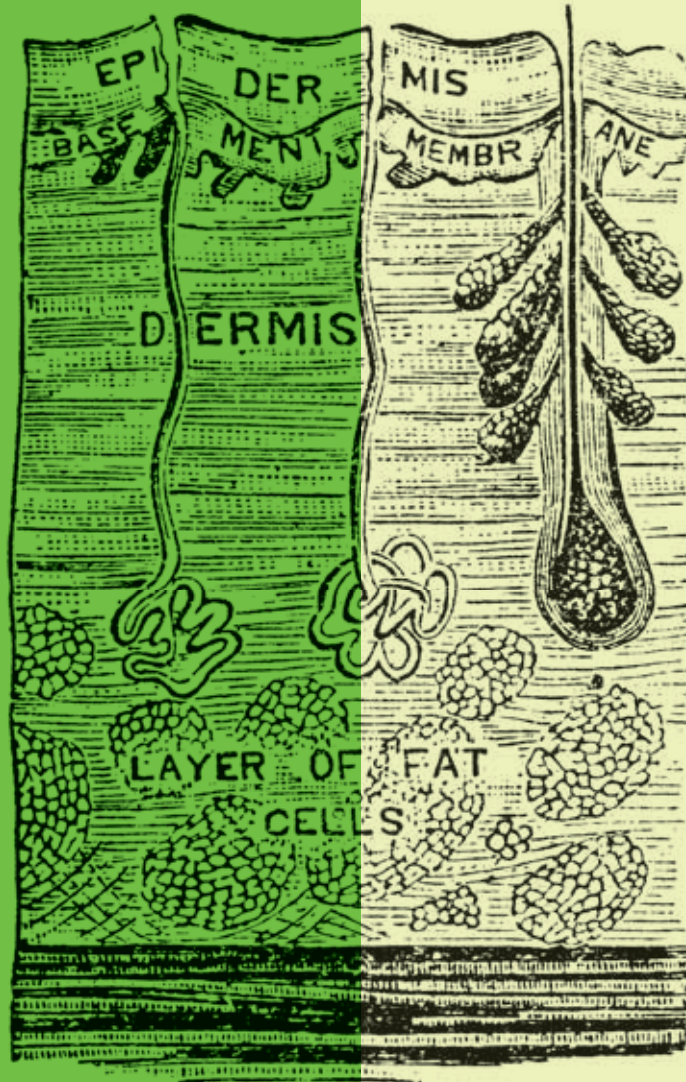


ЭФФЕКТИВНАЯ

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

дерматовенерология  
и дерматокосметология №1, 2017



№

2

Роль антигистаминных препаратов в терапии крапивницы

4

Современные алгоритмы диагностики и лечения алопеции

16

Урогенитальные инфекции: выбор антибактериального препарата в условиях роста антибиотикорезистентности патогенов

26



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

# Всероссийская конференция молодых терапевтов

16-17 мая 2017 года

Москва, Центр международной торговли  
(Краснопресненская наб., д. 12, подъезд № 4)

- I Всероссийская конференция молодых терапевтов пройдет в рамках **терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»**.
- **Формат** конференции специально адаптирован под молодежную аудиторию – в программе запланировано большое количество мастер-классов, практических занятий, школ и конкурсов. Молодые ученые получают возможность доложить результаты собственных исследований и обсудить их со своими коллегами. Участники форума также смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины.
- **Тезисы.** Приглашаем специалистов публиковать тезисы своих работ в сборнике материалов. Работы принимаются до 31 марта 2017 года. Публикация тезисов платная.
- В рамках конференции состоятся:  
**Конкурс на лучший клинический случай**  
**Конкурс на лучшую научную работу**
- **Гранты на участие.** Оргкомитет I Всероссийской конференции молодых терапевтов объявляет о начале приема заявок на получение грантов на проживание и участие в мероприятии.

Подробнее на сайте [www.mt.rnmot.ru](http://www.mt.rnmot.ru)

## Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

## Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 2/2017.  
Дерматовенерология  
и дерматокосметология. № 1

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор выпуска**

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

**Редакционный совет направления**

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, М.А. ГОМБЕРГ,

В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРОВА,

Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА,

С.А. МАСЮКОВА, В.А. МОЛОЧКОВ,

А.В. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,

Е.С. СНАРСКАЯ, И.Б. ТРОФИМОВА,

А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,

А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Дерматология и дерматокосметология»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 15 000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

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

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

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

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Клиническая эффективность

Н.М. НЕНАШЕВА  
Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях 4

## Лекции для врачей

А.А. ЛАВРОВ, В.А. КОРСУНСКАЯ  
Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза 12

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, О.В. АНТОНОВА, Н.Е. ШЕСТОПАЛОВ,  
И.Э. БЕЛОУСОВА, А.В. СТАЦЕНКО  
Современные подходы в терапии алопеций 16

И.М. КОРСУНСКАЯ, Е.В. ДВОРЯНКОВА, К.Т. ПЛИЕВА,  
О.О. МЕЛЬНИЧЕНКО, С.В. ПАНЮКОВА  
Кожный зуд: о чем следует задуматься 22

## Медицинский форум

Юнидокс Солютаб® и Вильпрафен®:  
актуальные возможности ведения пациентов  
с урогенитальными инфекциями в дерматовенерологической практике 26

Effective Pharmacotherapy. 2017.  
Issue 2. Dermatovenereology  
and Dermatocosmetology.  
Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Scientific Editor of the Issue**

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

**Editorial Council**

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

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

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

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

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

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

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

Ye.S. SNARSKAYA, I.B. TROFIMOVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Efficacy

N.M. NENASHEVA

Efficacy of Rupatadine in Skin Allergies

4

## Clinical Lectures

A.A. LAVROV, V.A. KORSUNSKAYA

A Role of Infectious Agents in Pathogenesis of Psoriasis

12

V.R. KHAYRUTDINOV, O.V. ANTONOVA, N.Ye. SHESTOPALOV,

I.E. BELOUSOVA, A.V. STATSENKO

Modern Approaches to Treatment of Alopecia

16

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

O.O. MELNICHENKO, S.V. PANYUKOVA

Skin Itching: What Should We Think About

22

## Medical Forum

Unidox Solutab® and Wilprafen®:

Topical Opportunities for Management of Patients

with Urogenital Infections in Dermatovenereologic Practice

26



# IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс–холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,  
Республика Башкортостан, Россия



**AOR** Ассоциация Онкологов России



Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина



## Уважаемые коллеги!

### 14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

#### Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского федерального округа

#### Президент съезда

Давыдов Михаил Иванович  
Председатель правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

#### Научная программа

##### Организационные вопросы в онкологии

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно–частное партнерство
- Канцер–регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

##### Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

#### Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное. Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте съезда [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru)

Предварительная бесплатная регистрация на сайте [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru) обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бейджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: [accot@aor2017.ru](mailto:accot@aor2017.ru)

#### Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru), правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: [accot@aor2017.ru](mailto:accot@aor2017.ru)

#### Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г. Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда [www.aor2017.ru](http://www.aor2017.ru). Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

#### Выставка

В рамках работы съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

#### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660–6004, Телефон: (495) 517–7055

E-mail: [commerce@aor2017.ru](mailto:commerce@aor2017.ru)

Макарова Татьяна Владимировна

#### Организационная поддержка

ООО «Медицинское маркетинговое агентство»

#### Информационная поддержка

Издательство «Династия»





# Эффективность рупатадина при кожных аллергических заболеваниях

Н.М. Ненашева

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 1444031@gmail.com

*В статье обсуждаются методы лечения острой и хронической крапивницы. Отмечается, что препаратами первого выбора для лечения крапивницы являются неседативные антигистаминные препараты второго поколения в обычных или повышенных дозах. Преимуществом обладают антигистаминные препараты, способные оказывать антагонистическое действие не только по отношению к H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам, но и другим медиаторам, которые также участвуют в формировании уртикарных элементов. Одним из таких препаратов является рупатадин, эффективность и безопасность применения которого у пациентов с острой, хронической и приобретенной холодовой крапивницей была подтверждена в клинических исследованиях.*

**Ключевые слова:** крапивница, гистамин, антигистаминные препараты, рупатадин

## Введение

Кожные аллергические заболевания включают атопический дерматит, контактный аллергический дерматит, острую и хроническую крапивницу. Следует отметить, что генез этих заболеваний различен, однако все они сопровождаются более или менее выраженным кожным зудом и раз-

нообразными морфологическими кожными элементами. Поэтому антигистаминные препараты часто назначают для терапии этих заболеваний, хотя их применение патогенетически обосновано при острой и хронической крапивнице, в механизме формирования которой наиболее значима роль гистамина.

Основными симптомами крапивницы (от лат. *urtica* – крапива) являются уртикарные, волдырные элементы на коже, схожие с теми, которые образуются после ожога крапивой (рис. 1). Волдырь представляет собой ограниченный отек поверхностных слоев дермы, имеет бледно-розовый цвет с покраснением по периферии, сопровождается интенсивным зудом, сохраняется на коже в течение нескольких часов и разрешается, как правило, без каких-либо следов. Иногда крапивница сопровождается ангиоотечком, развивающимся в результате отека глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки или слизистых тканей. В отличие от волдыря ангиоотек может сохраняться дольше 24 часов и разрешаться в течение 72 часов.

Согласно классификации, предложенной в международных рекомендациях 2006 г., выделяют спонтанную, физическую и другие формы крапивницы (табл. 1) [1]. Спонтанная крапивница считается острой, если продолжается менее шести недель, и хронической в случае персистенции высыпаний более шести недель. Именно



высокая распространенность острой спонтанной крапивницы обуславливает медико-социальное значение заболевания. Считается, что почти у 25% населения хотя бы раз в жизни развивается острая крапивница. Хроническая крапивница встречается существенно реже (от 0,1 до 3%) [2]. Крапивницей страдают люди преимущественно трудоспособного возраста. Только у 50% больных острой крапивницей удается установить этиологический триггер высыпаний, а доля идиопатической хронической крапивницы еще выше. Тем не менее в любом случае следует предпринять тщательный диагностический поиск причины кожных высыпаний.

### Патофизиология крапивницы

В патофизиологии крапивницы ключевую роль играют тучные клетки кожи, активация которых иммуно- или неиммунообусловленными триггерами приводит к высвобождению из них преформированных и вновь образованных медиаторов. Гистамин, брадикинин, лейкотриен С<sub>4</sub>, простагландин D<sub>2</sub> и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) (platelet-activating factor, PAF) – лишь основные биологически активные вещества, секретируемые тучной клеткой. Эти медиаторы вызывают экстравазацию плазмы в дерму, что и приводит к формированию волдыря. В результате активации гистамином немиелинизированных С-волокон нервных окончаний в коже этот процесс сопровождается интенсивным зудом.

Гистамин является естественным лигандом для четырех типов связанных с мембраной рецепторов (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), из которых наиболее изучены H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы. H<sub>1</sub>-рецепторы (постсинаптические) представлены на клетках гладких мышц бронхов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердца и сосудов, головного мозга. H<sub>2</sub>-рецепторы (постсинаптические) локализируются на клетках слизистой оболочки желудка, матки, головного мозга. Активация H<sub>1</sub>-рецепторов

гистамина на эндотелиальных и гладкомышечных клетках приводит к увеличению проницаемости капилляров, а активация H<sub>2</sub>-рецепторов – к вазодилатации артериол и венул.

Хорошо известно, что гистамин – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, который обладает широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. Свободный гистамин вызывает повышение проницаемости сосудов, отек, гиперсекрецию и спазм гладкой мускулатуры. Собственно, именно эти эффекты гистамина блокируют антигистаминные препараты (рис. 2). Однако из тучной клетки высвобождаются и другие медиаторы, которые также являются фармакологически активными субстанциями и участвуют в формировании уртикарных элементов. Вероятно, что именно это объясняет случаи неэффективности антигистаминных препаратов при крапивнице. В частности, таким фармакологически активным медиатором тучной клетки является ФАТ.

ФАТ – семейство структурно родственных физиологически активных фосфолипидов, синтезируемых клетками воспаления (базофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки) под воздействием бактерий и вирусов, иммунных комплексов, компонентов комплемента (С3А, С5А), а также в результате IgE-опосредованной стимуляции тучных клеток и базофилов. ФАТ обладает следующими свойствами:

- вызывает агрегацию тромбоцитов, активирует тучные клетки легких человека;
- вызывает дегрануляцию эозинофилов мышей и человека; привлекает эозинофилы и нейтрофилы, активирует их;
- при ингаляционном пути введения может вызвать кратковременную бронхальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию;



Рис. 1. Крапивница

- повышает сосудистую проницаемость, причем это действие в 1000 раз более сильное, чем у гистамина;
- стимулирует биосинтез циклооксигеназных (тромбоксан А<sub>2</sub>) и липоксигеназных (цис-лейкотриены) продуктов [3–6].

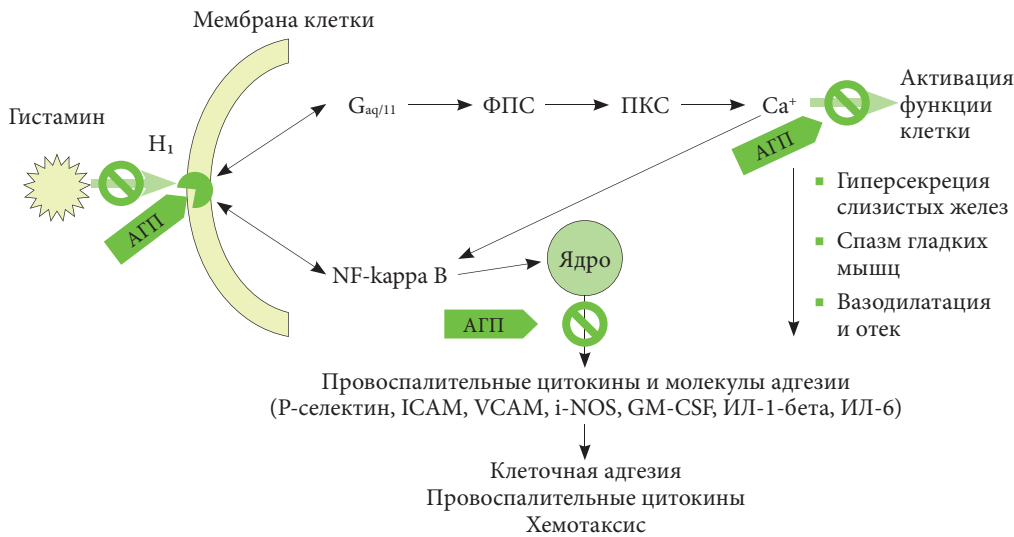
Фармакологические эффекты ФАТ, так же как и гистамина, осуществляются через специальные рецепторы на клетках (рис. 3). В исследовании К. Grandel и соавт. [7] изучалась роль ФАТ в патогенезе холодовой крапивницы. У части больных была отмечена корреляция клинического эффекта доксепина с ингибированием ФАТ, но не гистамина, что может косвенно указывать на определенную роль этого медиатора в развитии холодовой крапивницы.

