроническая форма цервицита встречается у каждой второй гине-

кологической больной и характеризуется бессимптомным течением, невозможностью выделения инфекционного агента и трудностью медикаментозного лечения. Хронический экзо- и эндоцервицит, вызванный ВПЧ, приобретает особое значение из-за высокого

риска развития неопластических процессов и рака шейки матки [3]. ВПЧ считается самой распространенной из всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), – 82% среди сексуально активного населения [4, 5]. Ежегодно во всех странах регистрируется



более 500 тысяч новых случаев рака шейки матки и свыше 300 тысяч женщин умирают от этого заболевания [6].

При заражении ВПЧ 16-го и 18-го серотипов происходит интеграция вирусного генома с геномом эпителиальной клетки, что приводит к продукции вирусных белков-онкогенов [7]. Воздействуя на клеточный цикл, белок E7 вызывает неконтролируемую пролиферацию зараженных ВПЧ клеток и суперэкспрессию p16ink4-альфа. Сверхэкспрессия онкопротеина p16ink4-альфа и его накопление в цитоплазме позволяют выявить предраковые состояния и самые ранние формы рака шейки матки, которые установить другим способом невозможно [8]. Таким образом, p16ink4-альфа является надежным биомаркером трансформации.

В настоящее время общепризнано участие метаболитов эстрогенов в развитии неопластических процессов в тканях шейки матки и в повреждении ДНК. Установлено, что при персистенции ВПЧ образуется значительно больше 16-альфа-гидроксиэстрогена (16-альфа-ОНЕ₁), который является агонистом эстрадиола и связывается с рецепторами эстрогена, чем 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ₁), при этом усиливается клеточная пролиферация и происходит экспрессия гена E7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток. Второй метаболит (2-ОНЕ₁) не оказывает пролиферативного действия и даже способствует гибели трансформированных клеток. В результате формируется порочный круг, когда метаболит 16-альфа-ОНЕ₁ создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7.

Многочисленные экспериментально-клинические исследования доказали, что необходимо поддерживать баланс между этими метаболитами, причем концентрация 2-ОНЕ₁ должна превышать концентрацию 16-альфа-ОНЕ₁ как минимум в 2 раза. Соотношение 2-ОНЕ₁ к 16-альфа-ОНЕ₁ – универсальный биомаркер и надежный

диагностический критерий для определения риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей. Чрезвычайно важно определение онкогенного потенциала вируса у женщин с хроническим цервицитом и ВПЧ-инфекцией, поскольку именно это позволяет сделать выбор между консервативной или оперативной тактикой лечения.

Цель исследования – изучить возможности дифференцированного подхода к диагностике и лечению хронического цервицита у женщин с ВПЧ-инфекцией в зависимости от биомаркеров пролиферации и канцерогенеза эпителия шейки матки.

Материалы и методы исследования

Всего в исследовании приняли участие 265 женщин: 245 с хроническим воспалительным процессом шейки матки и 20 – здоровых. Они были распределены на три группы – основную, группу сравнения и контрольную. Основная, состоящая из 167 вирусопозитивных пациенток с хроническим цервицитом, по характеру течения инфекционного процесса была разделена на две подгруппы: в первую вошли 77 пациенток с хронической персистирующей ВПЧ-инфекцией, во вторую – 90 пациенток с транзитной формой ВПЧ. Группа сравнения состояла из 78 женщин с хроническим цервицитом и отрицательным результатом ВПЧ, контрольная – из 20 здоровых женщин. Пациентки прошли комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, кольпоскопию. С помощью бактериоскопического и микробиологического методов исследовали отделяемое цервикального канала, а определение ИППП проводили с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР): хламидий, микоплазм, уреаплазм, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, высокоонкогенных типов ВПЧ (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го,

58-го и 59-го) и низкоонкогенных (6-го, 11-го, 42-го, 44-го и 54-го). Применяли также цитологические методы: традиционную и жидкостную цитологию мазков из экто- и эндоцервикса, гистологическое исследование биоптатов экзоцервикса, иммуноцитохимическое исследование экспрессии белка p16ink4-альфа с экзо- и эндоцервикса на основе жидкостной цитологии, количественное опре-

Таблица 1. Частота выявления различных типов ВПЧ у обследованных женщин

Ассоциации ВПЧ	Пациентки с хроническим цервицитом			
	персистенция вируса (n = 77)		транзитная форма (n = 90)	
	абс.	%	абс.	%
16-й, 18-й	3	3,9	–	–
16-й, 31-й	1	1,3	1	1,1
16-й, 35-й	1	1,3	–	–
16-й, 45-й	2	2,6	2	2,2
16-й, 52-й	3	3,9	1	1,1
18-й, 31-й	1	1,3	2	2,2
31-й, 33-й	1	1,3	2	2,2
31-й, 35-й	1	1,3	–	–
33-й, 45-й	1	1,3	1	1,1
33-й, 51-й	2	2,6	1	1,1
35-й, 45-й	–	–	1	1,1
35-й, 56-й	–	–	1	1,1
39-й, 58-й	–	–	1	1,1
45-й, 51-й	–	–	1	1,1
52-й, 56-й	–	–	1	1,1
52-й, 59-й	2	2,6	–	–
16-й, 18-й, 45-й	3	3,9	–	–
16-й, 31-й, 58-й	1	1,3	–	–
16-й, 33-й, 52-й	1	1,3	–	–
16-й, 45-й, 52-й	2	2,6	–	–
16-й, 52-й, 58-й	1	1,3	–	–
31-й, 39-й, 58-й	2	2,6	1	1,1
33-й, 51-й, 58-й	1	1,3	–	–
52-й, 56-й, 59-й	–	–	1	1,1
16-й, 35-й, 39-й, 56-й	1	1,3	–	–
16-й, 39-й, 56-й, 58-й	1	1,3	–	–



Таблица 2. Инфицирование цервикального канала инфекциями, передаваемыми половым путем, и представителями условно-патогенной флоры пациенток с хроническим цервицитом

Характер микрофлоры цервикального канала		Основная группа		Группа сравнения (n = 78)
		первая подгруппа (n = 77)	вторая подгруппа (n = 90)	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	абс.	18	9*	6**
	%	23,4	10,0	7,7
<i>Ureaplasma urealyticum</i> > 10 ⁵ КОЕ/мл	абс.	10	5	5
	%	13,0	5,5	6,4
<i>Mycoplasma hominis</i> > 10 ⁵ КОЕ/мл	абс.	11	10	14
	%	14,3	11,1	17,9
<i>Mycoplasma genitalium</i> > 10 ⁵ КОЕ/мл	абс.	5	14	9
	%	6,5	15,5	11,5
<i>Trichomonas vaginalis</i>	абс.	9	6	5
	%	11,7	6,7	6,4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	абс.	1	1	1
	%	1,3	1,2	1,3
Цитомегаловирус	абс.	2	–	2
	%	2,6	–	2,6
Virus herpes simplex II типа	абс.	11	5*	–
	%	14,3	5,5	–
<i>Candida</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	26	16*	12**
	%	33,8	17,8	15,4
<i>Gardnerella vaginalis</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	20	13	10**
	%	25,9	14,4	12,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	32	36	30
	%	41,6	40,0	38,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	26	10*	14**
	%	33,8	11,1	17,9
<i>Staphylococcus aureus</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	11	8	7
	%	14,3	8,9	9,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	2	2	3
	%	2,6	2,2	3,8
<i>Enterococcus</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	4	5	3
	%	5,2	5,5	3,9
<i>Escherichia coli</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	16	8*	7**
	%	20,8	8,9	9,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	13	5*	5**
	%	16,9	5,5	6,4
<i>Proteus</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	10	6	14
	%	13	6,7	17,9
<i>Corynebacterium</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	5	9	7
	%	6,5	10,0	9,0
<i>Mobiluncus</i> spp. > 10 ⁴ КОЕ/мл	абс.	9	9	5
	%	11,7	10,0	6,4
<i>Lactobacillus</i> spp.	абс.	19	64*	43**
	%	24,7	71,1	55,1
<i>Bifidobacterium</i> spp.	абс.	26	56*	46**
	%	33,8	62,2	59,0

* p < 0,05; различия статистически значимы при сравнении первой и второй подгрупп.

** p < 0,05; различия статистически значимы при сравнении первой подгруппы и группы сравнения.

деление метаболитов эстрадиола 2-ОНЕ₁ и 16-альфа-ОНЕ₁, их соотношения в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-системы Estramet.

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании 245 женщин репродуктивного возраста с верифицированным хроническим цервицитом (средний возраст – 28,9 ± 0,62 года) выявлены клинические особенности заболевания в зависимости от инфицированности экзо- и эндоцервикса ВПЧ. Анализ генотипирования ВПЧ позволил установить качественную составляющую ВПЧ-тестирования шейки матки. Как в первой, так и во второй подгруппе установлено преобладание ВПЧ 16-го типа (28,6 и 22,2% соответственно, p < 0,05). Для больных с персистирующим течением характерна, наряду с доминированием ВПЧ 16-го типа, высокая частота обнаружения вирусов 52-го и 45-го типов (16,9 и 15,6% соответственно), в отличие от пациенток с транзиторной формой, у которых были выявлены вирусы 31-го (14,4%), 45-го и 52-го (10%) типов. Отмечено, что ВПЧ 6-го типа превалировал у женщин первой подгруппы (32,5%) по сравнению со второй (16,7%).

Сочетанное инфицирование шейки матки различными типами ВПЧ установлено у 40% больных с персистирующим и у 18% с транзиторным течением заболевания. При этом были тщательно изучены сочетания типов вируса, обуславливающих персистенцию и хронизацию ВПЧ-инфекции (табл. 1).