### Лечение крапивницы

Два основополагающих направления лечения крапивницы – это, во-первых, поиск и исключение причины уртикарных высыпаний,

Таблица 1. Классификация крапивницы

Группа	Подгруппа
Спонтанная крапивница	■ Острая крапивница
	■ Хроническая крапивница
Физическая крапивница	■ Дермографическая крапивница
	■ Холодовая крапивница
	■ Солнечная крапивница
	■ Замедленная крапивница от давления
	■ Тепловая крапивница
Другие формы крапивницы	■ Вибрационная крапивница
	■ Контактная крапивница
	■ Адренергическая крапивница
	■ Холинергическая крапивница



Примечание. АГП – антигистаминный препарат; ИЛ – интерлейкин; ФПС – фосфолипаза С; ПКС – протеинкиназа С; ICAM – intercellular adhesion molecule, молекула межклеточной адгезии; iNOS – inducible nitric oxide synthase, индуцибельная синтаза оксида азота; VCAM – vascular cell adhesion molecule, молекула адгезии сосудистого эндотелия; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

**Рис. 2. Эффекты взаимодействия агониста (гистамина) и обратного агониста (антигистаминного препарата) с H<sub>1</sub>-рецептором**

а во-вторых, фармакотерапия, облегчающая/контролирующая симптомы. Безусловно, первая линия терапии наиболее эффективна, однако определить этиологический триггер крапивницы не всегда возможно. По этой причине при любой форме крапивницы чаще всего назначается симп-

томатическая фармакотерапия. С учетом ведущей роли гистамина в патогенезе крапивницы препаратами первой линии для контроля симптомов у всех больных крапивницей являются антигистаминные препараты.

Существует две группы антигистаминных препаратов: первого поколения (седативные) и второго поколения (неседативные) (табл. 2). Использование антигистаминных препаратов первого поколения ограничивается их побочными эффектами: выраженным седативным действием, антихолинергическим, антиадренергическим эффектами, коротким периодом действия, быстрым развитием тахифилаксии. Описаны неблагоприятные, потенцирующие взаимодействия этой группы антигистаминных препаратов с алкоголем, психотропными и снотворными средствами.

Антигистаминные препараты второго поколения являются высокоселективными блокаторами H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Эти препараты характеризуются быстрым наступлением эффекта (в течение 1–2 часов), который сохраняется до 12–24 часов, что

позволяет применять их один, максимум два раза в сутки. Они оказывают незначительное седативное действие, которое, как правило, не отличается от такового при приеме плацебо, или совсем лишены его. Неседативные антигистаминные незначительно влияют или не влияют совсем на холинергические и адренергические рецепторы.

Антигистаминные препараты второго поколения эффективно купируют симптомы крапивницы, причем этот эффект дозозависимый [8]. В экспериментальных исследованиях было показано, что спектр их фармакологической активности не ограничивается лишь связыванием с H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами, с которыми они взаимодействуют по принципу обратных агонистов, стабилизируя H<sub>1</sub>-рецептор в неактивном состоянии [9]. Антигистаминные препараты подавляют высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов), снижают экспрессию адгезионных молекул (молекула межклеточной адгезии 1-го типа (intercellular adhesion molecule-1) и P-селектина) и некоторых цитокинов (интерлейкинов 4, 6, 8, 13-го типов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF)). Все эти данные позволяют предположить о наличии у современных антигистаминных препаратов противовоспалительного эффекта, опосредованного даун-регуляцией, то есть снижением экспрессии транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B – NF-kappa B) и активирующий протеин 1 (AP-1), отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (рис. 2) [10].

В соответствии с рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology – EAACI), Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и бронхиальной астмы

**Таблица 2. Антигистаминные препараты первого и второго поколения**

Класс	МНН (торговое название)
Седативные антигистаминные препараты (первое поколение)	■ Дифенилгидрамин (Димедрол)
	■ Клемастин (Тавегил)
	■ Прометазин (Пипольфен)
	■ Меквитазин (Прималан)
	■ Хлоропирамин (Супрастин)
	■ Диметинден (Фенистил)
	■ Гидроксизин (Атаракс)
	■ Ципрогептадин (Перитол)
	■ Квифенадин (Фенкарол)
	■ Секвифенадин (Бикарфен)
Неседативные антигистаминные препараты (второе поколение)	■ Лоратадин (Кларитин)
	■ Цетиризин (Зиртек)
	■ Фексофенадин (Телфаст)
	■ Эбастин (Кестин)
	■ Акривастин (Семпрекс)
	■ Азеластин (Аллергодил)
	■ Олопатадин (Опатадол)
	■ Дезлоратадин (Эриус)
	■ Левоцетиризин (Ксизал)
	■ Рупатадин (Рупафин)





(Global Allergy and Asthma European Network – GA2LEN), Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum, EDF), Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO) первое поколение антигистаминных препаратов не должно использоваться в качестве препаратов первого выбора, за исключением ситуаций, когда преимущества их применения перевешивают риски, или в случае невозможности применения антигистаминных препаратов второго поколения по каким-либо причинам [11]. Например, при необходимости парентерального введения антигистаминного препарата. Как известно, парентеральных форм антигистаминных препаратов второго поколения пока не существует.

В рекомендациях EAACI/GA2LEN/EDF/WAO представлен алгоритм терапии хронической спонтанной крапивницы (рис. 4) [11]. Начинать терапию следует с назначения неседативного антигистаминного препарата, при сохранении симптомов дозу можно увеличить в два – четыре раза. Этот подход рекомендован европейскими и мировыми экспертами и довольно широко распространен, несмотря на то что четырехкратная доза ни одного антигистаминного препарата не одобрена для клинического применения вследствие прежде всего недостаточной доказательной базы в отношении безопасности. Вместе с тем эффективность высоких доз антигистаминных препаратов продемонстрирована в ряде клинических исследований и подтверждена реальной врачебной практикой [11].

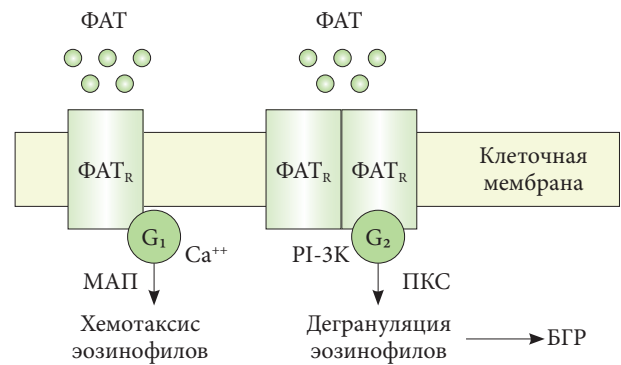
Следует отметить, что около 85% рецепторов гистамина в коже относятся к H<sub>1</sub>-рецепторам, а остальные 15% – к H<sub>2</sub>-рецепторам. Данный факт обуславливает приоритет использования для лечения крапивницы антигистаминных препаратов, являющихся блокаторами H<sub>1</sub>-рецепторов. Добавление антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов к H<sub>1</sub>-антигистаминным препаратам иногда усиливает эффект пос-

ледних за счет максимальной блокады рецепторов [11, 12].

Возможность применения антилейкотриеновых препаратов при хронической крапивнице обосновывается тем, что цистеиниловые лейкотриены могут быть задействованы в образовании волдырей у некоторых пациентов в связи, например, с непереносимостью аспирина и нестероидных противовоспалительных средств или у пациентов с тяжелой резистентной крапивницей [13–15]. Однако антагонисты лейкотриеновых рецепторов пока не одобрены для лечения крапивницы. Кроме того, по сравнительной эффективности они уступают антигистаминным препаратам и могут рассматриваться только как дополнительные средства.

Применение циклоспорина при тяжелой резистентной хронической крапивнице, равно как и терапия ингибиторами кальциневрина (такролимус), являющимися продуктами дальнейшей разработки молекулы циклоспорина А, относится к терапии крапивницы третьей линии и требует дополнительных исследований для определения оптимальной дозы и схемы приема, позволяющей достигнуть эффекта с минимальным риском развития побочных явлений.

Подтвердил свою эффективность при хронической крапивнице омализумаб. В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом

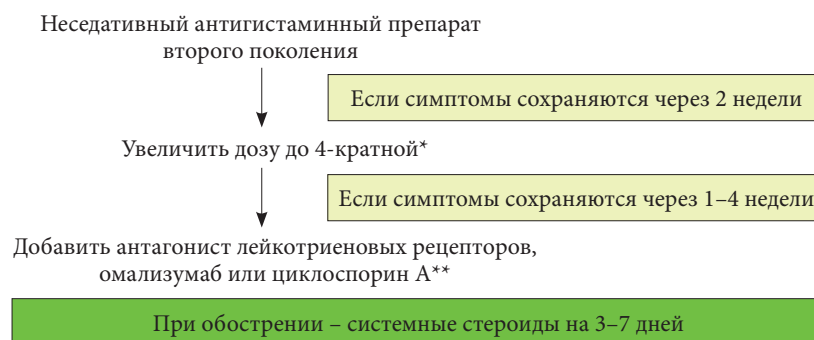


Примечание. БГР – бронхиальная гиперреактивность; МАП – митогенактивируемая протеинкиназа; ПКК – протеинкиназа С; ФАТ – фактор активации тромбоцитов; G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> – G-белки.

Рис. 3. Взаимодействие фактора активации тромбоцитов (ФАТ) со специфическими рецепторами (мономерный и димерный рецепторы – ФАТ<sub>Р</sub>) на клетках

исследовании у 323 пациентов со среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей, резистентной к антигистаминным препаратам, изучали разные дозы омализумаба: 75, 150 или 300 мг, назначаемые с интервалом в 4 недели [18]. Дозы 150 и 300 мг оказались значительно эффективнее плацебо в отношении уменьшения зуда и тяжести симптомов крапивницы, при этом частота нежелательных эффектов при применении разных доз не различалась.

Системные глюкокортикостероиды, как правило, назначаются и демонстрируют эффективность в случае выраженного обострения крапивницы (рис. 4), когда



\* В настоящее время 4-кратные дозы антигистаминных препаратов не одобрены для клинического применения.

\*\* Назначение off label (вне инструкции).

Рис. 4. Терапевтический алгоритм при хронической спонтанной крапивнице, согласно рекомендациям EAACI/GA2LEN/EDF/WAO

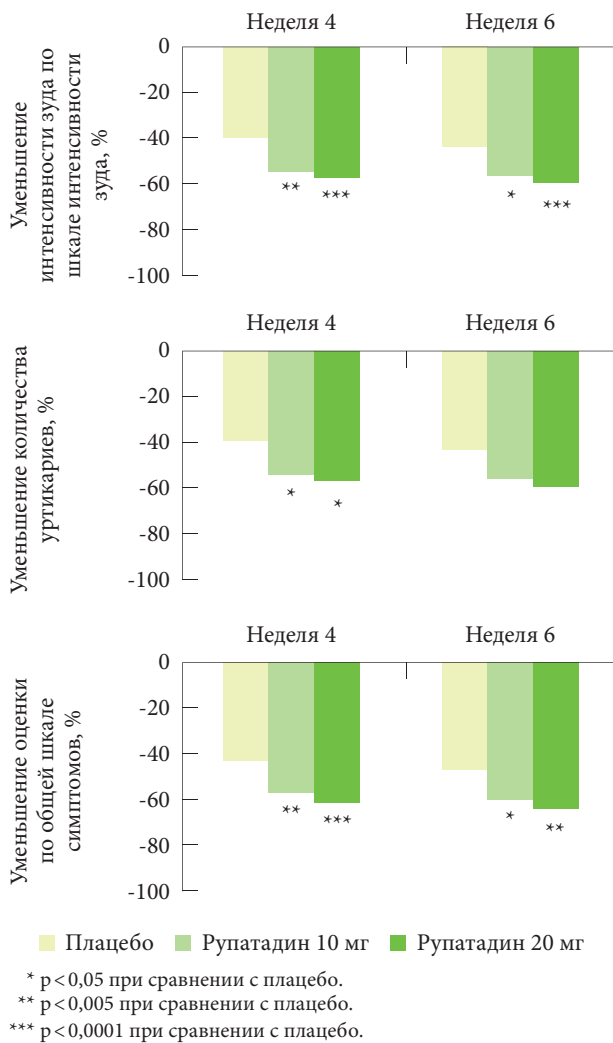


Рис. 5. Эффективность рупатадина у больных хронической идиопатической крапивницей, процент уменьшения симптомов по сравнению с базальным уровнем

действия антигистаминных препаратов недостаточно. После купирования обострения системные глюкокортикостероиды должны быть отменены, а терапия антигистаминными препаратами продолжена. В редких ситуациях при хронической крапивнице, когда необходимо системное лечение глюкокортикостероидами, следует использовать низкую суточную дозу (титровать ее до минимально эффективной) или назначать прием препарата через день. Однако долгосрочная терапия системными глюкокортикостероидами не рекомендуется [11].

Таким образом, неседативные антигистаминные препараты второго поколения в обычных или повышенных дозах являются препаратами первого выбора для лечения крапивницы.

## Клиническая эффективность рупатадина в лечении крапивницы

Рупатадин (Рупафин®) – антигистаминный препарат второго поколения, относительно недавно появился на отечественном фармацевтическом рынке. Особенностью молекулы рупатадина является способность оказывать антагонистическое действие не только по отношению к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам (к которым рупатадин обладает высоким сродством), но и к ФАТ-рецепторам. Исследования рупатадина в высокой концентрации *in vitro* показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и неиммунологическими раздражителями, подавление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, а также высвобождения цитокинов (интерлейкина 5, 6, 8-го типов, GM-CSF), фактора некроза опухоли альфа из тучных клеток и моноцитов человека. Кроме того, рупатадин вызывал дозозависимое подавление экспрессии молекул адгезии нейтрофилов [19–22]. Вследствие селективности рупатадина в отношении периферических  $H_1$ -гистаминовых рецепторов он не оказывает значительного влияния на активность центральной нервной системы в дозах 10 или 20 мг/сут [22]. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и могут вносить свой вклад в общую эффективность препарата. Поскольку выброс гистамина является ключевым звеном патогенеза всех видов крапивницы, ожидается, что при назначении рупатадина в соответствии с клиническими рекомендациями он сможет эффективно уменьшать выраженность симптомов не только хронической идиопатической

крапивницы, но и других вариантов крапивницы, что было продемонстрировано в ряде исследований [23, 24]. Препарат выпускается в виде таблеток, содержащих 10 мг рупатадина, и рекомендуется к однократному применению в день для симптоматического лечения аллергического ринита и крапивницы у взрослых и подростков (старше 12 лет).

Эффективность рупатадина при хронической идиопатической крапивнице была продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [25, 26]. А. Gimenez-Arnau и соавт. [25] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали эффективность двух доз рупатадина (10 и 20 мг) у 333 больных среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей. Терапия рупатадином оказалась значительно эффективнее плацебо в отношении уменьшения кожного зуда, количества уртикарных элементов и общей выраженности симптомов крапивницы, причем эта разница была отмечена уже через неделю лечения и сохранялась на протяжении всего курса (6 недель) (рис. 5). Обе дозы рупатадина имели благоприятный профиль безопасности и в основном хорошо переносились пациентами. Однако больные, получавшие 10 мг препарата, реже отмечали сонливость, частота которой составила 5,3, 2,7 и 8,3% для плацебо и рупатадина 10 и 20 мг соответственно. Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что рупатадин в дозе 10 мг является эффективным и безопасным препаратом для лечения среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницы, при этом эффект препарата наступает быстро и длится долго.

В другом исследовании также были отмечены эффективность и безопасность 10 и 20 мг рупатадина у больных хронической идиопатической крапивницей [26]. В ходе этого исследования эффективность лечения оценивали врачи, проводившие исследование,



и пациенты (рис. 6). Большинство врачей и пациентов отметили выраженное улучшение на фоне приема 10 и особенно 20 мг рупатадина, что еще раз свидетельствует о дозозависимой эффективности антигистаминных препаратов при хронической крапивнице.

Особый интерес представляют исследования по изучению эффективности рупатадина у больных холодовой крапивницей. Учитывая уже упоминавшееся выше исследование К. Grandel и соавт. [7], можно предположить более значимую эффективность рупатадина по сравнению с другими антигистаминными препаратами у данной категории больных. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании М. Metz и соавт. оценивали эффективность 20 мг/сут рупатадина в предотвращении уртикарной реакции в ответ на холодовую провокацию у больных с приобретенной холодовой крапивницей [27]. Главным критерием оценки являлся период времени от момента холодового воздействия до появления уртикарных элементов. Этот период увеличился на 1,9 и 0 минут в результате применения рупатадина и плацебо соответственно ( $p=0,004$ ). Кроме того, на фоне рупатадина в отличие от плацебо значимо снижалась пороговая температура холодового воздействия, оценивавшаяся с помощью устройства TempTest 3.0 (ЕМО Systems GmbH, Германия). 52% (11 из 21) пациентов полностью ответили на терапию рупатадином: у них отсутствовали уртикарные высыпания после провокации кубиком льда.

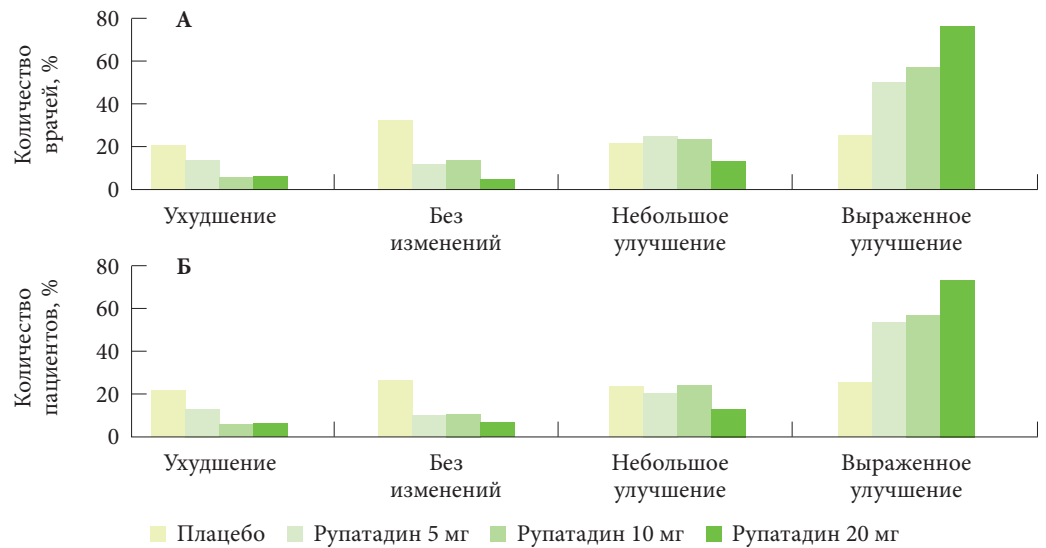


Рис. 6. Общая оценка эффективности терапии различными дозами рупатадина и плацебо врачами (А) и пациентами (Б)

В этом исследовании была отмечена хорошая переносимость рупатадина в дозе 20 мг в день: 4 пациента чувствовали легкую усталость на фоне лечения, 1 – сонливость и 1 – головную боль. Авторы пришли к заключению, что рупатадин в дозе 20 мг в день является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения приобретенной холодовой крапивницы. Эффективность рупатадина в предотвращении локальной аллергической реакции на укусы комаров была изучена в плацебоконтролируемом исследовании А. Kärppinen и соавт. [28]. Кожная реакция и зуд оказались почти в половину менее выражены на фоне предварительного применения рупатадина по сравнению с плацебо, что говорит об эффективности препарата в данной группе пациентов.

## Заключение

Острая и хроническая крапивница является распространенным заболеванием у детей, подростков и взрослых и существенно снижает качество жизни пациентов. Гистамин играет ведущую роль в формировании крапивницы, поэтому препаратами первой линии для контроля симптомов у всех больных крапивницей являются антигистаминные препараты. Рупатадин – антигистаминный препарат второго поколения, способный оказывать антагонистическое действие по отношению к  $H_1$ -гистаминовым рецепторам и рецепторам фактора активации тромбоцитов, – является эффективным и безопасным препаратом для купирования симптомов острой крапивницы, контроля симптомов хронической и приобретенной холодовой 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.
- Kaplan A.P. Urticaria angioedema // *Allergy: Principles and Practice* / Ed. by N.F. Adkinson, W.W. Busse, B.S. Bochner et al. Philadelphia: Mosby, 2003. P. 1537–1558.
- Stafforini D.M., McIntyre T.M., Zimmerman G.A. et al. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003. Vol. 40. № 6. P. 643–672.
- Uhlig S., Göggel R., Engel S. Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung // *Pharmacol. Rep.* 2005. Vol. 57. Suppl. P. 206–221.
- Dyer K.D., Percopo C.M., Xie Z. et al. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and lysoPAF via a PAF-receptor-independent mechanism: evidence for a novel receptor // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. № 11. P. 6327–6334.
- Kajiwara N., Sasaki T., Bradding P. et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor re-



- ceptor // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 5. P. 1137–1145.
7. Grandel K.E., Farr R.S., Wanderer A.A. et al. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. № 7. P. 405–409.
  8. Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T. et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125. № 3. P. 676–682.
  9. Leurs R., Church M.K., Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiaceffects // *Clin. Exp. Allergy.* 2002. Vol. 32. № 4. P. 489–498.
  10. Holden N.S., Gong W., King M. et al. Potentiation of NF-kappa- $\beta$ -dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 152. № 6. P. 891–902.
  11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 1427–1443.
  12. Bleehen S.S., Thomas S.E., Greaves M.W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study // *Br. J. Dermatol.* 1987. Vol. 117. № 1. P. 81–88.
  13. Riccioni G., Di Ilio C., Conti P. et al. Advances in therapy with antileukotriene drugs // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004. Vol. 34. № 4. P. 379–387.
  14. Hani N., Hartmann K., Casper C. et al. Improvement of cold urticarial by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast // *Acta Derm. Venereol.* 2000. Vol. 80. № 3. P. 229.
  15. McBayne T.O., Siddall O.M. Montelukast treatment of urticarial // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 5. P. 939–942.
  16. Cassano N., D'Argento V., Filotico R. et al. Low-dose dapson in chronic idiopathic urticarial: preliminary results of an open study // *Acta Derm. Venereol.* 2005. Vol. 85. № 3. P. 254–255.
  17. Wedi B., Kapp A. Chronic urticaria: assessment of current treatment // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 459–473.
  18. Maurer M., Rosén K., Hsieh H.J. et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 10. P. 924–935.
  19. Church M.K., Máspero J.F., Maurer M. et al. The scope of pharmacological and clinical effects of modern antihistamines, with a special focus on rupatadine: proceedings from a satellite symposium held at the 21<sup>st</sup> World Allergy Congress, Buenos Aires, December 8, 2009 // *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3. № 4. Suppl. P. S1–S16.
  20. Queralt M., Brazis P., Merlos M. et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human cell line HMC-1 // *Inflam. Res.* 2000. Vol. 49. № 7. P. 355–360.
  21. Barrón S., Ramis I., García-Rafanell J. et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 27. Suppl. 2. P. 161–162.
  22. Инструкция по медицинскому применению препарата Рупафин® // <http://www.rupafin.ru/instruction/>.
  23. Di Leo E., Nettis E., Cassano N. et al. Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine // *Allergy.* 2009. Vol. 64. № 9. P. 1387–1388.
  24. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Dermatol.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 223–228.
  25. Gimenez-Arnau A., Pujol R.M., Ianosi S. et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 5. P. 539–546.
  26. Dubertret L., Zalupca L., Cristodoulo T. et al. Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Dermatol.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 223–228.
  27. Metz M., Scholz E., Ferrán M. et al. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticarial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104. № 1. P. 86–92.
  28. Karppinen A., Brummer-Korvenkontio H., Reunala T. et al. Rupatadine 10 mg in the treatment of immediate mosquito-bite allergy // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol. 26. № 7. P. 919–922.

### Efficacy of Rupatadine in Skin Allergies

N.M. Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 1444031@gmail.com

*The article addresses the management of acute and chronic urticaria. Standard or high doses of non-sedating second-generation antihistamines are regarded as first-choice therapy for urticaria. Rupatadine is an antihistaminic agent exerting additional antagonistic effects on some other allergic mediators involved in urticaria formation. Clinical studies have demonstrated efficacy and safety of rupatadine in acute, chronic and acquired cold urticaria.*

**Key words:** urticaria, histamine, antihistamines, rupatadine



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Центральная дирекция здравоохранения ОАО «РЖД»  
Ассоциация травматологов-ортопедов России



Пироговский форум с международным участием  
«ХИРУРГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ, КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ.  
СПАСИ И СОХРАНИ»

25-26 мая 2017 года

Москва

Комсомольская площадь, д. 4,  
Центральный дом культуры железнодорожников

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Новые технологии в хирургии переломов костей и суставов и их последствий.
- Критические состояния при множественных, сочетанных и комбинированных повреждениях.
- Навигационные системы и ассистентские модули при лечении повреждений и заболеваний позвоночника и крупных суставов.
- Костная регенерация. Современные технологии стимуляции остеогенеза.
- Раневая инфекция в системе исходов хирургии повреждений.



Реклама

[www.pirogovforum.trauma.pro](http://www.pirogovforum.trauma.pro)

Технический организатор

Eventarium

+7 (926) 965-25-05  
mail@eventarium.pro



# Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза

А.А. Лавров, В.А. Корсунская

Адрес для переписки: Андрей Анатольевич Лавров, andrewchern@mail.ru

*Этиология псориаза до сих пор остается неясной. Между тем генетическая предрасположенность к нему считается доказанным фактом. Нередко триггерами, запускающими патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, становятся инфекционные заболевания. В статье приведены результаты исследований, подтверждающие четкую связь между псориазом и инфекцией верхних дыхательных путей, а также риск возникновения псориаза у пациентов с хроническим риносинуситом.*

**Ключевые слова:** псориаз, бактериальные и вирусные агенты, вирус папилломы человека

**П**сориаз – распространенный хронический дерматоз мультифакториального генеза. Клинически проявляется в виде мономорфной сыпи, состоящей из плоских папул различных размеров, бляшек розово-красного цвета. Мелкие бляшки сливаются в крупные и быстро покрываются рыхлыми серебристыми белыми чешуйками. Помимо кожи поражаются ногти и суставы, крайне редко – слизистые оболочки [1]. Распространенность данного заболевания составляет около 2% среди европейской популяции.

На сегодняшний день этиология псориаза остается невыясненной, но известно о генетической предрасположенности к нему. Считается, что таковая имеется у 2/3 пациентов с клиническими проявлениями псориаза. Врожденная предрасположенность является полигенной. Описано 20 различных генных локализаций, влияющих на риск развития псориаза [2]. Максимальный

риск опосредован генами, ответственными за функции воспаления и иммунные реакции. К ним относится HLA-Cw6, в наибольшей степени ассоциированный с псориазом и определяющий клинические симптомы. У позитивных в отношении данного гена пациентов дебют заболевания приходится на более ранний возраст, у них чаще встречаются каплевидный псориаз, клинические проявления обширны, ухудшения связаны с инфекциями глотки [3].

В роли триггеров, запускающих патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, выступают различные внешние факторы. Вместе с тем природа антигена, активирующего Т-лимфоциты при псориазе, по-прежнему неясна.

Зачастую триггерами внешней среды, активирующими патологический процесс, являются инфекционные заболевания. Так, установлена четкая связь между инфекцией верхних дыхательных путей,

вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, и каплевидным псориазом. Впервые взаимосвязь псориаза и стрептококковой инфекции была установлена Винфилдом [2] на примере острого экзантемного псориаза, которому предшествовала острая стрептококковая инфекция глотки [4]. Очень часто такая связь прослеживается в анамнезе у детей и молодых людей. Некоторые исследователи высказывают предположения о роли стрептококков в инициации вульгарного псориаза, основанные на сообщениях о повышенных титрах антистрептолизина-О и/или положительных результатах посева из ротоглотки на стрептококки группы А [5–7].

Способов проникновения стрептококков в эпителиальные клетки несколько. Один из них – связывание фибронектина с поверхностными молекулами стрептококков, что позволяет возбудителю проникать в клетки эпителия глотки и миндалин. В ткани миндалин стрептококки могут проявлять резистентность к антимикробным факторам иммунной защиты организма и антибиотикам с экстрацеллюлярным механизмом действия. Как следствие – длительная персистенция возбудителя в ткани миндалин и глотки. Это подтверждается результатами исследования хирургически удаленных тканей [2].

Дальнейшее развитие патологического процесса предпологают активацию Т-клеток суперантигенами стрептококков. Происходит индукция специфического кожного хомингового рецептора (от англ.



homing – возвращающийся домой) на Т-клетках, что и объясняет их возможную миграцию в кожу [4]. Данное предположение было также подтверждено S.L. Sigurdardottir и соавт.: при исследовании ткани миндалин больных псориазом выявлено повышенное содержание Т-клеток со специфическим кожным хоминговым рецептором (в отличие от здоровых лиц). Последствием у таких больных были идентифицированы одинаковые олигоклональные Т-клетки в ткани миндалин и псориатических бляшках [8].

Не менее важна и способность стрептококков к молекулярной мимикрии. Ее классический пример – ревматическая лихорадка. Идентифицированы гомологи между протеинами кератиноцитов и стрептококков – М-протеины и кератины (протеины цитоскелета кератиноцитов) [4]. Т-клетки пациентов с псориазом демонстрируют повышенный ответ не только к гомологичным пептидам стрептококковых М-протеинов [8–10], но и к кератину эпидермиса человека [5, 8, 10, 11]. При этом стрептококковые М-протеины обнаруживались в сосочках и эпидермисе пораженной кожи. С помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов с псориазом в псориатических высыпаниях идентифицирована специфичная стрептококковая ДНК [2]. Видимо, стрептококковые протеины проникают в кожу с помощью дендритных клеток.

Предположительно, обострения псориатического процесса инициируются перекрестной реакцией Т-клеток с эпитопами стрептококковых М-протеинов и кератина человека [4, 8]. Таким образом, иммунологический ответ по принципу перекрестной реакции против аутологических протеинов может сохраняться и после лечения стрептококковой инфекции.