Анализ сочетаний различных типов вируса показал, что 16-й и 18-й генотипы обнаружены у 7,8% пациенток с персистенцией ВПЧ, тогда как у женщин с транзиторной инфекцией ни одного случая такой ассоциации не выявлено. Достоверно чаще 16-й и 45-й типы наблюдались у 9,1% женщин первой подгруппы и только у 2,2% женщин второй (p < 0,05). Сочетание ВПЧ 16-го и 52-го типов регистрировалось у 7,8% жен-



щин с хроническим течением и у 1,1% – с транзиторным.

Проведенные исследования микрофлоры цервикального канала показали, что у пациенток с персистирующей формой ВПЧ-инфекции хронический цервицит протекал на фоне ИППП и условно-патогенных возбудителей достоверно чаще, чем у больных с транзиторным течением (табл. 2).

Отмечено, что у каждой третьей пациентки была выявлена ассоциация с условно-патогенной микрофлорой, у каждой второй – от 2 до 4 инфекционных агентов. Кроме ВПЧ, были выделены хламидии у 23,4% женщин первой подгруппы и лишь у 10% женщин второй подгруппы и у 7,7% пациенток группы сравнения ($p < 0,05$). Наличие хламидийной инфекции коррелировало с 16-м типом ВПЧ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), 45-м ($r = 0,63$, $p < 0,05$) и 33-м ($r = 0,46$, $p < 0,05$). С одинаковой частотой во всех группах обнаруживались уреоплазмы и микоплазмы: у 33,2% в первой подгруппе и у 32,1% пациенток – во второй. Доминирующими по частоте встречаемости оказались грибы *Candida*, которые обнаруживались у 33,8% больных хронической ВПЧ-инфекцией и в 2 раза реже – при транзиторной форме ($p < 0,05$). Следует отметить, что трихомонадная инфекция чаще выявлялась у пациенток первой подгруппы (11,7%), тогда как у второй – в 6,7% случаев. Также среди ассоциантов ВПЧ в цервикальном биотопе у больных с персистирующим течением преобладали вирус простого герпеса 2-го типа (14,3%), *Gardnerella vaginalis* (25,9%), *Staphylococcus saprophyticus* и *aureus* (33,8 и 14,3% соответственно), *Escherichia coli* (20,8%), *Klebsiella pneumoniae* (16,9%), *Proteus* spp. (13%) на фоне снижения *Lactobacillus* spp. (24,7%) и *Bifidobacterium* spp. (33,8%).

На основании анализа данных кольпоскопии у больных с хроническим цервицитом и персистенцией ВПЧ установлено, что у таких больных часто регистрируются аномальные картины (79,3%). Сочетания нескольких аномальных кольпоскопических признаков

Таблица 3. Результаты гистологического исследования шейки матки у женщин с хроническими воспалительными процессами шейки матки

Гистологические заключения	Основная группа				Группа сравнения (n = 46)	
	первая подгруппа (n = 61)		вторая подгруппа (n = 55)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ЦИН-I	6	14,7	9	16,3	7	15,2
ЦИН-II	4	6,5	–	–	–	–
ЦИН-III	4	6,5	–	–	–	–
Экзофитная кондилома	6	9,8	1	1,8	–	–
Эндофитная кондилома	6	9,8	–	–	–	–

(ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, йоднегативного эпителия) чаще встречались в первой подгруппе (63,6%), чем во второй (32,2%, $p < 0,05$). У больных с хроническим течением ВПЧ чаще, чем у женщин, имеющих транзиторную форму инфекции, достоверными отличиями в картине были ацетобелый эпителий, пунктация, мозаика ($p < 0,05$). Остроконечные кондиломы шейки матки были выявлены у 7,8% пациенток первой подгруппы и у 1,1% женщин – второй.

Морфологический раздел исследования включал традиционную и жидкостную цитологию цервикальных мазков, иммуноцитохимическое исследование экспрессии p16ink4-альфа в эпителии шейки матки и гистологию биоптатов шейки матки. Отмечено, что если цитограмма воспаления чаще определялась у женщин второй подгруппы и группы сравнения (73,3 и 76,9% соответственно, $p > 0,05$), то ЦИН I–III степени преобладала у больных первой подгруппы (39%, $p < 0,05$) (рис. 1). Анализ результатов иммуноцитохимического исследования экспрессии p16ink4-альфа в эпителии шейки матки показал положительные результаты у 6 из 34 пациенток с наличием ЦИН и персистенцией ВПЧ (у 2 – ЦИН-I, у 2 – ЦИН-II, у 2 – ЦИН-III) (рис. 2).

При анализе морфологических результатов гистологического исследования биоптатов шейки матки оказалось, что из 10 пациенток первой подгруппы с заключением жидкостной цитологии ЦИН-I

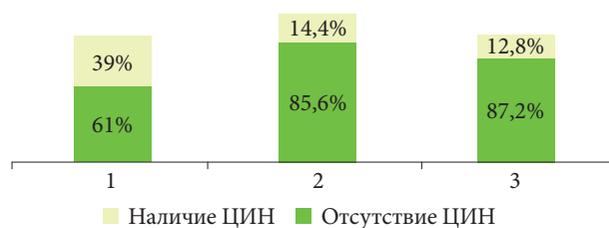


Рис. 1. Частота выявления ЦИН I–III степени у пациенток с персистирующей (1), транзиторной ВПЧ-инфекцией (2) и отсутствием вируса (3)

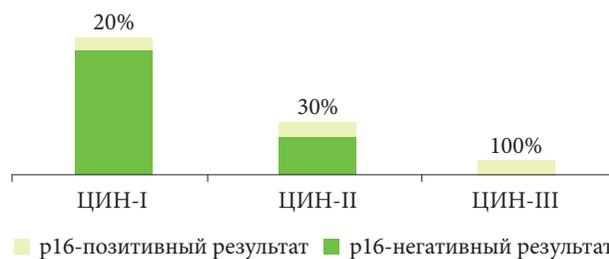


Рис. 2. Частота выявления p16-положительных результатов у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом и наличием ЦИН (n = 34)

после проведенного гистологического исследования биоптата шейки матки 5 (8,2%) имели субклиническую форму ВПЧ-инфекции – плоскую кондилому; 6 (9,8%) – дисплазию легкой степени. При этом у 2 больных плоская кондилома сочеталась с ЦИН-I (табл. 3). Отметим, что у двух p16-положительных пациенток с персистенцией ВПЧ и результатом жидкостной цитологии ЦИН-I после проведенной электроэксцизии шейки матки результат анатомо-гистологического исследования у одной из них подтвердил диагноз ЦИН-I, тогда как у другой – ЦИН-III (табл. 4).



Таблица 4. Сопоставление цитологических и морфологических результатов у р16-позитивных женщин (n = 6)

Цитологические изменения мазков с экто- и эндоцервикса	Морфологическое исследование биоптатов шейки матки			
	ЦИН-I		После электроэксцизии шейки матки	ЦИН-III
До электроэксцизии шейки матки	ЦИН-I	2		ЦИН-III
	ЦИН-II	2		ЦИН-III
	ЦИН-III	2		ЦИН-III

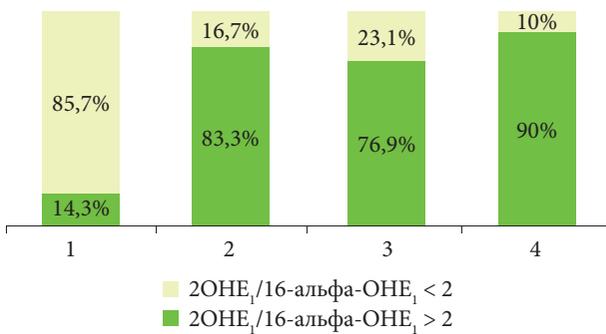


Рис. 3. Метаболизм эстрогенов у пациенток с хроническим цервицитом и персистенцией ВПЧ (1), с транзитной формой (2), отсутствием вируса (3) и у здоровых женщин (4)

Результаты жидкостной цитологии ЦИН-II, обнаруженные у 6 пациенток первой подгруппы (9,8%), подтвердились морфологически в 4 случаях (6,5%), у одной верифицирована плоская кондилома, у другой, с положительным р16ink4-альфа, обнаружили ЦИН-III. Отмечено, что из 18 женщин с цитологическим заключением ЦИН-I-II у 6 пациенток (33,3%) морфологически верифицированы плоские кондиломы. Два заключения ЦИН-III, выявленные жидкостной цитологией, подтвердились при проведении гистологического анализа. Даже при использовании этой усовершенствованной цитологической жидкостной технологии при низком пороге чувствительности метода не было идентифицировано 2 тяжелых интраэпителиальных поражения (ЦИН-III). Интересно, что у женщин с транзитной формой ВПЧ гистологически верифицировано 9 (16,3%) ЦИН-I; у пациенток с отсутствием вируса – 7 (15,2%). Выявления ЦИН-II-III не было ни в одном случае. Таким образом, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения сопровождаются изменением эпителия шейки матки

у больных хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом в 2,5 раза чаще (23,4%), чем у женщин без ВПЧ (9,5%). Следовательно, больных хроническими персистирующими ВПЧ-ассоциированными цервицитами необходимо относить к группе риска по развитию цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки.

Индукция «агрессивного» метаболита 16-альфа-OHE₁ взаимосвязана с экспрессией онкобелков Е6 и Е7 ВПЧ [9]. Для поддержания гормонального баланса в пределах нормы необходимо, чтобы концентрация 2-OHE₁ превышала уровень 16-альфа-OHE₁ в 2 раза [9, 10]. В исследовании было установлено, что метаболизм эстрогенов с гиперпродукцией 16-альфа-OHE₁ выявлен у 85,7% пациенток с хроническим инфицированием ВПЧ, тогда как у женщин с транзитной формой – у 16,7% (p < 0,001) (рис. 3).