Установлена взаимосвязь между заболеваниями ЛОР-органов и псориазом [10, 12]. Высказывается предположение о возможном риске возникновения псориаза у пациентов с хроническим риносинуситом

без назальных полипов. В оригинальном исследовании I.J. Keller и соавт. в течение пяти лет наблюдали за пациентами с хроническим риносинуситом без назальных полипов. Среди 13 242 пациентов встречаемость псориаза составила 1,41 случая на тысячу человек в год. Это говорит о повышенном риске развития псориаза у таких пациентов. В группе сравнения, включавшей 39 726 больных, отмечено 0,69 случая псориаза на тысячу человек в год. Авторы объясняют сопоставление двух различных на первый взгляд заболеваний тем, что хронический синусит без назальных полипов и псориаз считаются Th<sub>1</sub>-опосредованной патологией. Одним из возможных механизмов развития псориаза считают участие S100-протеинов, включающих псориазин и кальпротектин, которые играют определенную роль в формировании и поддержании антимикробной защиты. Выявлено снижение экспрессии этих протеинов в эпителии у пациентов с хроническим риносинуситом без назальных полипов, что способно приводить к снижению иммунной резистентности и барьерной функции. Последнее может инициировать развитие псориаза [13].

Важная роль S100-протеинов подтверждена также в работе С.А. Ильиной и соавт. Методом ПЦР в реальном режиме времени с использованием меченных флуоресцентными агентами олигонуклеотидных проб были проанализированы профили экспрессии генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазом коже и визуально непораженной коже тех же больных до и после PUVA-терапии. Экспериментально было показано значительное повышение экспрессии генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазом коже по сравнению с непораженной кожей тех же пациентов до лечения. После PUVA-терапии наблюдалось снижение экспрессии генов S100A8 и S100A9 практически у всех пациентов. Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что высокий уровень экспрессии генов S100A8 и S100A9 отражает состояние патологического процесса

при псориазе, а транскрипционная активность этих генов является индикатором эффективности лечения псориаза на молекулярном уровне [14].

В пользу теории о роли инфекционных агентов в патогенезе псориаза свидетельствует и ряд исследований влияния антибиотикотерапии на течение псориаза.

Так, была отмечена положительная динамика в виде регресса высыпаний при назначении рифампицина в комбинации с пенициллином или эритромицином [11]. Одно из последних исследований основывалось на предположении, что вульгарный псориаз является следствием хронической субклинической стрептококковой инфекции неясной локализации. В исследовании, продолжавшееся два года, были включены 30 пациентов, которые страдали заболеванием более пяти лет и у которых предшествовавшая терапия оказалась неэффективной. Титр антител против стрептолизина-О превышал 200 IU/мл, у 7 пациентов наблюдалась положительная реакция на С-реактивный белок, в культуре мазка из зева у 2 пациентов был обнаружен стрептококк группы А, у 6 – *Streptococcus viridans*. Первые 24 недели терапии бензатина бензилпенициллин (1,2 млн ЕД) вводили внутримышечно каждые две недели. В течение 25–48 недель бензатина бензилпенициллин (1,2 млн ЕД) вводили один раз в месяц. Значительное выздоровление отмечалось начиная с 12-й недели (среднее значение индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза) до начала – 32,7, через 12 недель – 19,1, через 24 – 8,7, через 36 – 3,5, через 48 недель – 1,5). В течение двухлетнего наблюдения пациенты сохраняли ремиссию. В 2010 г. эта же группа исследователей изучала эффект длительного приема азитромицина. Из 50 пациентов (со степенью псориаза от умеренной до тяжелой) 30 получали азитромицин в течение 24 курсов (первый курс – две недели, всего 48 недель): четыре дня пероральный прием 500 мг однократно, затем





десять дней перерыв. Остальные 20 пациентов получали таблетку витамина С. Значительное выздоровление по индексу PASI отмечалось начиная с 12-й недели у большинства пациентов, получавших азитромицин. В конце 48-й недели 18 пациентов (60%) имели превосходное выздоровление, 6 (20%) – хорошее, 4 (13%) пациента – умеренное. PASI 75 (снижение не менее чем на 75% от исходного уровня) составил 80%, то есть наблюдался у 24 пациентов. В контрольной группе существенных изменений отмечено не было [15, 16].

S.L. Sigurdardottir и соавт., проанализировав сообщения об эффективности тонзиллэктомии у пациентов с псориазом, пришли к следующему выводу. В ряде случаев данная операция позволяет добиться долговременной ремиссии, снизить выраженность кожных высыпаний и дозы лекарственных препаратов, по возможности отказаться от применения дорогостоящих лекарственных препаратов, что особенно актуально в связи с широким внедрением в практику биологиков, или медицинских продуктов биологического происхождения [8].

Кроме того, имеется предположение, что в патогенезе псориаза определенная роль принадлежит вирусу папилломы человека (HPV, *human papilloma virus*) [17–19].

Установлена связь псориаза с HPV-носительством. Имеются сообщения об обнаружении в эпидермальных чешуйках ДНК EV (*epidermodysplasia verruciformis* – эпидермодисплазия верруциформная) HPV различных типов, а также специфических антител в крови [20–22]. Предложена модель патогенеза псориаза, основанная только на *epidermodysplasia verruciformis* HPV-влиянии [23].

Известно, что HPV-носительство может протекать бессимптомно достаточно долго. Многие типы

HPV являются кожными комменсалами. По данным S.L. Sigurdardottir и соавт., в коже 23 (74%) здоровых пациентов без каких-либо внешних проявлений свыше шести месяцев постоянно обнаруживался вирус бета-HPV [24].

Комменсальное HPV-носительство было подтверждено после того, как HPV обнаружили в образцах кожи у 38 (71%) больных псориазом и только у 36 (58%) пациентов контрольной группы. Кроме того, было показано, что уровень HPV у больных псориазом достоверно ниже в стадии ремиссии по сравнению со стадией обострения. Увеличение HPV коррелирует с нарушениями микрофлоры кожи и обострением псориаза (в частности, увеличивается количество *S. aureus*) [25, 26].

Что касается первичности или вторичности повышенного HPV-носительства, считается, что HPV-носительство имеет первичный характер по отношению к инициации псориаза. Данное предположение основывается на том, что частота обнаружения EV-HPV в псориатических чешуйках у детей совпадает с частотой его обнаружения у взрослых [27].

Основываясь на представлениях об иницирующей роли бактериальных и вирусных агентов в патогенезе псориаза, мы провели исследование, целью которого стало определение наличия либо отсутствия в образцах кожи ряда микроорганизмов.

Материалом послужили образцы кожи, полученные методом пункционной биопсии (длина пробы 5 мм), взятые с участков кожи, пораженных псориатическими высыпаниями, а также чешуйки кожи, полученные методом соскоба. Все участники исследования страдали распространенным вульгарным псориазом (прогрессирующая стадия). На момент взятия

биопсий пациенты не получали наружной терапии как минимум сутки. Длительность заболевания составляла от нескольких месяцев до нескольких лет. В анамнезе пациенты использовали различные методы терапии (наружное лечение, иммунодепрессанты, физиолечение). Всего нами было обследовано 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины). Возраст больных варьировал от 25 до 60 лет. Исследование одобрено Локальным комитетом по этике при Институте общей генетики РАН и соответствует принципам, изложенным в Декларации Хельсинкского соглашения.

Биоптаты и чешуйки кожи исследовали методом ПЦР на предмет качественного выявления HPV (типирование не проводили), *S. pyogenes*. Впервые для выявления ДНК возбудителя использовались биоптаты кожи, что позволяет исключить предположение о транзитной контаминации кожи бактериальными и вирусными агентами.

HPV обнаружили в четырех образцах (как биопсийный материал, так и чешуйки), причем все полученные образцы были взяты у мужчин. В одном образце, взятом у женщины, обнаружили *S. pyogenes* (в чешуйках и биоптате).

Таким образом, из полученных десяти образцов биопсийного материала и чешуек кожи пять оказались положительными (наличие микроорганизмов), причем преобладал вирус папилломы человека (в четырех образцах). Бактериальный агент *S. pyogenes* был обнаружен в одном образце.

Полученные результаты позволяют предположить, что бактериально-вирусные агенты играют ключевую роль в патогенезе псориатического процесса, и подтверждают необходимость дальнейшего детального изучения роли микробиоты кожи в данном аспекте. ●

### Литература

1. Кожные и венерические болезни. Справочник / под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 2007. 336 с.
2. Prinz J.C. The role of streptococci in psoriasis // *Hautarzt*. 2009. Vol. 60. № 2. P. 109–115.
3. Gudjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A.A. et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 118. № 2. P. 362–365.





4. *Prinz J.C.* Disease mimicry – a pathogenetic concept for T cell-mediated autoimmune disorders triggered by molecular mimicry? // *Autoimmun. Rev.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 10–15.
5. *Baker B.S., Garioch J.J., Hardman C. et al.* Induction of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression by group A streptococcal antigens in psoriasis // *Arch. Dermatol. Res.* 1997. Vol. 289. № 12. P. 671–676.
6. *Baker B.S.* Recent advances in psoriasis: the role of the immune system. London: Medicine at St. Mauris, 2000.
7. *Baker B.S.* Skin immune mechanisms in health and disease. Garner Press, 2006. 328 p.
8. *Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A.* The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 237–242.
9. *Park H.S., Francis K.P., Yu J., Cleary P.P.* Membranous cells in nasal-associated lymphoid tissue: a portal of entry for the respiratory mucosal pathogen group A streptococcus // *J. Immunol.* 2003. Vol. 171. № 5. P. 2532–2537.
10. *Talay S.R., Zock A., Rohde M. et al.* Co-operative binding of human fibronectin to Sfb1 protein triggers streptococcal invasion into respiratory epithelial cells // *Cell. Microbiol.* 2000. Vol. 2. № 6. P. 521–535.
11. *Leung D.Y., Gately M., Trumble A. et al.* Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production // *J. Exp. Med.* 1995. Vol. 181. № 2. P. 747–753.
12. *Molinari G., Rohde M., Guzman C.A., Chhatwal G.S.* Two distinct pathways for the invasion of *Streptococcus pyogenes* in non-phagocytic cells // *Cell. Microbiol.* 2000. Vol. 2. № 2. P. 145–154.
13. *Keller J.J., Wu C.S., Lin H.C.* Increased risk of psoriasis following chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a population-based matched-cohort study // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 289–294.
14. *Ильина С.А., Золотаренко А.Д., Пирузян А.Л. и др.* Экспрессия генов S100A8 и S100A9 в пораженной псориазическим процессом коже // *Технологии живых систем.* 2010. Т. 7. № 8. С. 38–44.
15. *Saxena V.N., Dogra J.* Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis // *Eur. J. Dermatol.* 2005. Vol. 15. № 5. P. 359–362.
16. *Saxena V.N., Dogra J.* Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial // *Eur. J. Dermatol.* 2010. Vol. 20. № 3. P. 329–333.
17. *Hebner C.M., Laimins L.A.* Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 83–97.
18. *Stanley M.* Immune responses to human papillomavirus // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. Suppl. 1. P. S16–22.
19. *Stanley M.A.* Immune responses to human papilloma viruses // *Indian J. Med. Res.* 2009. Vol. 130. № 3. P. 266–276.
20. *Favre M., Orth G., Majewski S. et al.* Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 110. № 4. P. 311–317.
21. *Pfister H.* Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer // *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2003. № 31. P. 52–56.
22. *Weissenborn S.J., Höpfl R., Weber F. et al.* High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. № 1. P. 122–126.
23. *Majewski S., Jablonska S.* Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis // *Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 12. № 6. P. 721–728.
24. *Sigurdardottir S.L., Thorleifsdottir R.H., Valdimarsson H., Johnston A.* The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168. № 2. P. 237–242.
25. *Козлова Е.С., Быков А.С., Кладова А.Ю., Куевда Д.А.* Изучение некоторых вирусно-бактериальных ассоциаций при псориазе // *Альманах клинической медицины.* 2007. № 15. С. 191–194.
26. *Фомина Е.С.* Ассоциация вирусов папилломы человека и стафилококков в формировании нарушений микрофлоры кожи при псориазе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 99 с.
27. *Mahe E., Bodemer C., Descamps V. et al.* High frequency of detection of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in children with psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2003. Vol. 149. № 4. P. 819–825.

### A Role of Infectious Agents in Pathogenesis of Psoriasis

A.A. Lavrov, V.A. Korsunskaya

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology

Contact person: Andrey Anatolyevich Lavrov, andrewchern@mail.ru

*Etiology of psoriasis still remains unclear. In the meantime, genetic predisposition to psoriasis is considered as a proved fact. It is not infrequent that infectious diseases may trigger pathologic process in patients with genetic predisposition to psoriasis. Here we provide results of studies that confirm existence of a clear link between psoriasis and infectious diseases of the upper respiratory tract as well as a risk for development of psoriasis in patients with chronic rhinosinusitis.*

**Key words:** psoriasis, bacterial and viral agents, human papilloma virus



# Современные подходы к терапии алопеций

В.Р. Хайрутдинов, О.В. Антонова, Н.Е. Шестопалов, И.Э. Белоусова, А.В. Стаценко

Адрес для переписки: Владислав Ринаатович Хайрутдинов, haric03@list.ru

*В статье представлены фазы жизненного цикла волосяного фолликула, классификация рубцовых и нерубцовых алопеций и современные методы их лечения. Обобщены данные рандомизированных контролируемых исследований о терапевтической эффективности системных и топических препаратов.*

**Ключевые слова:** волосяной фолликул, алопеция, диагностический алгоритм, эффективность системных и топических препаратов

**А**лопеция (др.-гр. αλωπεκία, лат. alopecia – облысение, плешивость) – патологическое очаговое или диффузное выпадение волос, приводящее к поредению или полному их исчезновению в определенных областях головы или туловища.

Волосы покрывают почти все тело человека, исключая веки, ладони, подошвы, губы, соски и гениталии. Они играют важную роль в проявлении половых различий, выполняют эстетическую, косметическую и рецепторную (тактильный, чихательный и мигательный рефлексы) функции, защищают кожу головы от ультрафиолетового излучения, высоких и низких температур, являются источником стволовых клеток для регенерации эпидермиса.

Общее количество волос на голове составляет около 100 тыс. У блондинов наблюдается максимальная плотность волос, однако светлые

волосы тонкие, их диаметр всего 0,05 мм, у шатенов – 0,06–0,08 мм, у рыжих – почти 0,1 мм. Скорость роста волос – 0,3–0,5 мм в сутки. Средняя плотность волос теменной области – 250–350/см<sup>2</sup>, затылочной и височной – 150–250/см<sup>2</sup>. В норме в сутки выпадает и обновляется 50–150 волос.

В жизненном цикле волоса различают несколько фаз:

- ✓ анаген – период роста волоса, который длится от двух до восьми лет, характеризуется высокой митотической активностью клеток дермального сосочка;
- ✓ катаген – переходный период продолжительностью две-три недели, клетки фолликула перестают делиться, начинается атрофия волосяного сосочка;
- ✓ телоген – старый волос выпадает в течение одного-двух месяцев, наступает период покоя – три-четыре месяца, после чего волося-

ной фолликул (ВФ) вновь переходит в фазу анагена.

У здоровых женщин 90% волос (у мужчин 85%) находятся в фазе анагена, 1–2% – катагена и около 8–10% (у мужчин 13–15%) – телогена. В последние годы стали выделять такие фазы, как экзоген (телоптоз) – часть фазы телогена, которая длится несколько дней, в это время происходит непосредственное выпадение старого волосяного стержня; кеноген – период физиологического/патологического отдыха ВФ продолжительностью до девяти – двенадцати месяцев (наблюдается в препубертатном периоде и у больных андрогенетической алопецией). Продолжительность каждой фазы жизненного цикла ВФ и их смена контролируются экспрессией генов в стволовых клетках, обусловлены микроокружением клеток и влиянием на них системных факторов (вегетативной нервной системы, глюкокортикостероидов (ГКС) и др.). Выявлены различные агонисты и антагонисты пролиферации клеток ВФ, экспрессия которых меняется в разные фазы цикла [1–3]. Различают рубцовые и нерубцовые алопеции. В первом случае в процессе выпадения волос формируется рубец или рубцовая атрофия, во втором – рубцовые изменения отсутствуют. В практике можно использовать диагностический алгоритм, представленный на рис. 1.

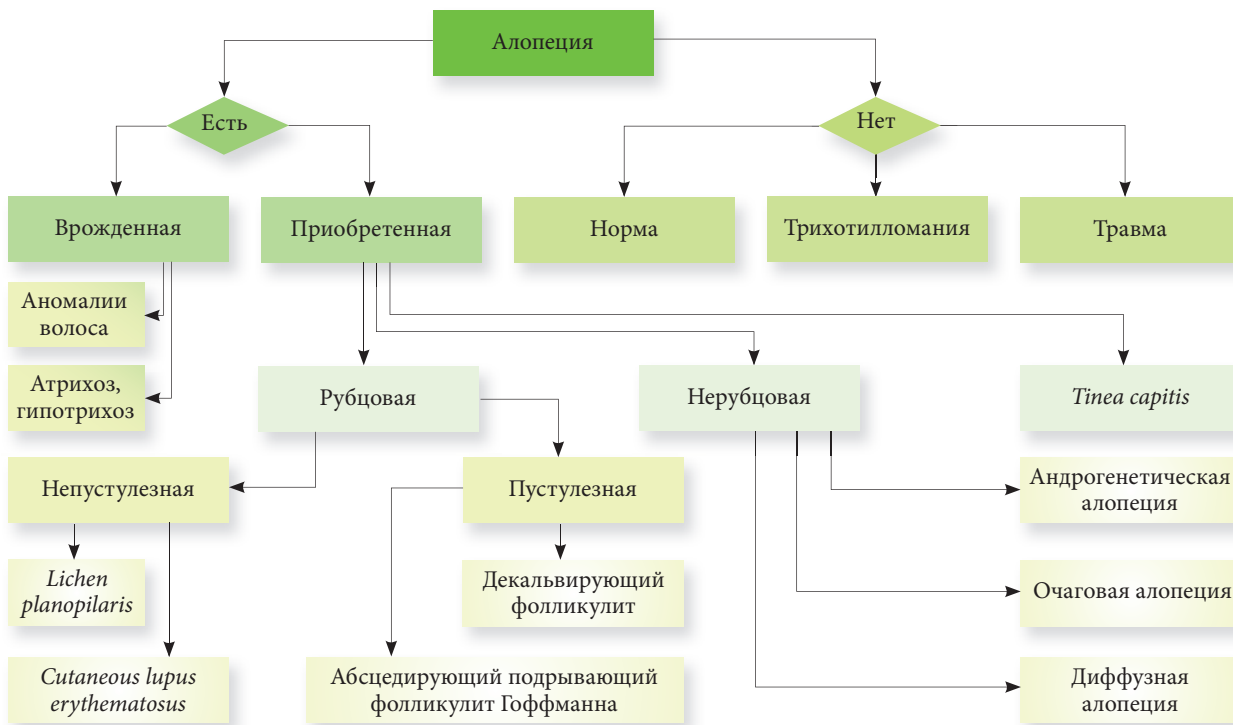


Рис. 1. Диагностический алгоритм при алопеции

### Рубцовые алопеции

Наиболее часто стойкая утрата волос с образованием рубца или рубцовой атрофии обусловлена такими дерматозами, как дискоидная красная волчанка, *Lichen planopilaris* (фолликулярный вариант красного плоского лишая), абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна.

**Дискоидная красная волчанка** – хроническое диффузное заболевание соединительной ткани аутоиммунного генеза (рис. 2). Диагностические критерии дискоидной красной волчанки:

- наличие триады: эритема, гиперкератоз, атрофия. Часто в области поражения отмечаются телеангиэктазии, гипер- и гипопигментные пятна;
- зона алопеции формируется в центре высыпаний;
- в очагах алопеции присутствуют участки кожи с сохранившимися волосами;
- часто встречается поражение кожи в области лица и ушных раковин;
- патоморфологические изменения: гиперкератоз, атрофия эпидермиса, вакуольная дистро-

фия базальных кератиноцитов, утолщение базальной мембраны, коллоидные тельца, перифолликулярные и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

В терапии дискоидной красной волчанки применяют [4, 5]:

- ✓ гидроксихлорохин – не более 6–6,5 мг/кг/сут;
- ✓ хлорохин – 3,5–4,0 мг/кг/сут;
- ✓ квинакрин – 100 мг/сут в течение трех – шести месяцев.

Терапевтическая эффективность составляет 70–80%, ответ на лечение наблюдается через шесть – восемь недель, при неэффективности производят смену препарата. Важно отметить, что эффективность гидроксихлорохина у курящих в 2–2,5 раза ниже, чем у некурящих. Для наружной терапии используют топические ГКС сильной потенции – один-два раза в сутки, курс – четыре – шесть месяцев. Обязательно применение фотопротекторов (SPF (sun protection factor) – солнцезащитный фактор) > 50).

К дополнительным лекарственным средствам относятся:

- ✓ топические ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекро-

лимус) – применяются два раза в сутки в течение трех – шести месяцев;

- ✓ крем 0,5% R-сальбутамола – два раза в сутки в течение трех – шести месяцев;
- ✓ системные ретиноиды (ацитретин) – 0,2–1,0 мг/кг/сут в течение четырех – шести месяцев;
- ✓ дапсон – 50–150 мг/сут в течение трех-четырёх месяцев.

*Lichen planopilaris* – синдром Грахама – Литтла – Пикарди – Лассюэра – редкая клиническая форма красного плоского лишая (рис. 3). Диагностические критерии *Lichen planopilaris*:

- зона алопеции формируется по периферии высыпаний;
- наблюдается перифолликулярная эритема и шелушение;
- очаги множественные, встречаются участки, лишенные ВФ;
- в очагах алопеции имеются пучки волос (по четыре – шесть) из одного устья;
- часто отмечается дистрофия волосяных стержней;
- могут встречаться типичные и фолликулярные папулы на коже туловища и конечностей;



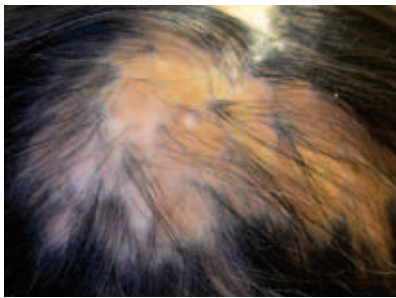


Рис. 2. Дискоидная красная волчанка



Рис. 3. Lichen planopilaris

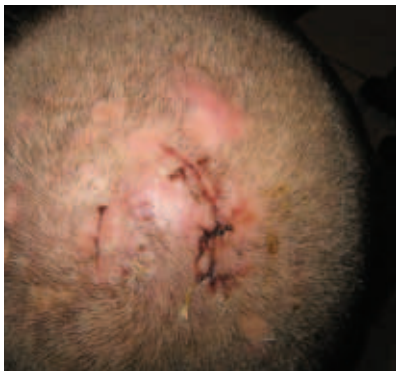


Рис. 4. Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана



Рис. 5. Гнездная алопеция

патоморфологические изменения: атрофия эпидермиса, расширение устьев ВФ, «роговые пробки», плотный диффузный лимфоцитарный инфильтрат, разрушающий базальный слой эпидермиса и ВФ.

Препаратами выбора для лечения патологии являются производные 4-аминоинолина (хлорохин, гидроксихлорохин) в комбинации с топическими ГКС очень сильной потенции (режим применения – два раза в сутки в течение одного месяца, один раз в сутки в течение месяца, один раз в два дня в течение четырех месяцев) [6]. Возможны внутривенные микроинъекции ГКС.

При торпидном течении заболевания применяют лекарственные препараты второй линии [6]:

- ✓ циклоспорин – 1,0–5,0 мг/кг/сут;
- ✓ системные ГКС – 0,5–1 мг/кг/сут;
- ✓ доксициклин – 100 мг/сут;
- ✓ дапсон – 50–150 мг/сут;
- ✓ системные ретиноиды (ацитретин) – 0,5–0,7 мг/кг/сут.

*Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана* в настоящее время считаются разновидностью инверсных акне (рис. 4). Заболевание характеризуется появлением на коже волосистой части головы глубоких воспалительных узлов, сообщающихся между собой фистулоподобными ходами, с последующим образованием грубых рубцов [7]. В терапии данного дерматоза эффективна комбинация антибиотиков (доксициклин в дозе 100–200 мг/сут или клиндамицин в дозе 1200 мг/сут в течение шести – восьми месяцев) и системных ретиноидов (изотретиноин в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение шести – восьми месяцев).

### Нерубцовые алопеции

На долю нерубцовых алопеций приходится до 95% всех заболеваний волос. Данная группа представлена гнездной, диффузной и андрогенетической алопецией.

*Гнездная алопеция* – иммуноопосредованное воспалительное заболевание, приводящее к выпадению волос в результате повреждения

клеток ВФ. Различают очаговую, многоочаговую, субтотальную, тотальную и универсальную формы заболевания (рис. 5). Две последние характеризуются высокой рефрактерностью к проводимой терапии. Выделяют следующие прогностические факторы неблагоприятного течения заболевания:

- выпадение волос за пределами волосистой части головы, офтальм;
- длительность заболевания более одного года;
- отягощенный семейный анамнез;
- наличие атопии (атопический дерматит, бронхиальная астма, поллиноз);
- сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреозидит наблюдается у 20% пациентов);
- дистрофические изменения ногтевых пластин.

Высокий уровень спонтанных ремиссий гнездовой алопеции затрудняет объективную оценку эффективности лечения.

Для лечения применяют [8, 9]:

1) ГКС:

✓ топические (сильной и очень сильной потенции) – возможно использование окклюзии, длительность применения от четырех недель до шести месяцев; терапевтическая эффективность составляет 30–89%;

✓ интрадермальные микроинъекции – неэффективны при быстрой прогрессии и значительном поражении, возможно развитие атрофии кожи;

✓ системные – в дозе 30–40 мг/сут или 200 мг/нед, эффективность при распространенных формах – 60%, при офтальм, тотальной/универсальной алопеции – 10%;

2) контактную иммунотерапию (DNCS, SADBE, DPSP) – эффективность составляет 30–60%;

3) ПУВА-терапию (воздействие псораленов в комбинации с длинноволновым ультрафиолетовым излучением А) – эффективность около 60%, однако наблюдаются частые рецидивы;

4) топический миноксидил – эффективность до 60%, малоэффективен при тотальной/универсальной алопеции;





- 5) топический дитранол – эффективен у 18% пациентов;
- 6) сульфасалазин – эффективен в 50% случаев, однако часты рецидивы;
- 7) метотрексат – в дозе 15–25 мг/нед плюс преднизолон в дозе 10–15 мг/сут – у 64% пациентов отмечается полное восстановление волос при тотальной/универсальной алопеции, частые рецидивы при отмене;
- 8) изопринозин – в дозе 50 мг/кг/сут в течение 12 недель, эффективность 28–50%;
- 9) монохромный эксимерный лазер 308 нм, УФБ 311 нм.

**Диффузная алопеция** (рис. 6) характеризуется распространенным по всей голове выпадением волос, связанным с воздействием как эндогенных факторов (беременность и роды; тяжелые инфекционные заболевания; лихорадочное состояние; стресс, переутомление, депрессии; злокачественные новообразования; анемия; эндокринопатии (часто заболевания щитовидной железы)), так и экзогенных (оперативное вмешательство; дефицит белка, витаминов, микро- и макроэлементов; некоторые лекарственные препараты (химиотерапия, ретиноиды, тербинафин, пероральные контрацептивы и др.); радиоактивное излучение, интоксикации). Лечение направлено на устранение причин, вызвавших алопецию. Системная терапия заболевания включает:

- ✓ общеукрепляющие препараты (витамины, макро- и микроэлементы);
- ✓ сосудистые средства;
- ✓ адаптогены;
- ✓ седативные препараты;
- ✓ антидепрессанты.

Для местного лечения используют топический миноксидил, топические пептиды меди (трикомин, фоллиген), физиотерапевтические методы (низкоинтенсивное лазерное излучение – НИЛИ).

**Андрогенетическая алопеция** – диффузное поредение волос под воздействием андрогенов у генетически предрасположенных пациентов (рис. 7). Это наиболее распространенный тип алопеции. Механизм развития заболевания обусловлен образованием в коже дигидротестостерона, который стимулирует выпадение андрогензависимых волос в лобно-теменных областях и рост андрогеннезависимых волос. Для андрогенетической алопеции характерно изменение соотношения волос в фазах анагена и телогена < 4,6 : 1 (норма – 9 : 1) и появление большого количества миниатюризированных волос.

Для лечения применяют [10]:

- 1) топический миноксидил;
- 2) антиандрогены (только у женщин):
  - ✓ спиронолактон (системный и топический);
  - ✓ ципротерона ацетат;
  - ✓ флутамид;
- 3) ингибиторы 5-альфа-редуктазы (только у мужчин): финастерид, дутастерид (системные и топические);
- 4) топические эстрогены и простагландины;
- 5) трансплантацию волос;
- 6) физиотерапию (НИЛИ).

Высокая распространенность андрогенетической алопеции стала причиной поиска эффективных и безопасных методов терапии. Применение системных препара-



Рис. 6. Диффузная алопеция



Рис. 7. Андрогенетическая алопеция

тов, несмотря на определенную терапевтическую эффективность, ограничено в связи с многочисленными серьезными побочными эффектами. Так, использование ингибиторов 5-альфа-редуктазы часто сопровождается снижением либидо, развитием эректильной дисфункции и тяжелой депрессии. Применение антиандрогенов приводит к нарушению менструального цикла, гинекомастии и развитию других негативных эффектов: гипотензии, гиперкалиемии, учащенному мочеиспусканию, сухости кожи [11–13]. ●

## Литература

1. Geyfman M., Gordon W., Paus R., Andersen B. Identification of telogen markers underscores that telogen is far from a quiescent hair cycle phase // J. Invest. Dermatol. 2012. Vol. 132. № 3. Pt. 1. P. 721–724.
2. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. № 1. P. 449–494.
3. Plikus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D. et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration // Nature. 2008. Vol. 451. № 7176. P. 340–344.
4. Hügel R., Schwarz T., Gläser R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus // Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 157. № 5. P. 1081–1083.
5. Winkelmann R.R., Kim G.K., Del Rosso J.Q. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on oxford centre for evidence-based medicine criteria // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013. Vol. 6. № 1. P. 27–38.
6. Rácz E., Gho C., Moorman P.W. et al. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. № 12. P. 1461–1470.