При анализе уровня метаболитов эстрогенов было отмечено, что в первой подгруппе больных концентрация пролиферативно-нейтрального 2-OHE₁ снижалась до 17,63 ± 1,85 нг/мл (рис. 4). Динамика 2-OHE₁ коррелировала с увеличением уровня пролиферативно-активного 16-альфа-OHE₁ до 14,52 ± 1,31 нг/мл в группе женщин с персистенцией ВПЧ, что сопровождалось уменьшением соотношения 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁. Среднее значение соотношения 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁ у женщин контрольной группы составило 2,64 ± 0,16 нг/мл, в то время как у больных с персистенцией ВПЧ среднее соотношение 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁ оказалось почти в 2 раза ниже, чем у практически здоровых женщин, и составило 1,42 ± 0,2 (p = 0,001).

Соотношение метаболитов эстрогенов менее 1,0 наблюдалось у 19 (24,7%) пациенток первой подгруппы, причем у 5 из 6 р16-позитивных женщин (табл. 5).

Коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов от 1,0 до 1,5 достоверно чаще отмечался среди 27 пациенток с хроническим течением инфекции ВПЧ (35,1%) по сравнению с 5 больными с транзитной формой ВПЧ-инфекции (5,5%) (p = 0,0001). Индекс соотношения 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁ от 1,5 до 2,0 установлен в первой подгруппе у 20 женщин (26%) и в группе сравнения у 17 (23,1%), во второй подгруппе определялся у 10 (11,1%) и группе контроля – у 2 (10%). Следует подчеркнуть, что соотношение 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁ ≥ 2 среди больных с персистенцией ВПЧ было отмечено только в 11 случаях (14,3%) (табл. 5).

Пациенткам с хроническим воспалительным процессом шейки матки проводилось лечение выявленных ИППП и условно-патогенных возбудителей: были использованы препараты имидазола (метронидазол, орнидазол), антисептики (хлоргексидин, повидон-йод) в сочетании с коррекцией биоценоза влагалища. При обнаружении хламидий, микоплазм (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*), уреоплазм в количестве более 10⁵ КОЕ/мл и условно-патогенных возбудителей в высоких титрах проводилась антибактериальная терапия (антибиотиками группы тетрациклинов или макролидов). Всем 6 пациенткам с позитивной реакцией на р16ink4-альфа независимо от степени ЦИН была проведена электроэксцизия шейки матки с целью расширенной биопсии и лечения в специализированных онкологических учреждениях. При выявлении негативной реакции на р16ink4-альфа проводилось консервативное лечение, направленное на элиминацию вируса, воспалительных изменений шейки матки, нормализацию соотношения метаболитов эстрадиола в моче 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁, и по показаниям применяли деструктивные методы лечения.



С целью дифференцированного подхода к терапии женщин с хроническим цервицитом и ВПЧ-инфекцией было проведено лечение 60 пациенток с персистирующей формой вирусной инфекции и нарушенным обменом метаболитов с использованием препарата Индинол. Из 77 женщин с хроническим течением ВПЧ-инфекции 17 были исключены из дальнейшего исследования: 11 с нормальным обменом метаболитов эстрогенов и 6 – с r16-позитивной реакцией. Для оценки эффективности Индинола 15 больных ВПЧ-ассоциированным цервицитом пролечили комбинацией препаратов Индинола и Панавира, 15 – Индинолом и альфа-2-интерфероном, 15 женщин получали только Панавир и 15 – альфа-2-интерферон. Отметим, что в течение первого месяца был назначен препарат Индинол по 200 мг 2 раза в день до 6 месяцев в виде монотерапии, поскольку активная репродукция ВПЧ индуцирует образование «агрессивного» метаболита 16-альфа-гидроксиэстрогена в инфицированных клетках, происходит ингибирование противовирусной иммунологической защиты, при этом снижается эффективность лечения препаратами интерферона. Со второго месяца приема Индинола вводили Панавир в комбинации двух форм: свечи ректально и гель вагинально или альфа-2-интерферон в свечах интравагинально. Перед удалением остроконечных кондилом вульвы и влагалища также применяли Панавир или альфа-2-интерферон. Пациентки были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, характеру воспалительного процесса, по результатам ВПЧ-тестирования, кольпоскопического и цитологического методов исследования с вероятностью более 95%. Через 6 месяцев после лечения анализ результатов кольпоскопического исследования показал, что наиболее значимые изменения наблюдались у женщин, принимавших Индинол в сочетании с Панавиром и альфа-2-интерфероном: кольпо-

скопическая картина отвечала норме у 12 (80%) и 11 (73,3%) пациенток соответственно. Среди женщин, получавших только Панавир, нормализации кольпоскопической картины удалось добиться у 8 (53,3%) и у 7 (46,7%) пациенток, пролеченных альфа-2-интерфероном. Оценка заключений цитологического исследования шейки матки показала, что ЦИН I и II степени тяжести после проведенного лечения Индинолом и Панавиром регрессировала у всех пациенток, в то время как после лечения Индинолом и альфа-2-интерфероном цитологическая картина нормы наблюдалась у 2 женщин с ЦИН-I, а ЦИН-II, выявленная у одной пациентки, регрессировала до ЦИН-I. Из 12 больных с цитологическим диагнозом «воспаление» после про-

веденного лечения Индинолом, Панавиром и альфа-2-интерфероном физиологическая норма по указанному показателю отмечена у 10 пациенток (66,7%). Из 12 пациенток, получавших Панавир, и из 13 – альфа-2-интерферон с цитологической картиной воспаления норма отмечена только у 8 (53,3%). ЦИН I степени до цитологической нормы регрессировала у одной из двух больных, пролеченных Панавиром. Регрессии ЦИН-II до нормы не удалось добиться ни у одной больной после проведенной терапии Панавиром и альфа-2-интерфероном, что потребовало деструкции шейки матки. Спустя 6 месяцев после проведенной терапии Индинолом и Панавиром анализ ПЦР на ВПЧ в соскобе цервикального канала выявил элиминацию

Таблица 5. Распределение пациенток с хроническим цервицитом в зависимости от уровня коэффициента соотношения метаболитов 2-ОНЕ₁/16-альфа-ОНЕ₁

Группы исследования		Коэффициент соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ ₁ /16-альфа-ОНЕ ₁			
		< 1	1-1,5	1,5-2	> 2
Первая подгруппа основной группы (n = 77)	абс.	19	27	20	11
	%	24,7	35,1	26,0	14,3
Вторая подгруппа основной группы (n = 90)	абс.	-	5*	10	75*
	%	-	5,5	11,1	83,3
Группа сравнения (n = 78)	абс.	-	-	17	61**
	%	-	-	23,1	78,2
Группа контроля (n = 20)	абс.	-	-	2***	18***
	%	-	-	10,0	90,0

* Различия статистически значимы при сравнении первой и второй подгрупп.

** Различия статистически значимы при сравнении первой подгруппы и группы сравнения.

*** Различия статистически значимы при сравнении первой подгруппы и группы контроля.

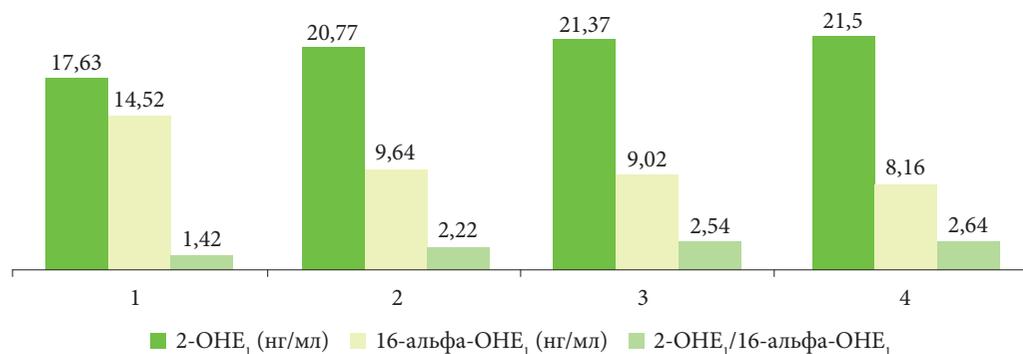


Рис. 4. Средний уровень 2-ОНЕ₁ и 16-альфа-ОНЕ₁ и их соотношения в моче у пациенток с персистирующей (1), транзитной формой ВПЧ (2), отсутствием вируса (3) и у здоровых женщин (4)



Таблица 6. Динамика средней концентрации метаболитов эстрогенов у больных с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом до и после лечения

Фармакотерапия		Метаболиты эстрогенов (средняя концентрация, нг/мл)		
		2-ОНЕ ₁	16-альфа-ОНЕ ₁	2-ОНЕ ₁ / 16-альфа-ОНЕ ₁
Индинол и Панавир (n = 15)	до лечения	17,63 ± 0,25	14,52 ± 0,1	1,42 ± 0,14
	после лечения	22,2 ± 0,31	9,52 ± 0,2	2,36 ± 0,16
Индинол и альфа-2-интерферон (n = 15)	до лечения	16,74 ± 0,17	14,64 ± 0,12	1,22 ± 0,13
	после лечения	21,5 ± 0,27	9,61 ± 0,17	2,25 ± 0,18
Панавир (n = 15)	до лечения	17,37 ± 0,21	13,92 ± 0,21	1,38 ± 0,12
	после лечения	17,44 ± 0,23	14,37 ± 0,24	1,24 ± 0,19
Альфа-2-интерферон (n = 15)	до лечения	16,95 ± 0,19	12,84 ± 0,18	1,53 ± 0,16
	после лечения	16,68 ± 0,15	13,11 ± 0,21	1,39 ± 0,19

вирусов у 14 (93,3%) пациенток, что подтверждено клинико-лабораторным выздоровлением. Сочетание 16-го и 58-го типов сохранилось у одной женщины с жалобами на бели из половых путей и сохранением цитологической картины воспаления. ВПЧ-тестирование, проведенное у женщин, получавших комбинацию Индинола с альфа-2-интерфероном, выявило элиминацию вирусов у 13 (86,7%) и рецидив ВПЧ 16-го типа и сочетания 18-го, 33-го типов у 2 больных (13,3%). Деструкция кондилом вульвы и влагалища проведена у 9 женщин (60%) после предварительного местного использования Панавира и у 7 (46,7%) – альфа-2-интерферона с последующим приемом Индинола. Возникновения рецидивов остроконечных кондилом и субъективных ощущений дискомфорта во влагалище не отмечено ни у одной пациентки.