7. Михеев Г.Н., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Холодцова Н.А. Инверсные акне: современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и терапии // Пластическая хирургия и косметология. 2010. № 3. С. 433–438.
8. Lee W.S., Lee H.J., Choi G.S. et al. Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification – the Asian Consensus Committee guideline // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol. 27. № 8. P. 1026–1034.
9. Messenger A.G., McKillop J., Farrant P. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012 // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 166. № 5. P. 916–926.
10. Alkhalifah A. Alopecia areata update // Dermatol. Clin. 2013. Vol. 31. № 1. P. 93–108.
11. Vexiau P., Chaspoux C., Boudou P. et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 146. № 6. P. 992–999.
12. Gupta A.K., Charrette A. The efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride // J. Dermatolog. Treat. 2014. Vol. 25. № 2. P. 156–161.
13. Levy L.L., Emer J.J. Female pattern alopecia: current perspectives // Int. J. Womens Health. 2013. Vol. 5. P. 541–556.

## Modern Approaches to Treatment of Alopecia

V.R. Khayrutdinov, O.V. Antonova, N.Ye. Shestopalov, I.E. Belousova, A.V. Statcenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

Contact person: Vladislav Rinatovich Khayrutdinov, haric03@list.ru

*The data regarding a life cycle of hair follicle, classification of scarring and nonscarring alopecia as well as modern therapeutic methods are presented. The data obtained during randomized controlled studies assessing therapeutic efficacy of systemic and topical drugs are summarized.*

**Key words:** hair follicle, alopecia, diagnostic algorithm, efficacy of systemic and topical drugs

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**





## Научно-образовательная конференция

# «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА»

18 апреля 2017 г.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России  
(г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 3)

*Уважаемые коллеги!*

Конференция представляет собой уникальную дискуссионную площадку для междисциплинарной интеграции эндокринологов и специалистов других областей; профессионального обсуждения и представления национальных клинических рекомендаций, разработки и оптимизации стандартов диагностики и лечения; внедрения инновационных высокотехнологичных методов диагностики и лечения эндокринных заболеваний в практическое здравоохранение.

Программа конференции будет интересна для специалистов в области:

- эндокринологии;
- терапии;
- геронтологии;
- травматологии;
- ортопедии;
- ревматологии;
- нефрологии;
- гинекологии;
- хирургии.

**Регистрация участников осуществляется в день проведения конференции по указанному адресу.**

Участие в конференции в качестве слушателя и посещение выставки – **БЕСПЛАТНОЕ.**

Традиционно работу конференции сопровождает выставка с участием производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинского оборудования, продукции профилактического и медицинского назначения, а также специализированных изданий.



# Кожный зуд: о чем следует задуматься

И.М. Корсунская<sup>1</sup>, Е.В. Дворянкова<sup>1</sup>, К.Т. Плиева<sup>1</sup>, О.О. Мельниченко<sup>1,2</sup>,  
С.В. Панюкова<sup>1,2</sup>

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

*В статье рассмотрены вопросы патогенеза кожного зуда, возможные психоэмоциональные проблемы и соматические триггеры зуда. Представлен современный подход к его лечению.*

**Ключевые слова:** кожный зуд, соматические триггеры, терапия

**К**ожа составляет около 15% от общей массы тела человека и является самым большим органом. Наиболее важная ее функция – защитная. Состояние кожного покрова оказывает существенное влияние на самооценку человека и формирование межличностных отношений.

Кожный зуд – неприятное субъективное ощущение, которое вызывает желание почесаться. Этот симптом в подавляющем большинстве случаев вызывает дискомфорт, психоэмоциональное напряжение и истощение. Кроме того, в результате расчесывания нарушается целостность кожного покрова.

Следует отметить, что, несмотря на высокую распространенность симптома, он недостаточно изучен в связи с трудностями его адекватной оценки и отсутствием моделей для исследования.

## **Соматические триггеры зуда**

Генерализованный зуд, возникающий без сопутствующих

проявлений на коже, может быть обусловлен разными причинами – от ксероза кожи до эндокринологических патологий или карциномы. Именно поэтому в клинической практике не следует пренебрегать оценкой этого важного прогностического симптома.

К относительно доброкачественным этиологическим факторам относятся лекарственные аллергические реакции, сухость кожи, чесотка и первичные дерматологические заболевания. Чаще всего кожный зуд наблюдается при сухой коже. У пациентов старшего возраста он отмечается в 10–50% случаев [1]. Генерализованный зуд встречается у 13% пациентов с хронической почечной недостаточностью и у 70–90% находящихся на гемодиализе [2]. Заболевания печени, сопровождающиеся холестазом (первичный билиарный цирроз печени, холестаза, вызванный приемом пероральных контрацептивов, внутрипеченочный холестаза при

беременности и др.), также часто становятся причиной кожного зуда [2].

Среди гематологических заболеваний, вызывающих зуд, можно назвать полицитемию, железодефицитные анемии, эндокринных – тиреотоксикоз и сахарный диабет [3].

Кожный зуд – частое клиническое проявление СПИДа и связанных с ним саркомы Капоши, оппортунистических инфекций. Так, зуд с высыпаниями на коже или без таковых наблюдается у 84% больных СПИДом, у 35,5% пациентов с саркомой Капоши, развившейся на фоне СПИДа. Ассоциированные со СПИДом оппортунистические инфекции сопровождаются зудом в 100% случаев [4].

Установлено, что кожный зуд может появиться при злокачественных заболеваниях. Например, при ходжкинской лимфоме зуд отмечается у 10–25% больных, характеризуется большой интенсивностью и ограниченной локализацией, чаще в нижней части ног. В некоторых случаях указанный симптом предшествует диагностике лимфомы и может служить показателем менее благоприятного прогноза заболевания, чем лихорадка или снижение массы тела [4]. Аденокарциномы и плоскоклеточный рак различ-





ных органов (желудка, поджелудочной железы, легких, толстой кишки, головного мозга, молочной железы, простаты) сопровождаются зудом на более обширных участках кожного покрова: на ногах, верхней части туловища и разгибательных поверхностях рук. При этом наблюдается прямая зависимость между наличием зуда и активностью/рецидивом онкологического заболевания [4].

Вторичный зуд кожи, как правило, связан с приемом лекарственных препаратов, таких как производные опиоидов (кокаин, морфин, буторфанол), фенотиазины, толбутамид, эритромицин, анаболические гормоны, эстрогены, прогестины, тестостерон, аспирин, хинидин и другие противомаларийные препараты, био-препараты (моноклональные антитела), витамин В. Кроме того, известно, что зуд может быть субклиническим проявлением гиперчувствительности к любому лекарственному средству [5].

Поскольку зуд наблюдается не только при дерматологических патологиях, целесообразно проводить тщательное обследование пациентов (рисунок) и лечить их с учетом выявленной патологии.

### Механизмы развития и купирования зуда

Гипотезы механизмов развития зуда были сформулированы на основании исследования патофизиологии боли, поскольку боль и зуд объединяют общие молекулярные и нейрофизиологические механизмы.

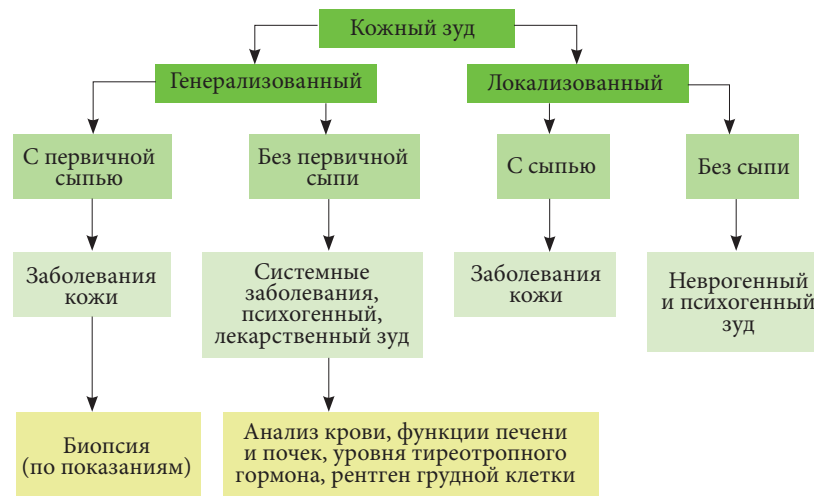


Рисунок. Алгоритм диагностики кожного зуда

Ощущение зуда и боли является результатом активации сети свободных нервных окончаний в дермально-эпидермальной зоне. Пусковой механизм – влияние внутренних или внешних термических, механических, химических раздражителей или электростимуляция. Раздражение кожного нерва может быть опосредовано несколькими биологическими агентами, включая гистамин, вазоактивные пептиды, энкефалины, субстанцию Р, простагландины.

Считается, что иные, неанатомические факторы, такие как психоэмоциональный стресс, индивидуальное субъективное восприятие, наличие и интенсивность других ощущений и/или отвлекающих факторов, оказывают существенное влияние на степень чувствительности зуда на различных участках кожи.

Нервный импульс, который вызывает появление ощущения зуда, возникшего под воздействием какого-либо из перечисленных факторов, передается по той же нейронной связи, что и болевые импульсы: от периферических нервных окончаний в дорсальные рога спинного мозга, через переднюю комиссуру, по спиноталамическому тракту к контралатеральному ламинарному ядру таламуса. Предполагают, что таламокортикальный тракт третичных нейронов выступает в качестве «реле» для передачи импульса посредством интеграции ретикулярной активирующей системы таламуса в нескольких областях головного мозга. В ответ возникает желание расчесывать кожу, которое формируется в кортикоталамическом центре и реализуется в виде спинномозгового рефлекса. После почесывания кожный зуд вновь возникает спустя 15–25 минут. Однако в ряде случаев, особенно у пациентов с хроническими дерматозами, ощущение зуда после расчесывания не прекращается, что приводит к экскориации. Несмотря на то что в настоящее время известно много этиологических и патогенетических факторов, способствующих воз-

Генерализованный зуд, возникающий без сопутствующих проявлений на коже, может быть обусловлен разными причинами — от ксероза кожи до эндокринологических патологий или карциномы. Именно поэтому в клинической практике не следует пренебрегать оценкой этого важного прогностического симптома



При кожном зуде показаны седативные препараты (особенно при интенсивном хроническом зуде), эмоленты (для уменьшения сухости кожи, являющейся как причиной, так и следствием зуда), топические отвлекающие средства (холодные примочки, ментол-содержащие средства и пр.), антигистаминные препараты, которые в подавляющем большинстве случаев являются препаратами первой линии

никновению зуда, их изучение продолжается и открываются все новые механизмы. Механизм, посредством которого зуд купируется при расчесывании, достоверно не установлен. Возможно, во время расчесывания формируются сенсорные импульсы, прерывающие нервную дугу, ответственную за возникновение ощущения. Кроме расчесывания уменьшить зуд помогают вибрации, уколы в зудящую область, воздействие тепла, холода, ультрафиолетового излучения [3].

### Лечение

Терапевтические методы должны быть направлены прежде всего на устранение патогенетических факторов. Пациентам показаны седативные препараты (особенно при интенсивном хроническом зуде), эмоленты (для уменьшения сухости кожи, являющейся как причиной, так и следствием зуда), топические отвлекающие средства (холодные примочки, ментол-содержащие средства и проч.), антигистаминные препараты, которые в подавляющем большинстве случаев

являются препаратами первой линии.

Существуют два поколения антигистаминных препаратов: седативные (Супрастин, Тавегил, Диазолин, Димедрол, Фенкарол, Фенистил) и неседативные/слабо седативные (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, эбастин, рупатадин).

Важно отметить, что, несмотря на необходимость приема седативных препаратов, антигистаминные препараты первого поколения (обладающие помимо антигистаминного седативным эффектом) лучше не использовать. Во-первых, сон при их применении нефизиологичный (препараты угнетают фазу быстрого сна). Во-вторых, множественные побочные эффекты, характерные для этой группы лекарственных средств, ограничивают возможность их применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Поэтому в качестве седативных препаратов лучше использовать транквилизаторы, а при выборе антигистаминных препаратов предпочтение следует отдавать блокаторам второго поколения. ●

### Литература

1. Duncan W.C., Fenske N.A. Cutaneous signs of internal disease in the elderly // *Geriatrics*. 1990. Vol. 45. № 8. P. 24–30.
2. Masmoudi A., Hajjaji Darouiche M., Ben Salah H. et al. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis. A study of 458 patients // *J. Dermatol. Case Rep.* 2014. Vol. 8. № 4. P. 86–94.
3. Abel E.A., Farber E.M. Malignant cutaneous tumors // *Scientific American Medicine* / eds. E. Rubenstein, D.D. Federman. Section XII. New York: Scientific American, Inc., 1992. P. 1–20.
4. Dangel R.B. Pruritus and cancer // *Oncol. Nurs. Forum*. 1986. Vol. 13. № 1. P. 17–21.
5. Bernhard J.D. Clinical aspects of pruritus // *Dermatology in General Medicine* / eds. T.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolff et al. 3<sup>rd</sup> ed. Chapter 7. New York: McGraw-Hill, 1987. P. 78–90.

### Skin Itching: What Should We Think About

I.M. Korsunskaya<sup>1</sup>, Ye.V. Dvoryankova<sup>1</sup>, K.T. Pliyeva<sup>1</sup>, O.O. Melnichenko<sup>1,2</sup>, S.V. Panyukova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology

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

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

Here we discuss aspects of pathogenesis underlying skin itching as well as potential psycho-emotional problems and somatic triggers of itching. Presented is a modern approach to its treatment.

**Key words:** skin itching, somatic triggers, therapy



Под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 25–26 МАЯ 2017

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, порядок финансирования лабораторной службы на современном этапе)
- Решение проблем по взаимодействию лабораторий различного уровня
- Материально-техническое обеспечение деятельности лабораторной службы (состояние и возможности парка аналитического и преаналитического оборудования, обеспечение заявочных компаний, контроль за рациональным использованием реактивов и расходных материалов)
- Обсуждение изменений в номенклатуре лабораторных исследований
- Опыт применения централизованного лабораторного сервиса (ЦЛС) единой медицинской информационной автоматизированной системы (ЕМИАС) (перспективы и проблемы внедрения и тиражирования)
- Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК
- Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189
- Обеспечение деятельности лабораторий по диагностике социально опасных инфекционных заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Создание единого информационного пространства лабораторной службы города Москвы
- Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний
- Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями

### Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»,  
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
Тел.: +7 (495) 722-64-20  
mail@interforum.pro

### Место проведения:

г. Москва, Здание Правительства Москвы,  
Новый Арбат, д. 36

[www.lab-med.pro](http://www.lab-med.pro)



## Юнидокс Солютаб® и Вильпрафен®: актуальные возможности ведения пациентов с урогенитальными инфекциями в дерматовенерологической практике

В Москве 17 октября 2016 г. в рамках VI межрегионального форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» состоялся симпозиум «Урогенитальные инфекции в практике дерматовенеролога», организованный при поддержке компании Astellas. На симпозиуме были представлены современные методы диагностики и лечения хламидийной, микоплазменной и смешанных инфекций, а также наиболее оптимальные подходы к выбору антибактериального препарата в условиях роста антибиотикорезистентности патогенов.



Профессор, д.м.н.  
М.А. Гомберг

**Х**ламидийная и микоплазменная инфекции занимают особое место в этиологической структуре хронических воспалительных заболеваний органов мочеполового тракта. Главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии», президент гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, «ЮСТИ.РУ», д.м.н., профессор Михаил Александрович ГОМБЕРГ сфокусировал свое выступление на основных положениях обновленных европейских руководств Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International

### Новые европейские руководства по хламидийной и микоплазменной инфекциям

Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI), касающихся алгоритмов диагностики и лечения хламидийной и микоплазменной инфекций.

В последнем Европейском руководстве (European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections – 2015) отмечено, что хламидийная инфекция относится к самым распространенным инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). Число диагностированных случаев хламидийной инфекции в 26 странах Европейского союза и Европейской экономической зоны в 2012 г. составило 184 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации реальная распространенность хламидийной инфекции на данный момент не известна, официально в 2012 г. заболеваемость составляла 61,3 случая на 100 тыс. населения, в 2015 г. – 41,3 случая.

Вероятность заражения *S. trachomatis* очень высока – при однократном сексуальном контакте риск передачи инфекции составляет порядка 10%, при контакте между партнерами в течение шести меся-

цев – 50%<sup>1</sup>. В связи с этим, по мнению докладчика, очень важно также выявлять и лечить инфицированных половых партнеров.

Воспаление при хламидийной инфекции зачастую протекает мало- или бессимптомно. У мужчин могут иметь место уретрит, дизурия, выделения из уретры, боль в области мошонки. У женщин среди проявлений заболевания выделяют слизисто-гнойный цервицит с наличием или отсутствием контактной кровоточивости, легкую ранимость слизистой в области цервикса, отечность шейки матки, эндоцервикальные эрозии, уретрит, дизурию, выделения из влагалища, посткоитальную и интерменструальную кровоточивость, недифференцируемые боли внизу живота.

Отсутствие своевременной диагностики и соответственно терапии у мужчин может привести к развитию таких осложнений, как эпидидимит, эпидидимоорхит и приобретенный половым путем реактивный артрит (SARA < 1%), у женщин – к воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), хронической тазовой боли, трубному

<sup>1</sup> Althaus C.L., Heijne J.C., Low N. Towards more robust estimates of the transmissibility of *Chlamydia trachomatis* // Sex. Transm. Dis. 2012. Vol. 39. № 5. P. 402–404.





## Сателлитный симпозиум компании Astellas

бесплодию, внематочной беременности, реактивному артрит, синдрому Фитц – Хью – Куртиса (ВЗМОГ и перигепатит).

Не подлежит сомнению возможность вертикальной передачи хламидийной инфекции, поэтому урогенитальный хламидиоз у беременных рассматривается как фактор риска развития хламидийной инфекции у новорожденных. Так, *C. trachomatis* обнаруживают у 50% новорожденных, которые были инфицированы при прохождении через зараженные родовые пути. Возможна передача инфекции и при родах путем кесарева сечения. Поэтому не рекомендуется откладывать лечение пациентки до окончания беременности, к тому же это может быть чревато неблагоприятными исходами в виде преждевременных родов, вскрытия околоплодных оболочек, рождения ребенка с низкой массой тела.

Не следует исключать риск развития ректальной и фарингеальной инфекций. Аноректальная хламидийная инфекция у женщин встречается с той же частотой, что и у мужчин, имеющих анальный секс с мужчинами, – в среднем 8,4% случаев. При ректальной инфекции возможны выделения и дискомфорт с развитием проктоколита, хотя, как правило, и ректальная, и фарингеальная инфекции протекают бессимптомно.

Риск развития венерической лимфогранулемы (LGV) связан с определенными серотипами хламидий (L1, L2 или L3 *C. trachomatis*). По словам профессора М.А. Гомберга, до недавнего времени в России заболевание не встречалось, в Европе отмечались лишь единичные случаи. Сегодня в ряде европейских стран наблюдается вспышка заболеваемости LGV, как правило среди гомосексуалистов. Однако инфекция может выйти за пределы указанной группы, и нужно быть готовыми противостоять ей. Хламидийная инфекция широко распространена среди лиц сексу-

ально активного возраста, поэтому лица моложе 25 лет с рискованным сексуальным поведением (имеющие новый сексуальный контакт в течение последнего года или более одного партнера) подлежат обследованию на наличие *C. trachomatis*.

Во многих европейских странах в основе контроля инфекции лежит скрининг сексуально активной молодежи на наличие *C. trachomatis*, поэтому и показатели инфицированных там в два раза выше.

Диагноз «хламидийная инфекция» ставится на основании наличия клинических симптомов и выявления *C. trachomatis* при проведении лабораторных исследований. Согласно последним европейским рекомендациям, для идентификации *C. trachomatis* следует применять только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), поскольку их превосходство перед другими методами доказано многими исследованиями. Диагностическая значимость других методов – выделения возбудителя в культуре клеток, иммуноферментного анализа, метода прямой иммунофлюоресценции – существенно ниже.

С помощью МАНК *C. trachomatis* можно обнаружить уже через один – три дня после инфицирования. Это чрезвычайно важно, поскольку своевременно поставленный диагноз и раннее лечение позволяют предотвратить развитие осложнений. Кроме того, забор материала для МАНК происходит легко и безболезненно: у мужчин – это первая порция свежесвыпущенной мочи (до 20 мл > 1 ч после последнего мочеиспускания), у женщин – мазок из влагалища. Вульвовагинальный мазок может взять не только медицинский работник, но и сама пациентка и принести его для исследования. Установлено, что чувствительность диагностики сохраняется и в отношении высушенных вульвовагинальных мазков.

В Европейском руководстве 2015 г. по ведению пациентов с инфекцией,

вызванной *C. trachomatis*, нет существенных отличий от Европейского руководства 2010 г. Основными препаратами в лечении небеременных пациенток являются тетрациклины (доксциклин), далее следуют макролиды (джозамицин, азитромицин) и фторхинолоны (эритромицин, левофлоксацин, офлоксацин). Отличием можно считать уменьшение дозы джозамицина с 750 до 500 мг три раза в сутки.

Рекомендуемые схемы назначения препаратов для лечения неосложненной хламидийной инфекции:

- ✓ доксициклин по 100 мг два раза в сутки в течение семи дней (противопоказан во время беременности);
- ✓ джозамицин по 500 мг три раза в сутки в течение семи дней;
- ✓ азитромицин 1 г однократно;
- ✓ эритромицин по 500 мг два раза в сутки в течение семи дней;
- ✓ левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки (противопоказан во время беременности);
- ✓ офлоксацин 200 мг два раза в сутки в течение семи дней (противопоказан во время беременности).

В настоящее время доказана более выраженная эффективность доксициклина по сравнению с азитромицином. Метаанализ по оценке эффективности азитромицина в дозе 1 г и доксициклина в дозе 100 мг два раза в сутки в течение семи дней показал достоверное преимущество второго<sup>2</sup>. Из соображений безопасности лечения доксициклин следует применять в форме моногидрата (Юнидокс Солютаб®), поскольку доксициклина моногидрат переносится значительно лучше доксициклина гидрохлорида.

Еще одна актуальная проблема – ведение пациентов с микст-инфекцией (*C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*). Исследования показали недостаточную эффективность лечения хламидийной инфекции азитромицином в дозе 1 г однократно. Поэтому при коинфекции *C. trachomatis* и *M. genitalium* назна-

дерматовенерология

<sup>2</sup> Kong F.Y., Tabrizi S.N., Law M. et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59. № 2. P. 193–205.



чают пятидневный курс терапии азитромицином.

В 2016 г. вышло в свет Европейское руководство по диагностике и лечению уrogenитальной микоплазменной инфекции (European guideline on *M. genitalium* infection – 2016). Инфекция, вызванная *M. genitalium*, передается половым путем. Возможна генито-аноректальная передача, при орально-генитальном контакте риск инфицирования существенно ниже. Установлено также, что концентрация *M. genitalium* ниже концентрации *C. trachomatis*, поэтому инфекция считается менее контагиозной, однако это не означает, что она менее агрессивная.

У мужчин проявления инфекции, вызванной *M. genitalium*, отмечаются в 70% случаев. Они аналогичны проявлениям инфекции, вызванной *C. trachomatis*, – уретрит (острый, персистирующий, рецидивирующий), дизурия, выделения из уретры, баланопостит. Заболевание приводит к развитию таких осложнений, как реактивный артрит, эпидидимит. Клиническая картина у женщин при цервикальной и уретральной инфекциях включает выделения из влагалища (< 50%), дизурию (30%), интерменструальные кровотечения (редко). Ректальные и фарингеальные инфекции, как правило, протекают бессимптомно. При болях в нижней части живота можно предположить наличие ВЗОМТ (< 20%). Однако в 40–75% случаев симптомы инфекции у женщин отсутствуют. Среди осложнений инфекции – реактивный артрит, ВЗОМТ (эндометрит, сальпингит), внематочная беременность. Метаанализ крупных англоязычных исследований по оценке роли *M. genitalium* в поражении женской репродуктивной системы показал ассоциацию инфекции с риском развития цервицита, ВЗОМТ, бесплодия, преждевременных родов, самопроизвольных аборт<sup>3</sup>.

Основным методом лабораторной диагностики *M. genitalium* являются МАНК. Забор материала у пациентов для исследования происходит аналогично забору материала для обнаружения *C. trachomatis*. Показанием к проведению лечения является идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов исследования у пациента либо наличие инфекции у его полового партнера.

Проблема терапии таких больных заключается в быстром развитии резистентности *M. genitalium* к существующим антибактериальным препаратам (тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам). Установлена низкая эффективность доксициклина (микробиологическое излечение достигается в 30–40% случаев) и уменьшение эффективности азитромицина в дозе 1 г однократно. Так, с 2007 по 2011 г. количество случаев излечения снизилось с 85 до 40%.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению заболеваний, вызванных *M. genitalium* (European guideline on *M. genitalium* infections – 2016), при неосложненной инфекции в отсутствие устойчивости к макролидам могут назначаться:

- ✓ азитромицин – в первый день по 500 мг, второй – пятый дни – по 250 мг;
- ✓ джозамицин – по 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней.

При устойчивости к макролидам – моксифлоксацин по 400 мг один раз в сутки в течение семи дней (14 дней – при ВЗОМТ). При персистенции инфекции – доксициклин по 100 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

По мнению профессора М.А. Гомберга, среди макролидов предпочтительнее отдавать джозамицину. В России проведено открытое многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности джозамицина (препарата

Вильпрафен®) в лечении уrogenитальных инфекций, ассоциированных с *M. genitalium*. В исследование были включены мужчины, страдающие негонококковым уретритом (НГУ), и женщины, страдающие цервицитом<sup>4</sup>.

Джозамицин (Вильпрафен®) назначался в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней.

Микробиологическая эффективность лечения оценивалась по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и изотермической амплификации нуклеиновых кислот (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification – NASBA) в первый, третий и восьмой дни применения джозамицина. Терапия джозамицином позволила достичь хороших результатов: клиническое и микробиологическое излечение наблюдалось в 46 (95,8%) случаях, рецидивы инфекции – в трех. Исследование позволило рассмотреть возможность снижения дозы препарата с 750 до 500 мг, что и нашло отражение в Европейских рекомендациях 2016 г. Согласно последним европейским рекомендациям, работа с половыми партнерами при обнаружении *C. trachomatis* или *M. genitalium* предусматривает:

- 1) оповещение всех половых партнеров за последние шесть месяцев о наличии инфекции у их партнера и предложение обследоваться и пройти лечение теми же антибиотиками;
- 2) проведение обследования на наличие всех ИППП, а не только ассоциированных с *C. trachomatis* или *M. genitalium*;
- 3) при отказе от обследования – эпидемиологическое лечение теми же препаратами;
- 4) при обнаружении *C. trachomatis* или *M. genitalium* – воздержание от незащищенного полового контакта до окончания терапии обоими партнерами.

<sup>3</sup> Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2015. Vol. 61. № 3. P. 418–426.

<sup>4</sup> Гуцин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.



## Сателлитный симпозиум компании Astellas

### Алгоритм диагностики и лечения смешанных урогенитальных инфекций

**Н**а сегодняшний день наиболее репродуктивно значимыми ИППП считаются гонококковая, хламидийная, трихомонадная и микоплазменная инфекции. По словам главного научного сотрудника Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДиК), д.м.н., профессора Веры Ивановны КИСИНОЙ, вышеперечисленные инфекции могут сочетаться с вагинальными инфекциями и стать причиной развития различных гинекологических заболеваний.

Так, цервицит и ВЗОМТ могут быть обусловлены наличием *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, а также микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ); вагинит – *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и др.; бактериальный вагиноз – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *M. hominis*, *Ureaplasma* spp. и другой анаэробной микрофлорой. Учитывая общность путей передачи, пациент может быть инфицирован сразу несколькими микроорганизмами. В таком случае принято говорить о развитии микст-инфекции. Установлено, что 30% инфекций влагалища являются смешанными инфекциями. Микст-инфекции трудно диагностировать и лечить.

Необходимо учитывать и разнообразие представителей нормальной микрофлоры влагалища. Вагинальный биотоп женщины в норме содержит более 300 видов микроорганизмов, в том числе патогенных, условно патогенных, которых не нужно элиминировать.

В связи с этим МНПЦДиК совместно с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии (Центральный НИИ эпидемиологии) было проведено исследование<sup>5</sup> с целью определения микрофлоры, на которую следует ориентироваться при выборе схемы лечения. Алгоритм обследования предполагал проведение мультиплексной ПЦР (*Trichomonas vaginalis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, выявление ДНК) и NASBA (выявление РНК). Всего были обследованы 2455 пациентов, из них 1676 (68,3%) мужчин и 779 (31,7%) женщин.

Инфекции, передаваемые половым путем, выявлены у 246 мужчин и 107 женщин, из них микст-инфекции – у 6% мужчин и 13,2% женщин. В ходе работы выделены шесть вариантов микст-инфекций, при этом сочетание *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* отмечалось в 30% случаев у мужчин и в 20% случаев у женщин, три инфекции диагностированы у двух мужчин и одной женщины, 50% пациенток имели микст-инфекцию, вызванную *C. trachomatis* и *Trichomonas vaginalis*, что соответствовало данным литературы.

Патологические выделения из влагалища (ПВВ), как правило, являются основной причиной обращения к врачу-гинекологу. Установлено, что наиболее частыми составляющими синдрома ПВВ выступают БВ с возбудителями *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, кандидозный вульвовагинит (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* и др.) (КВВ), трихомонадный вагинит (*Trichomonas vaginalis*) (ТВ) и анаэробный вагинит (*Enterobacteriaceae*,



Профессор, д.м.н.  
В.И. Кисина

*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) (АВ). В исследовании Y. Yue и соавт. (2013) с участием 657 пациенток с синдромом ПВВ у 156 из них был диагностирован анаэробный вагинит, при этом почти в 54% случаев имела место микст-инфекция (АВ + КВВ (38,1%), АВ + БВ (36,9%), АВ + ТВ (25%))<sup>6</sup>.

По мнению профессора В.И. Кисиной, поставить более точный диагноз помогает разработанный в Центральном НИИ эпидемиологии диагностический комплекс «Флороценоз». Это группа ПЦР-тестов, объединенных по синдромально-нозологическому принципу, по прохождении которых выдается общее лабораторное заключение. Использование данного метода позволяет получить полную клиническую картину, а значит, правильно поставить диагноз и назначить оптимальную этиотропную терапию.