Из 15 больных, получавших только Панавир, элиминация вирусов наступила у 10 (66,7%), у 5 (33,3%) – рецидивировали ВПЧ 18-го, 45-го, 52-го и 58-го типов и сочетание 16-го и 31-го типов ВПЧ. При использовании альфа-2-интерферона эрадикация ВПЧ произошла у 9 (60%), у остальных 6 (40%) выявлялись вирусы 16-го, 18-го, 33-го, 35-го, 45-го и ассоциация 16-го и 33-го типов. После проведенной деструкции генитальных кондилом, спустя 6 месяцев отмечен рецидив кондилом у 3 (43%) из 7 пациен-

ток, пролеченных Панавиром, и у 4 (58%) из 7, пролеченных альфа-2-интерфероном. Этих женщин продолжали беспокоить такие симптомы, как бели и зуд во влагалище, что потребовало повторных курсов терапии.

ИФА, проведенный после лечения, показал, что нормализации соотношения метаболитов эстрадиола удалось добиться у 13 женщин (86,7%), получавших Индинол с Панавиром, Индинол с альфа-2-интерфероном: средний индекс соотношения достоверно двукратно увеличился и составил $2,36 \pm 0,16$ и $2,25 \pm 0,18$ нг/мл соответственно (табл. 6).

У женщин с выраженной регрессией дисплазии шейки матки наблюдалось значительное изменение концентраций метаболитов эстрадиола в сторону резкого снижения 16-альфа-ОНЕ₁. Нормализации соотношения метаболитов эстрадиола не выявлено ни у одной пациентки, пролеченной Панавиром и альфа-2-интерфероном. Напротив, установлена тенденция к снижению показателя индекса $2\text{-ОНЕ}_1/16\text{-альфа-ОНЕ}_1$ в 2 раза по сравнению с началом лечения.

При использовании Индинола частота побочных эффектов составляла около 8%, в том числе тошнота и недомогание отмечались в 4,1% случаев, кожные аллергические реакции – 1,2%, боли в эпигастрии – 1,7%, головная боль – 1%. В целом в данном исследовании число не-

желательных явлений было минимальным, при этом они наблюдались как у пациенток, получавших Индинол, так и у пациенток, получавших другую терапию.

Таким образом, при применении комплексной терапии препаратом Индинол в сочетании с Панавиром и альфа-2-интерфероном у пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией и хроническим цервицитом получена высокая частота регресса ЦИН и воспалительных явлений до цитологической нормы (86,7 и 80% соответственно), элиминации ВПЧ (93,3 и 86,7% соответственно) и нормализации уровня метаболитов эстрадиола (86,7%), что свидетельствует о высокой клинической эффективности данной схемы лечения.

Выводы

Клиническая картина персистирующего ВПЧ-ассоциированного цервицита характеризуется проявлениями в виде диспареунии у 10,4% больных, зуда и жжения во влагалище – у 20,8%, наличия остроконечных кондилом шейки матки и влагалища – у 38,9%. Хронический ВПЧ-индуцированный цервицит связан с медицинским абортom в анамнезе у 38,9%, неразвивающейся беременностью – у 15,6%, хроническим эндометритом – у 18,2%, бесплодием – у 11,7% и миомой тела матки – у 9,1% пациенток. Особенностью микрофлоры цервикального канала является преобладание высокоонкогенных типов ВПЧ – 16-го, 52-го, 45-го, 31-го – в ассоциации с хламидиями, выявленными у 23,4% женщин, грибами *Candida* – у 33,8%, вирусом герпеса – у 14,3%, трихомонадами – у 11,7% и бактериальной флорой *Staphylococcus saprophyticus* и *aureus* – у 48,1%, *Escherichia coli* – у 20,8%.

Белок p16ink4-альфа определяется у 4,6% пациенток с хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом на фоне цервикальной интраэпителиальной неоплазии, степень тяжести которой может быть различной. Аномальная кольпоскопическая картина регистрируется у 79,3% пациенток с хроническим



цервицитом и ВПЧ-инфекцией. При экспрессии онкобелка p16ink4-альфа кольпоскопические изменения носят характер значительного поражения эпителия шейки матки – ацетобелого эпителия, пунктации, мозаики или их сочетаний. Хронический цервицит с персистирующей ВПЧ-инфекцией сопровождается сниженными показателями соотношения метаболитов эстрогенов 2-OHE₁/16-альфа-OHE₁ в моче в среднем

до $1,42 \pm 0,2$, что в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин. К факторам, усугубляющим снижение показателя соотношения метаболитов эстрогенов, наряду с приемом оральных контрацептивов, курением, миомой тела матки, относится и сопутствующая ВПЧ-инфекции микрофлора: при ассоциации с хламидиями индекс соотношения метаболитов снижен в 4,4 раза, трихомонадной инфекцией – в 2 раза.

Нормализация обмена эстрогенов путем использования Индинола в комплексной терапии получена у 86,7% пациенток с хроническим ВПЧ-ассоциированным цервицитом. Это привело к повышению эффективности действия неспецифических противовирусных препаратов: регрессии воспалительной реакции и нетяжелых форм ЦИН до цитологической нормы у 86,7%, элиминации ВПЧ у 93,3% женщин. ●

Литература

1. Бакулев А.Л., Василенко Л.В., Оркин В.Ф. и др. Воспалительные заболевания гениталий инфекционной природы у женщин. Учебное пособие для вузов. М., 2008.
2. Кондриков Н.И. Экзо- и эндоцервицит: морфологические аспекты. Поликлиническая гинекология / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
3. Jakobsson M., Pukkala E., Paavonen J. et al. Cancer incidence among Finnish women with surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. 1987–2006 // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 128. № 5. P. 1187–1191.
4. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 32. № 1. P. 16–24.
5. Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A. et al. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies // Prev. Med. 2011. Vol. 53. № 1. P. 12–21.
6. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 2. С. 66–73.
7. Meyer J.L., Hanlon D.W., Andersen B.T. et al. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results // Cancer. 2007. Vol. 111. № 2. P. 83–92.
8. Ivanova T.A., Golovina D.A., Zavalishina L.E. et al. Up-regulation of expression and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16 INK4a in HPV-positive cervical carcinomas // BMC Cancer. 2007. Vol. 7. P. 47.
9. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 55–59.
10. Taioli E., Attong-Rogers A., Layne P. et al. Breast cancer survival in women of African descent living in the US and in the Caribbean: effect of place of birth // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 122. № 2. P. 515–520.

Treatment of HPV-associated cervicitis

L.I. Maltseva, L.N. Farrakhova

Kazan State Medical Academy

Contact person: Larisa Ivanovna Maltseva, laramaltc@mail.ru

Chronic exo- and endocervicitis associated with human papilloma virus (HPV) is one of important medical and social problems due to high risk of neoplasia and cervical cancer. We studied 245 women of childbearing potential with verified chronic cervicitis. In chronic cervicitis, HPV-infection is usually represented by high-risk HPV (types 16, 52, 45 and 31), and is associated with Chlamydia infection in 23.4% of the patients, Candida in 33.8%, herpes simplex virus in 14.3%, Trichomonas in 11.7%, and opportunistic pathogens predominantly consisting of Staphylococcus saprophyticus, S. aureus (33.8 and 14.3% respectively), and Escherichia coli (20.8%). Chronic HPV-related cervicitis is associated with abnormal colposcopy in 79.3% of cases; of those, 4.6% of patients have p16ink4a-expressing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions requiring lesion destruction regardless of CIN severity. Two-fold decrease of 2-OHE₁/16-αOHE₁ ratio indicating impaired estrogen metabolism can predict lower efficacy of treatment in HPV-associated cervicitis. Adding of estrogen metabolism improving agents was associated with regression of inflammatory process and attaining of normal cytology in 83.4% of the women.

Key words: human papilloma virus, cervicitis, sexually-transmitted infections (STIs), cervical intraepithelial neoplasia, p16ink4a, Indinole, antiviral drugs, 2-alpha-interferon, Panavir, biomarkers

дерматовенерология



Основные направления в терапии хронических дерматозов

Вопросы этиологии, патогенеза и рационального лечения хронических дерматозов не теряют своей актуальности ввиду широкой распространенности во всех возрастных группах, а также высокой вероятности развития вторичных инфекционных осложнений. Назначение топических глюкокортикостероидов остается обязательной и важнейшей составляющей комплексного лечения больных дерматозами. Наиболее эффективные и безопасные схемы подобной патогенетической терапии рассматривались на симпозиуме, который состоялся при поддержке компании «Гленмарк» в рамках XXX Рахмановских чтений.



Профессор
Е.В. Матушевская

Как отметила д.м.н., профессор Елена Владимировна МАТУШЕВСКАЯ (ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»), одними из самых востребованных препаратов в современной дерматовенерологии на протяжении уже многих

Место топических глюкокортикостероидов в лечении осложненных и неосложненных дерматозов

лет остаются топические глюкокортикостероиды (ГКС). Европейские клинические рекомендации называют топические ГКС препаратами первой линии в лечении атопического дерматита (European Task Force on Atopic Dermatitis Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, 2005), а также псориаза (Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis FADV 2011). Востребованность топических ГКС обусловлена быстротой развития эффекта и выраженным противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным и сосудосуживающим действием. Профессор Е.В. Матушевская напомнила несколько важных правил, которыми следует руко-

водствоваться при назначении топических ГКС:

- лечение детей следует начинать с ГКС слабой или средней степени активности;
- при лечении взрослых лучше использовать ГКС средней и высокой активности;
- при хронических воспалительных дерматозах топические ГКС рекомендовано применять в интермиттирующем поддерживающем режиме;
- не использовать фторсодержащие ГКС у детей первых лет жизни;
- не применять фторированные ГКС на область лица, шеи и естественных складок;
- при наличии проявлений вторичной инфекции использовать



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

топические комбинированные ГКС, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Кроме того, топические ГКС следует наносить в небольшом количестве, равном 1 дюйму (2,3 см), на поверхность, эквивалентную поверхности двух ладоней (0,5 г / 300 см²), 1–2 раза в день в соответствии со степенью выраженности симптомов, а также отменять препараты постепенно, уменьшая частоту применения и/или дозу.

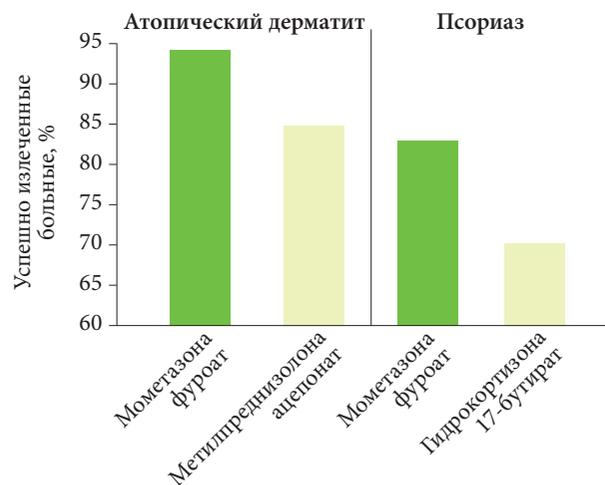
Более подробно профессор Е.В. Матушевская остановилась на характеристике галогенизированных ГКС, отметив, что включение в молекулу галогенов – фтора или хлора – позволило усилить противовоспалительную активность препаратов. Клобетазол – галогенизированный ГКС – по потенциальной активности относится к IV, самому сильному, классу ГКС и отличается самым высоким противовоспалительным эффектом. Молекула клобетазола обладает сосудосуживающей активностью, в 1800 раз большей, чем у гидрокортизона, что коррелирует с ростом клинической эффективности¹.

Эффективность клобетазола для лечения атопического дерматита (n = 377) и псориаза (n = 497) в разных возрастных группах была подтверждена в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. На основании полученных данных короткий курс клобетазола был признан безопасным и эффективным для пациентов старше 12 лет².

В США и западных странах клобетазол является одним из самых распространенных препаратов в терапии псориаза. В сравнительном исследовании по оценке ангиогенной активности и эффективности применения клобетазола и кортикостероидных кремов в терапии прогрессирующей стадии псориаза было установлено, что клобетазол приводит к более выраженному ингибированию ангиогенеза, большему снижению величины индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) и удлинению периода ремиссии³.

На отечественном фармацевтическом рынке клобетазол представлен кремом для наружного применения Пауэркорт (0,05%). «Это сильный и эффективный фторированный глюкокортикостероид, который следует применять в течение 5–10 дней до устранения остроты процесса», – уточнила профессор Е.В. Матушевская.

Среди хлорированных ГКС наиболее эффективными и безопасными считаются мометазона фуруат и беклометазона дипропионат. Мометазона фуруат – мощный ингибитор синтеза цитокинов: уже в первых исследованиях мометазон показал самую высокую подавляющую активность в отношении интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли по сравнению с другими препаратами. Доказано, что мометазона фуруат в отличие от других топических ГКС (алклометазон и метилпреднизолон) характеризуется минимальной системной абсорбцией, а также



Успешное излечение оценивалось как полное исчезновение симптомов или значительное улучшение (более 70%) по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1. Эффективный топический ГКС в лечении аллергических и воспалительных заболеваний кожи

высокой системной безопасностью, сопоставимой с безопасностью гидрокортизона⁴.

В зарубежных клинических испытаниях была определена высокая эффективность мометазона фуруата в лечении аллергических и воспалительных заболеваний кожи (рис. 1⁵). Эффективность и безопасность мометазона фуруата при лечении атопического дерматита и псориаза у детей и взрослых были также подтверждены в отечественных работах⁶. Профессор Е.В. Матушевская отметила, что преимуществами использования препарата Момат (мометазона фуруат 0,1%) является возможность нанесения крема или мази 1 р/сут и возможность применения на чувствительных участках кожи. Кроме того, крем

¹ Wilson L. The clinical assessment of topical corticosteroid activity // Br. J. Dermatol. 1976. Vol. 94. Suppl. 12. P. 33–42.

² Kimball A.B., Gold M.H., Zib B. et al. Clobetazol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59. № 3. P. 448–454.

³ Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Бакулев А.Л. и др. Патогенетическое обоснование подходов к наружной терапии псориаза в прогрессирующей стадии // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. № 2. С. 25–30.

⁴ Katz H.I., Prawer S.E., Watson M.J. et al. Mometasone furoate ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. Atrophogenic potential // Int. J. Dermatol. 1989. Vol. 28. № 5. P. 342–344.

⁵ Hoybay A., Moller S.B., De Cunha Bang F. et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate vs. hydrocortisone 17-butyrate // Cur. Ther. Res. 1991. Vol. 50. P. 62–72.

⁶ Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Лукашева Н.Н. и др. Неинвазивные методы диагностики в оценке эффективности наружной терапии хронических воспалительных дерматозов // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 2. С. 35–40.

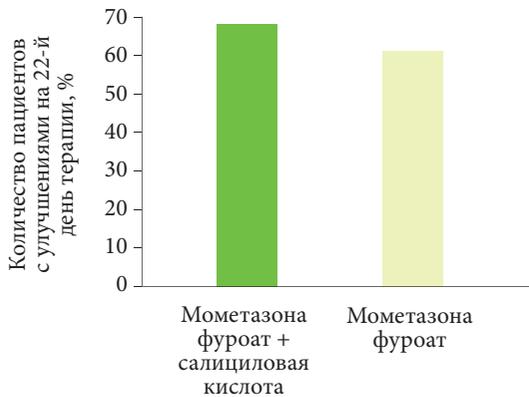


Рис. 2. Сравнительная эффективность мометазона фууроата и комбинации мометазона фууроата и салициловой кислоты в терапии псориаза



Рис. 3. Оценка пациентами эффективности и переносимости лечения препаратом Кандидерм

Во всех случаях противовоспалительное лечение необходимо проводить до полного исчезновения всех симптомов дерматоза, в том числе зуда. Наружная противовоспалительная терапия должна быть начата немедленно, при малейшем обострении.

Момат можно назначать детям с рождения, а мазь – с двухлетнего возраста.

Определенные сложности могут возникнуть при лечении заболеваний, которые сопровождаются выраженными гиперкератическими проявлениями, препятствующими проникновению препарата в кожу. В таких случаях с успехом применяются препараты, содержащие топические стероиды в сочетании с кератолитическими средствами. Примером подобного комбинированного средства служит препарат двойного действия Момат-С, в состав которого входят мометазона фууроат 0,1% и салициловая кислота 2%. Сочетание свойств мометазона (противовоспалительное, антипролиферативное, противоаллергическое, противозудное, сосудосуживающее, противоотечное) и салициловой кислоты (кератолитическое, антисептическое) обуславливает двойной эффект препарата Момат-С при лечении псориаза с гиперкератическими проявлениями (рис. 2).

Течение аллергических дерматозов часто осложняется грибковой и бактериальной флорой. Именно поэтому в российских клинических рекомендациях для наружной терапии осложненных дерматозов показано назначение комбинированных кортикостероидных препаратов. Один из возможных вариантов – сочетание топических ГКС с антимикотическими и/или антибактериальными препаратами. Примером успешной тройной комбинации служит крем Кандидерм, в состав которого входят клотримазол 1%, беклометазона дипропионат 0,025% и гентамицин 0,1%. С помощью Кандидерма можно воздействовать на все звенья патогенеза осложненных дерматозов. «При этом комбини-

рованная форма позволяет сократить системную лекарственную нагрузку на организм», – подчеркнула профессор Е.В. Матушевская. Терапия кремом Кандидерм характеризуется не только высокой эффективностью, но и высокой приверженностью пациентов к данному методу лечения, что было подтверждено результатами открытого сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности применения топических комбинированных препаратов в терапии атопического дерматита. Результаты дерматоскопии подтвердили высокую эффективность Кандидерма в отношении таких симптомов атопического дерматита, как зуд и шелушение. Кроме того, большинство пациентов предпочли Кандидерм другим препаратам (рис. 3)⁷. В заключение профессор Е.В. Матушевская предложила использовать следующие схемы терапии дерматозов:

- 1) топические ГКС 1–2 раза в день от 5 до 14 дней + смягчающие средства ежедневно;
 - течение заболевания с осложнениями – Кандидерм, Момат-С;
 - течение заболевания без осложнений – Пауэркорт, Момат, Момат-С;
- 2) топические ГКС 1–2 раза в день 2 дня подряд в неделю;
 - интермиттирующая схема в течение 6 месяцев – Момат.

«Во всех случаях противовоспалительное лечение необходимо проводить до полного исчезновения всех симптомов дерматоза, в том числе зуда. Наружная противовоспалительная терапия должна быть начата немедленно, при малейшем обострении», – подчеркнула профессор Е.В. Матушевская. Надо использовать схемы терапии, позволяющие контро-

⁷ Матушевская Е.В., Масюкова С.А., Скрипкина П.А. и др. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении атопического дерматита // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009. № 2. С. 14–19.

⁸ Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 147. № 3. P. 528–537.

⁹ Соколовский Е.В., Монахов К.Н., Холодилова Н.А. и др. Интермиттирующая терапия бетаметазоном атопического дерматита и экземы кистей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 3.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

лирование течения дерматоза. Это современные интермиттирующие схемы^{8,9}. Подобная тактика позволяет повысить эффективность, сократить продолжительность лече-

ния, удлинить периоды ремиссии, уменьшить число обострений, а также улучшить состояние кожи и прогноз заболевания в целом. После наступления ремиссии не-

обходимо проводить профилактику обострений, то есть ухаживать за кожей и предупреждать воздействие факторов, ставших причиной заболевания.

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи: современные принципы лечения

Бактериальные инфекции кожи, вызывающие ее гнойное воспаление и требующие эффективных терапевтических методов лечения, по сей день остаются одной из актуальных проблем дерматологии. По данным, представленным в докладе к.м.н. Татьяны Алексеевны БЕЛОУСОВОЙ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), пиодермии, которые за рубежом относят к группе инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), составляют 30–40% всей дерматологической патологии у лиц трудоспособного возраста. Согласно зарубежным авторам, инфекции кожи и мягких тканей классифицируются таким образом:

- первичные пиодермии (основные возбудители *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*);
- вторичные пиодермии, развивающиеся на фоне существующих заболеваний и имеющие полимикробную этиологию;
- некротизирующие инфекции (глубокое поражение кожи и подлежащих тканей) полимикробной этиологии, которые, как правило, протекают тяжело и могут закончиться летальным исходом.

В возникновении той или иной формы пиодермии большую роль играют вид патогенного микроорганизма, его вирулентность, а также состояние макроорганизма и различные эндогенные и экзогенные факторы, снижающие барьерную и защитную функцию кожи.

Алгоритм ведения больных с пиодермиями предполагает назначение антибактериальных средств, которые можно применять сис-

темно, наружно и в комбинации. В повседневной практике антибиотик обычно выбирают эмпирическим путем. Однако врач обязан помнить, что препарат для местного применения должен быть:

- безопасным;
- активным в отношении основных возбудителей и неактивным в отношении нормальной микрофлоры;
- эффективным, что подтверждено клиническими исследованиями;
- с низкой приобретенной резистентностью.

Кроме того, антибиотик не должен вызывать резистентность к препарату, предназначенным для системного применения. «На сегодняшний день таким препаратом для местного лечения бактериальных инфекций кожи является мупироцин – продукт метаболизма *Pseudomonas fluorescens*, но по сути смесь метаболитов, среди которых 90–95% составляет псевдомониевая кислота А», – пояснила Т.А. Белоусова.

Механизм действия мупироцина заключается в ингибировании фермента изолейцин-тРНК-синтазы, что приводит к нарушению синтеза бактериальных белков и РНК, в меньшей степени ДНК, необходимых для образования клеточной стенки. Мупироцин хорошо проникает в кожу и создает высокие и стабильные концентрации в ее поверхностных слоях, причем активность препарата увеличивается по мере снижения кислотности среды.



К.м.н.
Т.А. Белоусова

Мупироцин практически не всасывается с поверхности неповрежденной кожи (< 0,24%), при абсорбции через поврежденную кожу быстро метаболизируется до неактивных метаболитов и выводится почками. Главное терапевтическое преимущество мупироцина заключается в действии на большинство штаммов стафилококков, в том числе на MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), устойчивых к другим антимикробным препаратам. К мупироцину чувствительны также стрептококки А, В, С, G и некоторые грамотрицательные палочки. Кроме того, он обладает выраженной активностью по отношению к возбудителям грибковой инфекции и *Candida* spp. При терапии мупироцином импетиго и фолликулита клинические и бактериологические показатели излеченности составляют 85–100% и 80–95% соответственно. В настоящее время к мупироцину практически не выявляются резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии для эмпирической терапии ИКМТ¹⁰.



Благодаря широкому спектру антимикробного действия, отсутствию резистентности возбудителей ИКМТ, хорошей переносимости Супирицин можно считать препаратом первой линии в лечении первичных и вторичных пиодермий.

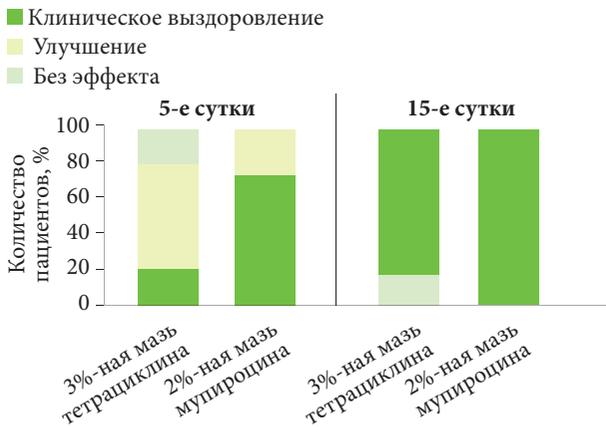


Рис. 4. Оценка эффективности топической антибактериальной терапии

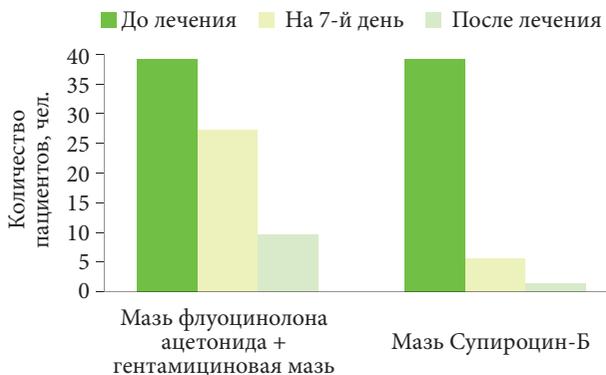


Рис. 5. Число больных микробной экземой с верифицированным золотистым стафилококком в очагах поражения кожи

Топический препарат, содержащий мупирицин, – Супирицин – характеризуется широким спектром антимикробной активности в отношении патогенной грамположительной и грамотрицательной флоры, при этом не действует на представителей нормальной микрофлоры кожи. В этой связи он эффективен при лечении первичных и вторичных инфекционных поражений кожи (импетиго, эктима, фолликулиты, фурункулы, ожоги, трофические язвы и др.), при наружном отите, а также в профилактике бактериальных осложнений (при ссадинах, ожогах, порезах и т.д.). «Супирицин можно назначать детям с трехлетнего возраста», – подчеркнула Т.А. Белоусова. Кроме того, Супирицин можно использовать под повязку. У больных с печеночной недостаточностью коррекция дозы препарата не требуется, а при обширных повреждениях кожи (ожоги, множественные травмы) абсорбция может увеличиваться, что следует учитывать при назначении препарата больным с хронической почечной недостаточностью.

Данные ряда зарубежных и отечественных исследований позволяют сделать вывод о том, что эффективность мупирицина сопоставима с эффективностью антибиотиков для системного применения. Так, в двойном слепом мультицентровом исследовании с участием 159 пациентов с инфицированной экземой сравнивалась эффективность наружного применения крема мупирицина 2% и приема цефалексина по 250 мг 4 р/сут. Результаты ис-

следования продемонстрировали более высокую эффективность мупирицина: исчезновение клинических симптомов инфекционного процесса отмечалось в 89% случаев. Полное устранение возбудителей было достигнуто у 50% пациентов, которые получали наружную терапию мупирицином, и только у 28% пациентов, принимавших цефалексин¹¹.

Одно из недавних отечественных исследований было посвящено оценке эффективности мупирицина (Супирицина) в терапии пиодермий. Данные исследования подтвердили более высокую эффективность мази Супирицин по сравнению с тетрациклиновой мазью (рис. 4). Уже на пятые сутки лечения у 77% пациентов 1-й группы на фоне монотерапии Супирицином отмечалось клиническое выздоровление, по сравнению с 25% пациентов 2-й группы, применявших тетрациклиновую мазь. Более того, по окончании курса лечения полного выздоровления достигли все пациенты 1-й группы и лишь 80% пациентов 2-й группы (20% остались резистентны к терапии тетрациклиновой мазью)¹².

Хронические дерматозы, атопический дерматит, хронические экземы часто осложняются вторичными бактериальными инфекциями, при этом главным возбудителем инфекции кожи и ее придатков является *Staphylococcus aureus*. В клинической практике для лечения аллергических дерматозов, осложненных вторичной бактериально-грибковой инфекцией, а также при развитии экзематизации на фоне инфекционных заболеваний кожи широко

¹⁰ Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75% мази хлорамфеникола и 2% мази мупирицина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 56–64.

¹¹ Rist T., Parish L.C., Capin L.R. et al. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondarily infected eczema // Clin. Exp. Dermatol. 2002. Vol. 27. № 1. P. 14–20.

¹² Самцов А.В., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р., Чаплыгин А.В. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупирицина в терапии пиодермий // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 3. С. 86–90.

¹³ Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Мупирицин: клиническое применение // Consilium Medicum. 2011. № 4. С. 8–14.

¹⁴ Бакулев А.Л., Кравченко С.С., Мурашкин Н.Н. и др. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 6. С. 98–104.



Сателлитный симпозиум компании «Гленмарк»

применяются комбинированные топические ГКС. В состав наиболее часто назначаемых топических ГКС входит гентамицин, однако доказанная резистентность большинства штаммов золотистого стафилококка к гентамицину не позволяет добиться желаемого терапевтического эффекта.

Мазь для наружного применения Супироцин-Б, в состав которой входят бетаметазон 0,05% и мупироцин 2%, – оригинальная комбинация для лечения инфицированных дерматозов, к которой практически не имеет устойчивости золотистый стафилококк. Клиническая эффективность комбинации бетаметазона и мупироцина в терапии инфекционных дерматозов достигает 95%, что подтверждено рядом исследований¹³. Так, проводилась клиническая оценка эффективности мази Супироцин-Б в терапии микробной экземы. Пациенты 1-й группы (n = 40) получали топическую терапию мазью флуоцинолона

ацетонида в сочетании с гентамициновой мазью 2 р/сут. Пациентам 2-й группы (n = 40) назначалась мазь Супироцин-Б 2 р/сут. Курс лечения составил 14 дней. Кроме того, все больные получали стандартную гипосенсибилизирующую терапию. Результаты исследования продемонстрировали более значимую клиническую эффективность Супироцина-Б. У пациентов 2-й группы к концу лечения Супироцином-Б практически не высевался золотистый стафилококк в очагах поражения кожи (рис. 5). Более того, на коже фактически отсутствовала ассоциация *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* spp. (рис. 6)¹⁴.

В заключение Т.А. Белоусова еще раз подчеркнула, что Супироцин (мупироцин) – эффективный и безопасный антибиотик для наружной терапии. Благодаря широкому спектру антимикробного действия, отсутствию резистентности возбудителей ИКМТ, хорошей переносимости Супироцин

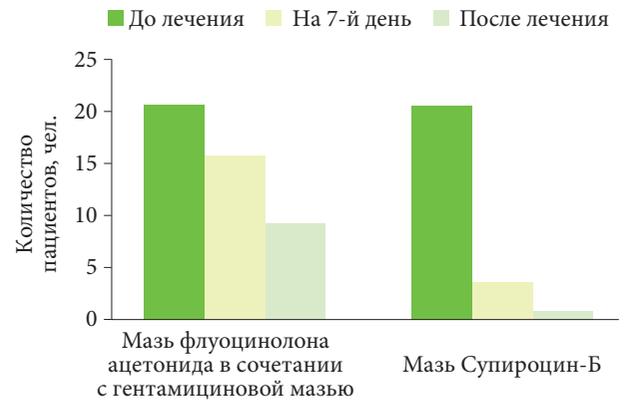


Рис. 6. Число больных микробной экземой, имеющих ассоциацию золотистого стафилококка на коже

можно считать препаратом первой линии в лечении первичных и вторичных пиодермий. Эффективная комбинация мупироцина и бетаметазона, входящих в состав мази Супироцин-Б, позволяет проводить наружную терапию аллергических дерматозов, осложненных бактериальной инфекцией.

Патогенетические механизмы зуда и методы его коррекции

Хронический зуд может быть вызван как дерматологическими и системными заболеваниями, так и неврологическими, психогенными или смешанными причинами. К.м.н. Ольга Борисовна ТАМРАЗОВА (доцент кафедры дерматовенерологии ФПК МП РУДН) напомнила, что зуд на пораженной коже свидетельствует о дерматологическом заболевании, зуд при неизменной коже носит генерализованный характер и, скорее всего, связан с системным заболеванием или какими-либо изменениями состояния организма. Кожный зуд сопровождается самые различные аллергические дерматозы, наиболее распространенными из которых являются крапивница и атопический дерматит. Крапивница характеризуется появлением на коже монотипных

уртикарных элементов. Выделяют аллергическую, неаллергическую и псевдоаллергическую крапивницу. По продолжительности заболевания различают острую (до 6 недель) и хроническую (более 6 недель) формы. Псевдоаллергические реакции могут развиваться после употребления продуктов, богатых гистамином, гистаминолибераторами. Нарушение механизмов инактивации гистамина может наблюдаться при длительном приеме противотуберкулезных препаратов, анальгетиков, антибиотиков, а также при патологии печени, а усиленное образование гистамина из гистидина, фенилаланина, тирозина – при дисбактериозе.

Ведущими иммунологическими нарушениями, определяемыми при исследовании кожи больных атопическим дерматитом, считаются



К.м.н. О.Б. Тамразова

увеличение числа активированных Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышенная продукция IgE клетками и клеточно-опосредованный иммунитет. Наиболее важным следствием иммунных реакций в коже при атопическом дерматите является высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления



Гленцет – современный антигистаминный препарат для лечения аллергических дерматозов, удобный в применении, а также соответствующий всем требованиям эффективности и безопасности.

базофилами и тучными клетками. От этих биологически активных веществ во многом зависит развитие клинических симптомов заболевания, вероятность хронизации воспаления.

Согласно клинко-морфологической классификации выделяют экссудативную, эритозно-сквамозную, эритозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пурригинозную формы атопического дерматита. Данная классификация позволяет не только описать кожный процесс, но и подобрать наружную и общую терапию и предположить прогноз заболевания.

Классическим медиатором зуда считается гистамин – биогенное производное аминокислоты гистидина, которая в неактивной форме содержится в органах и тканях человека и является одним из факторов обмена веществ. Увеличение в крови свободного гистамина вызывает покраснение кожи, сыпь, зуд, сужение бронхов и увеличение секреции бронхиальных желез, а в тяжелых случаях – падение артериального давления и развитие судорог. В норме в крови специальные гамма-глобулины связываются с гистамином и нейтрализуют его действие, однако при аллергических заболеваниях, особенно при атопических патологиях, гистаминопексическая активность сыворотки резко снижается. Патогенетическое лечение зудящих дерматозов предполагает назначение антигистаминных препаратов, представляющих группу лекарственных веществ, осуществляющих конкурентную блокаду

рецепторов гистамина в организме, что приводит к торможению опосредуемых им эффектов.

На сегодняшний день врачи располагают большим количеством H_1 -антигистаминных препаратов. По мнению О.Б. Тамразовой, для острых процессов с непродолжительным течением в качестве терапии можно использовать антигистамины 1-го поколения (седативные) или 2-го поколения (неседативные). Однако хронические состояния требуют назначения более эффективных и безопасных препаратов. Антигистаминные препараты 3-го поколения, к которым относится левоцетиризин (Гленцет), отличаются высокой эффективностью, возможностью длительного применения и минимальными побочными эффектами. Препараты последнего поколения представляют особую ценность в случае, когда необходимо сочетать противоаллергическую терапию с другими лекарственными препаратами, а также при заболеваниях печени.

«Гленцет (левоцетиризин) является не только высокоэффективным препаратом, но также имеет высокий профиль безопасности», – отметила О.Б. Тамразова. Избирательность левоцетиризина в 2 раза выше по сравнению с цетиризином в отношении H_1 -гистаминовых рецепторов и в 600 раз выше в отношении других рецеп-

торов и ионных каналов, близких по структуре. Выраженная способность левоцетиризина тормозить спонтанную и стимулированную гистамином активность обуславливает его угнетающее действие на секрецию медиаторов аллергического воспаления. Этим объясняется его благоприятное влияние на течение зудящих дерматозов, крапивницы и др.

Важное преимущество Гленцета – более быстрое начало действия (≈ 30 мин) по сравнению с цетиризином (0,7 часа), фексофенадином (1–2 часа), дезлоратадином (3 часа) и лоратадином (3–4 часа). Кроме того, Гленцет надо принимать всего раз в сутки в дозе 5 мг. Препарат начинает действовать через 30 минут, и время действия составляет 24 часа. Длительность приема может составлять до 18 месяцев. Гленцет специфичен к H_1 -гистаминовым рецепторам, не взаимодействует с мускариновыми рецепторами, поэтому не вызывает побочных эффектов (тахикардию, сухость во рту, бессонницу).

В заключение О.Б. Тамразова еще раз подчеркнула, что Гленцет – современный антигистаминный препарат для лечения аллергических дерматозов, удобный в применении, а также соответствующий всем требованиям эффективности и безопасности.

Заключение

Подводя итоги, председатель симпозиума профессор Е.В. Матушевская отметила, что современные подходы к лечению хронических дерматозов диктуют потребность в поиске новых лекарственных средств, соответствующих оптимальному соотношению «эффективности/безопасности». Этим требованиям отвечает линейка препаратов компании «Глен-марк» для лечения дерматозов. Препараты Пауэркорт, Момат,

Момат-С, Кандидерм, Супироцин, Супироцин-Б для наружного и Гленцет для перорального применения отличаются высокой противовоспалительной и антиаллергической активностью, а также отсутствием заметного системного влияния, что подтверждено наличием большой доказательной базы. Это позволяет рекомендовать данные препараты для широкого применения в клинической дерматологической практике. ●

Гленцет

Левосетиризин 5 мг



*Скорый Гленцет –
следующая станция «Аллергии нет»*

Выпускается в упаковках по 7, 10 и 14 таблеток

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Гленцет

Состав. Активное вещество: левосетиризина дигидрохлорид - 5 мг. **Показания к применению:** симптоматическое лечение крапивницы, в т.ч. хронической идиопатической крапивницы; отека Квинке; других аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями. Симптоматическое лечение круглогодичного и сезонного аллергического ринита и аллергического конъюнктивита (зуд, чихание, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы); сенной лихорадки (поллиноз). **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперазина), тяжелая хроническая почечная недостаточность (ХПН, КК менее 10 мл/мин), беременность, период лактации, детский возраст до 6 лет. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** хроническая почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования), пожилой возраст (возможно снижение клубочковой фильтрации). **Побочное действие:** см. полную медицинскую инструкцию по применению препарата. **В терапевтических дозах седативное действие очень слабо выражено.** **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза взрослым и детям старше 6 лет, пожилым пациентам (при условии нормальной функции почек) - 5 мг (1 таблетка) 1 раз в день. **Действие начинается через 12 минут после приема однократной дозы у 50% пациентов, через 1 час - у 95% и продолжается в течение 24 часов. Курс лечения при хронических заболеваниях - до 18 месяцев.**

Рег. номер: ЛСР-007273/10 Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению.



ООО «Гленмарк Импэкс» 115114, Москва, ул. Летниковская, д.2 стр.3, Бизнес-центр «Вивальди Плаза», эт. 2
Тел./Факс: +7 (499) 951-00-00, e-mail: inforussia@glenmarkpharma.com; www.glenmarkpharma.com; www.glenmark-pharma.ru



Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек. М.: Практическая медицина, 2012

Автор монографии: П.В. Колхир, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела иммунозависимых дерматозов Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова

Рецензент: Н.П. Теплюк, д.м.н., проф. кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова



Кожные заболевания, такие как крапивница и отек Квинке, широко распространены не только в России, но и во всем мире. Кроме того, актуальность проблемы зачастую обуславливают тяжелое течение крапивницы и значительное снижение качества жизни у пациентов, а также отсутствие у специалистов знаний о причинах заболевания.

К сожалению, до настоящего времени я не встречала каких-либо значимых российских изданий на данную тему, хотя, безусловно, клиницисты испытывают острую потребность в дополнительной информации по диагностике и лечению этих болезней. Поэтому у с большим интересом ожидала публикации.

Книга Павла Владимировича Колхира – первая российская монография по крапивнице и ангиоотеку. Уже при чтении первых глав понимаешь, что перед тобой грамотный, хорошо структурированный материал, изложенный простым языком, без заумных фраз, выражений и сложных медицинских терминов. Несмотря на то что издание позиционируется как руководство для врачей-специалистов, не исключая, что книга будет интересна и некоторым пациентам, но не в качестве пособия по самодиагностике и самолечению, а в ознакомительных целях.

Важно, что издание цветное, с большим количеством схем, рисунков и фотографий. Это позволяет читателю не только получить информацию, но и наглядно увидеть картину проявления и течения болезни.

В книге приведены современные данные в области этиологии, эпидемиологии, патогенеза крапивницы

и ангиоотека, отражены наиболее важные аспекты диагностики и лечения как детей, так и взрослых. В отличие от большинства других медицинских изданий в этой книге автор одним из первых в отечественной практике использует для описания методов диагностики и лечения крапивницы критический и объективный подход, основанный на существующих научных доказательствах (принципах доказательной evidence-based медицины) – результатах качественных научных исследований. Это позволило П.В. Колхиру обобщить мировой опыт в диагностике и лечении данных болезней. Такой подход призван облегчить восприятие изложенной информации и принятие клинических решений практикующим специалистом на основе современных научных данных.

В первых главах раскрывается понятие крапивницы и отека Квинке, указаны частота встречаемости этих заболеваний, их возможные причины и механизмы развития. Далее приведена классификация болезни и подробно описаны каждая форма и вариант крапивницы: острая и хроническая, физическая (дермографическая, холодовая, холинергическая и пр.), контактная, уртикарный васкулит, пигментная крапивница (мастоцитоз) и др.

Отдельная глава посвящена наследственному ангионевротическому отеку, который является сложным заболеванием с точки зрения диагностики и клинической картины. Эта форма отека Квинке часто остается не диагностированной не только врачами первичного звена, но и узкими специалистами.

В последних главах рассмотрен феномен «анафилактики» (анафилактический шок) – тяжелого заболевания, часто сопровождающегося крапивницей, отеком гортани и резким падением артериального давления. Автор перечисляет основные нерешенные проблемы в диагностике и лечении крапивницы в России, а также мифы и заблуждения, связанные с этим заболеванием.

Таким образом, я убедилась в высоком качестве представленного материала и с большим удовольствием рекомендую книгу всем специалистам (аллергологам, дерматологам, терапевтам и др.), консультирующим и наблюдающим пациентов с крапивницей и отеками Квинке. Издание поможет лучше понять механизмы развития болезни и ее причины, а также оптимизировать диагностику и лечение патологии. ●

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ

при поддержке

European Society of Cosmetic and Reconstructive Gynecology (ESCORG),
Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН)
Межрегионального общества теледерматологии



Российская научно-практическая конференция с международным участием

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ, КОСМЕТОЛОГИИ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

23–24 апреля 2013

Центральный Дом Ученых РАН
Москва, Пречистенка, 16

Цель конференции – укрепление преемственности и междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей с целью повышения качества оказания дерматовенерологической и косметологической помощи

Почетные гости: *Gregory Altshuler, Frederic S. Brandt, Deffrey S. Dover, Jeremy B. Green, Omer Ferid Saracoglu*

Председатель конференции: *Егорова Ирина Аскольдовна, и.о. начальника Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ*

Заместитель председателя конференции: *Липова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, научный руководитель по дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ*

Президиум научно-консультативного комитета: *В.И. Покровский, Л.В. Адамян, Н.Н. Потеев, В.Е. Радзинский, А.И. Неробеев, Н.Н. Миланов*

Основные темы конференции:

- ✔ современная дерматология: достижения и перспективы;
- ✔ кожные проявления внутренних болезней;
- ✔ новообразования кожи и слизистых – тактика ведения, новые диагностические и лечебные возможности;
- ✔ микозы в общемедицинской и поликлинической практике;
- ✔ актуальные проблемы трихологии;
- ✔ диагностика и терапия инфекций, передаваемых половым путем: вопросы междисциплинарного взаимодействия;
- ✔ интимная пластика и эстетическая гинекология;
- ✔ косметология и пластическая хирургия: где заканчивается одно и начинается другое;
- ✔ эстетическая медицина: системный подход к коррекции возрастных изменений;
- ✔ современные технологии в косметологии;
- ✔ физиотерапия и санаторно-курортное лечение в эстетической медицине.

В рамках конференции планируется:

- ✔ выставка производителей медицинской техники, лекарственных препаратов и расходных материалов;
- ✔ пленарные и секционные заседания;
- ✔ мастер-классы;
- ✔ выдача сертификатов участника конференции;
- ✔ издание материалов конференции.

К участию приглашаются:

**дерматовенерологи, дерматологи,
микологи, онкодерматологи, трихологи,
челюстно-лицевые хирурги,
пластические хирурги,
гинекологи, урологи**

Участие для врачей бесплатное.

Регистрация участников:

Для участия в конференции Вам необходимо заполнить форму или зарегистрироваться по телефонам: +7 (495) 614-40-61, 614-43-63

Условия размещения и правила оформления публикаций можно посмотреть на сайте www.medq.ru

Заявки на публикацию тезисов и/или статей принимаются до 20 марта 2013 г.

Принимаются публикации только в электронном виде, присланные на адрес: medicinet@mail.ru.

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия медицинских наук
Департамент здравоохранения г. Москвы
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия
офтальмология
оториноларингология
челюстно-лицевая хирургия
стоматология
эндокринология

дерматология
пластическая хирургия
онкология
анестезиология
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.headneck.pro

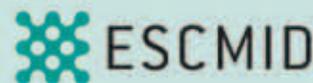


XV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22-24 мая 2013
Москва

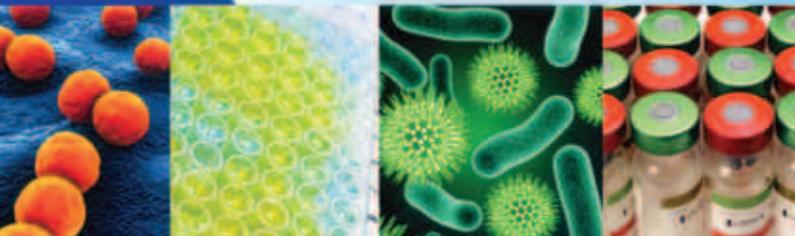
ГК «Космос», проспект Мира, 150



- Эпидемиология нозокомиальных и внебольничных инфекций в России
- Терапия инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
- Инфекционный контроль и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности
- Обзор современных международных и российских рекомендаций по лечению
- Перспективы антимикробной терапии и профилактики различных инфекций

Секретариат:

214019, Смоленск, а/я 60 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Эл. почта: conference@antibiotic.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)
Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ТИМОДЕПРЕССИН®

селективный
иммунодепрессант
нового поколения

**РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ
У ДЕТЕЙ С 2-х ЛЕТ**



Фарма Био

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В КОМПЛЕКСНОЙ И МОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ:

Атопический дерматит, Псориаз, Красный плоский лишай, Экзема,
Ограниченная склеродермия, Пузырчатка, Т-клеточная лимфома кожи

- Улучшение качества жизни
- Удобство применения
- Стойкий терапевтический эффект
- Отличная переносимость
- Наивысший профиль безопасности
- Высокое качество по доступной цене
- Отсутствие межлекарственных взаимодействий

ООО «Фарма Био» 117997 Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
Тел: +7 (499) 724-81-00, +7 (499) 793-50-88, www.timodepressin.ru