Безусловно, назначение адекватного этиотропного лечения должно основываться на доказательной базе. Современные методы терапии урогенитальных инфекций подтвердили высокую эффективность и заслужили доверие клиницистов. Поэтому они включены в последние рекомендации Центров по кон-

<sup>5</sup> Кисина В.И., Колиева Г.Л., Гуцин А.Е. и др. Унификация оказания медицинской помощи больным с инфекциями, передаваемыми половым путем // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013. № 11–12. С. 10–16.

<sup>6</sup> Fan A., Yue Y., Geng N. et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 287. № 2. P. 329–335.





## VI межрегиональный форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»

тролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) и в международных руководствах Всемирной организации здравоохранения и IUSTI. В опубликованных в 2015 г. рекомендациях CDC (MMWR Recommendations and Reports. Sexually transmitted disease treatment guidelines) и европейском руководстве препаратами первого выбора для лечения хламидийной инфекции считаются азитромицин в дозе 1 г однократно и доксициклин. Доксициклин назначают по 100 мг два раза в сутки в течение семи дней. Активное вещество в препаратах доксициклина может быть в форме гидрохлорида и моногидрата. Препараты в этих формах сопоставимы по эффективности, однако на фоне терапии доксициклина гидрохлоридом развивается большее количество побочных реакций.

Поэтому, по мнению профессора В.И. Кисиной, следует использовать доксициклин в форме практически нейтрального доксициклина моногидрата (препарат Юнидокс Солютаб®). В отличие от препаратов доксициклина гидрохлорида препарат Юнидокс Солютаб® оказывает минимальное раздражающее воздействие на желудочно-кишечный тракт.

Согласно опубликованным в 2016 г. европейским рекомендациям по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*, препаратами первой линии считаются азитромицин в дозе 500 мг в первый день и в дозе 250 мг со второго по пятый день или джозамицин в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней. В первой линии терапии отсутствует доксициклин, который в данной ситуации является препаратом третьей линии. Его назначают

при наличии у *M. genitalium* резистентности к макролидам и фторхинолонам.

Джозамицин показан также пациентам с микст-инфекцией (*C. trachomatis* + *M. genitalium*). Схема приема аналогичная – 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней. Почему джозамицин? Потому что, как отметила в заключение профессор В.И. Кисина, джозамицин (Вильпрафен®) обладает следующими преимуществами:

- высокой активностью в условиях *in vitro* в отношении *C. trachomatis* и всех генитальных микоплазм;
- высокой эффективностью при микст-инфекциях (*C. trachomatis* + *M. genitalium*), доказанной в многочисленных исследованиях;
- может применяться во время беременности;
- хорошо переносится.



К.б.н. А.Е. Гуцин

### ***M. genitalium*-инфекция: причины развития резистентности к антибиотикам, способы контроля и предупреждения**

ций органов репродукции Центрального НИИ эпидемиологии, к.б.н. Александр Евгеньевич ГУЩИН, в настоящее время важнейшей проблемой, связанной с *M. genitalium*, является растущая антибиотикорезистентность.

Еще в начале текущего века *M. genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* считались возбудителями негонококковых уретритов, для лечения которых по протоколу назначались доксициклин и азитромицин. Однако в течение следующих лет (2003–2011 гг.) появились данные о снижении эффективности тетрациклинов и макролидов в отношении эрадикации *M. genitalium*. В исследованиях было показано наличие клинического и микробиологического ответа на терапию препаратами тетрациклинового ряда лишь у 42% пациентов с инфекцией, вызван-

ной *M. genitalium*. Неудачи терапии азитромицином в дозе 1 г у пациентов с микоплазменным уретритом отмечались почти в 30% случаев.

Неэффективность лечения микоплазменной инфекции среди пациентов с НГУ была связана с индуцированной резистентностью к макролидам<sup>7</sup>. В основе ее развития лежат мутации в гене микроорганизмов 23S rRNA – в области, ответственной за чувствительность к макролидам. В дальнейших исследованиях установлено, что самые распространенные в популяции типы мутаций – A2058G и A2059G.

В условиях *in vitro* продемонстрировано, что мутация происходит, если микроорганизм культивируется на сублетальных дозах антибиотика. Был сделан вывод: лечение азитромицином в дозе 1 г однократно может приводить к селекции

Среди восьми видов генитальных микоплазм, которые в разные годы были изолированы из генитального тракта человека, патогенной считается только *M. genitalium*, которая по распространенности среди возбудителей ИППП занимает второе место после *C. trachomatis*. Как отметил заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфек-

<sup>7</sup> Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance // Clin. Infect. Dis. 2008. Vol. 47. № 12. P. 1546–1553.



# Инъекционная эффективность в таблетках<sup>1</sup>

при ИППП  
и урогенитальных  
инфекциях<sup>2,3</sup>



 **astellas**

**№1 в назначениях  
антибиотиков\*\***

## Юнидокс Солютаб®

доксциклин

## Вильпрафен®

джозамицин

**Юнидокс Солютаб® – препарат выбора  
в клинических рекомендациях для  
терапии хламидийной инфекции<sup>4, 5</sup>**

**Вильпрафен® – уникальный макролид\*  
с активностью в отношении 100%  
штаммов атипичных возбудителей ИППП<sup>6, 7</sup>**



\* По данным <http://grls.rosminzdrav.ru/> на 08.11.2016 г. Критерии поиска: по МНН. \*\* Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные предоставлены ООО «Ипос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PrInDexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 года; 1. Яковлев С. В., Довань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908), [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=131893&t;3](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=131893&t;3); 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (П №012028/01-230112), [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=38847&t;4](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38847&t;4); 4. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases Treatment guidelines, 2015, <http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>; 5. РОДВК. РОАГ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией. 2015. 17 с.; 6. Zhu H. et al. Andrologia. 2010 Aug; 42 (4): 274–80; 7. Saigal K et al. Indian J Pathol Microbiol. 2016 Apr-Jun; 59 (2): 194–6.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Юнидокс Солютаб®. МНН: Доксциклин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей, в том числе фарингит, бронхит острый, обострение хронической обструктивной болезни легких, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, внебольничная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; инфекции ЛОР-органов, в том числе отит, синусит, тонзиллит; инфекции мочеполовой системы: цистит, пилеонефрит, бактериальный простатит, уретрит, уретроцистит, урогенитальный микоплазмоз, острый орхитидит, эндометрит, эндометриоз и сальпингооофорит в составе комбинированной терапии; в том числе инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, сифилис у мужчин с непереносимостью пенициллинов, некролизованная гонорея (как альтернативная терапия), плазовая трихомонада, венерическая лимфогранулема; инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (холера, иерсиния, холерист, холангит, гастроэнтероколит, бациллярная и амёбная дисентерия, диарея « путешественников»); инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укуса животных), туляремия, чума, актиномикоз, малярия; инфекционные заболевания глаз, в составе комбинированной терапии – трахома; лептоспироз, пситтакоз, орнитоз, сибирская язва (в т.ч. легочная форма), бартонеллы, гранулезный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит; сепсис, подострый септический эндокардит, перитонит; Профилактика послеоперационных гнойных осложнений; малярия, вызванной Plasmodium falciparum, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохину и/или примафанину-сульфадоксину. Противопоказания: гиперчувствительность к тетрациклинам, беременность, лактация, возраст до 8 лет, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, порфирия. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 8 лет с массой тела более 50 кг назначают 200 мг в 1–2 приема в первый день лечения, далее по 100 мг ежедневно. В случаях тяжелых инфекций – 200 мг ежедневно в течение всего лечения. Детям 8–12 лет с массой тела менее 50 кг средняя суточная доза – 4 мг/кг в первый день, далее – по 2 мг/кг в день (в 1–2 приема). В случаях тяжелой инфекции – 4 мг/кг ежедневно в течение всего лечения (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочные действия: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, тошнота и др.; аллергические реакции: многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и др.; со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, эксфолиативный дерматит и др.; со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит; со стороны печени: поражение печени, холестаз, со стороны почек: увеличение остаточного азота мочевины и др.; со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и др.; со стороны нервной системы: доброкачественное повышение внутричерепного давления, вестибулярные нарушения и др.; со стороны щитовидной железы: обратимое тельмо-коричневое прокрашивание ткани щитовидной железы, со стороны зубов и костей: замедление остеогенеза, нарушение нормального развития зубов у детей; со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия; прочие: суперинфекция: кандидоз и др. Полный перечень побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению препарата.

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению Вильпрафен®. МНН: джозамицин. Показания к применению: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в случае гиперчувствительности к пенициллину). Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, коклюш, пситтакоз. Инфекции в стоматологии: гингивит, периодонтит, пародонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс. Инфекции в офтальмологии: блефарит, дактилоцистит. Инфекции кожных покровов и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфангит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции. Инфекции мочеполовой системы: уретрит, цервицит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, гонорея, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллину), венерическая лимфогранулема. Заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: гиперчувствительность к джозамицину и другим компонентам препарата; гиперчувствительность к другим макролидам; тяжелые нарушения функции печени; дети с массой тела менее 10 кг. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина, стандартная доза 500 мг 3 раза в сутки. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Обычно продолжительность лечения определяется врачом, составляя от 5 до 21 дня в зависимости от характера и тяжести инфекции (информация приведена в сокращении, полное описание раздела представлено в инструкции по медицинскому применению препарата). Побочное действие: Перечень побочных эффектов, перечисленных ниже, представлен в сокращении. Часто: дискомфорт в желудке, тошнота. Нечасто: дискомфорт в животе, рвота, диарея. Редко: крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция. В редких случаях сообщалось о дозозависимых, проходящих нарушениях слуха. Очень редко: нежелательные реакции указаны в инструкции по медицинскому применению.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



штаммов *M. genitalium*, несущих мутации устойчивости к макролидам. Для *M. genitalium* данный режим лечения может увеличивать риск формирования устойчивости к макролидам по его окончании<sup>8</sup>.

О росте распространенности мутантных штаммов *M. genitalium* свидетельствуют и результаты европейских эпидемиологических исследований. Во Франции, где доля мутантных штаммов среди всех штаммов в 2006 г. составила 13%, отмечается ежегодный их прирост на 10–15%. В Дании за 2006–2010 гг. доля устойчивых к макролидам мутантных штаммов *M. genitalium* выросла до 38%. В Гренландии доля устойчивых к азитромицину в дозе 1 г штаммов составила 90%, в Австралии – 30%. Учитывая значимость проблемы, в 2016 г. IUSTI было разработано руководство по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*. В нем указано, что идентификация патогена осуществляется при помощи методов амплификации нуклеиновых кислот. В Европе в связи с высокой распространенностью резистентности *M. genitalium* настоятельно рекомендуется во всех случаях положительных результатов исследования проводить тестирование на наличие мутаций чувствительности штаммов к макролидам. В зависимости от его результатов назначать лечение. Препаратами выбора в отсутствие резистентности к макролидам считаются азитромицин и джозамицин.

Результаты отечественных исследований эффективности лечения джозамицином инфекции, вызванной *M. genitalium*, продемонстрировали микробиологическое излечение в 96% случаев. Одно из исследований проводилось специалистами Центрального НИИ эпидемиологии<sup>9</sup>. «Прием джозамицина в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней приближает

эффективность лечения к 93–96%. Альтернативные схемы лечения азитромицином и моксифлоксацином демонстрируют меньшую эффективность», – констатировал А.Е. Гущин. В итоге эти данные были включены в Европейские рекомендации по лечению инфекции, вызванной *M. genitalium*.

Докладчик также отметил, что в трех случаях пациенты не ответили на лечение из-за высокой бактериальной нагрузки *M. genitalium*. Рецидив инфекции был связан с мутациями в 23S rRNA. Кроме того, впервые нашими исследователями была обнаружена мутация в гене 23S rRNA, специфичная для 16-членных макролидов, ранее не описанная в зарубежной литературе.

Следовательно, специалисты должны иметь инструмент для выявления мутаций чувствительности штаммов. Такую возможность предоставляет разработанная в Центральном НИИ эпидемиологии методика обнаружения штаммов *M. genitalium* с мутациями устойчивости к макролидам. «Мы описали восемь вариантов мутаций резистентности, которые определяются с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, включающей внутренний контрольный образец и детектирование двух типов микоплазм: *M. genitalium* общую и тот участок *M. genitalium*, который связан с мутагенезом. По мере протекания реакции программа все обсчитывает и выдает результат», – пояснил А.Е. Гущин.

Преимущества данной методики заключаются в определении всех мутированных штаммов, циркулирующих на территории России, отсутствии дополнительных этапов анализа и дополнительного специального оборудования. Важно, что данный метод может применяться как для скрининга, так и для контроля лечения инфекций.

Алгоритм диагностики инфекции, вызванной *M. genitalium*, с выявлением резистентных штаммов и последующего лечения довольно прост. Сначала проводится тест на наличие возбудителей, среди которых есть и *M. genitalium*. В случае обнаружения *M. genitalium* назначается обследование методом мультиплексной ПЦР. При отсутствии мутации чувствительности к макролидам назначается терапия джозамицином в дозе 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней либо азитромицином в дозе 500 мг в первый день и в дозе 250 мг со второго по пятый день. При наличии мутации проводится лечение моксифлоксацином в дозе 400 мг в течение семи – десяти дней.

### Заключение

Алгоритмы ведения больных урогенитальными инфекциями, вызванными *C. trachomatis* и *M. genitalium*, предусматривают проведение антибактериальной терапии. Согласно последним европейским руководствам, наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения урогенитальной хламидийной инфекции считаются азитромицин и доксициклина моногидрат, для лечения урогенитальной микоплазменной инфекции – азитромицин и джозамицин. Моксифлоксацин назначают при наличии у *M. genitalium* резистентности к макролидам, доксициклина моногидрат – при резистентности к макролидам и фторхинолонам. Джозамицин может считаться препаратом выбора для лечения микст-инфекции (*C. trachomatis* + *M. genitalium*), а также хламидийной и микоплазменной инфекций у беременных. ●

Подготовила С. Евстафьева

<sup>8</sup> Ito S., Shimada Y., Yamaguchi Y. et al. Selection of Mycoplasma genitalium strains harbouring macrolide resistance-associated 23S rRNA mutations by treatment with a single 1 g dose of azithromycin // Sex. Transm. Infect. 2011. Vol. 87. № 5. P. 412–414.

<sup>9</sup> Guschin A., Ryzhikh P., Rumyantseva T. et al. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of Mycoplasma genitalium during treatment of male urethritis with josamycin // BMC Infect. Dis. 2015. Vol. 15. ID 40.





# КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «МЕЛАНОМА»

8 апреля 2017, Москва | Кортъярд Марриотт Москва Центр

Реклама

Регистрация открыта на сайте RosOncoWeb до 31 марта 2017  
[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)



**XIX** МАКМАХ  
IASMAC

Москва  
17•19 мая•2017

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ**

ГК «Космос», проспект Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)

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)  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Секретариат  
214019, Смоленск, а/я 5  
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03  
Факс: (4812) 45 06 12 (123)  
Эл. почта: [conference@antibiotic.ru](mailto:conference@antibiotic.ru)  
[www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru)