

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра дерматовенерологии



**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ
ДЕРМАТОЗОВ**

Учебно-методическое пособие для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК
и НМО по специальности «Дерматовенерология».

г. Краснодар, 2020 г.

УДК 616.5-002.2:08
ББК 55.8
П26

Составители:

сотрудники кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России:
зав. кафедрой, д.м.н., профессор Тлиш М.М., доценты: к.м.н. Кузнецова Т.Г.,
к.м.н. Наатыж Ж.Ю., ассистенты: к.м.н. Сорокина Н.В., Осмоловская П.С., Шавилова М.Е.

«Перспективные направления в терапии хронических дерматозов»: учебно-методическое пособие для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО по специальности «Дерматовенерология» – Краснодар: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2020. – 100 с.

Рецензенты:

Зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н. профессор **Пономарева А.И.**

Зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения России, профессор, д.м.н. **Елисеева Л.Н.**

Учебно-методическое пособие «Перспективные направления в терапии хронических дерматозов» для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО составлено в соответствии с основной образовательной программой высшего профессионального образования в ординатуре 31.08.32 «Дерматовенерология», дополнительной профессиональной программой повышения квалификации по специальности 31.08.32 «Дерматовенерология».

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
протокол № 16 от «17» декабря 2020г.

УДК 616.5-002.2:08

ББК 55.8

Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Сорокина Н.В., Осмоловская П.С., Шавилова М.Е.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

МЭ - микробная экзема

тГКС - топические глюкокортикостероиды

АтД - атопический дерматит

ДИКЖ-дерматологический индекс качества жизни

Ig -иммуноглобулин

УТ - ультратонотерапия

АОС - антиоксидантная система

СОД - супероксиддисмутаза

КАТ -каталаза

ГПО - глутатионпероксидаза

ГР - глутатионредуктаза

ПРЕДИСЛОВИЕ

Цели изучения курса:

Сформировать у ординаторов и слушателей ФПК системные знания по вопросам терапии хронических дерматозов, для создания представления, знания, умения и навыки на основе содержания раздела, а также целостное отношение к приобретенным знаниям и умениям как профессионально ориентированным.

Учебно-методическое пособие «Перспективные направления в терапии хронических дерматозов» содержит следующие разделы:

Глава 1. ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ С НАРУШЕНИЕМ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

Глава 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

Глава 3. ТЕРАПИЯ ПАПУЛОСКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ.

Освещены основные группы препаратов, применяющиеся при различных хронических дерматозах, особенности их назначения, показания и противопоказания к их применению. Представлены вопросы классификации, отмены препаратов, длительности терапии.

Врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны получить и самостоятельно использовать приобретенные знания:

- о критериях оценки тяжести течения хронических дерматозов у пациентов
- о методах топической терапии тяжёлых и среднетяжелых форм хронических дерматозов
- о классификации и общей характеристике применяемых препаратов

Врачи, специалисты учреждений здравоохранения и медицинских организаций должны самостоятельно использовать приобретенные умения и навыки:

- оценка и способность предположить возможные проявления нежелательного побочного действия препаратов применяемых при хронических дерматозах
- предположить и выбрать схемы профилактики и устранения нежелательных побочных действий.

Учебно-методическое пособие рекомендуется для клинических ординаторов и слушателей циклов ПК и НМО по специальности «Дерматовенерология».

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия хронические заболевания кожи продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в дерматовенерологии. Это связано с их высокой распространенностью во всех возрастных группах, увеличением количества тяжелых, резистентных к терапии, форм дерматозов, частым развитием вторичных осложнений и снижением качества жизни, социальной дезадаптацией и инвалидизацией больных.

У 48-67% дерматологических больных патологический процесс носит хронический характер. В структуре кожных нозологий преобладают состояния, ассоциированные с аллергическим статусом (атопический дерматит, истинные и микробные экземы, везикуло-буллезные и др. дерматозы), с патологией дифференциации клеток кожи (папулосквамозные дерматозы).

Во всем мире изучению этиологии и патогенеза хронических кожных заболеваний уделяется большое внимание, так как от решения этих вопросов зависит правильно выбранная стратегия и тактика их терапии. Несмотря на современные успехи в диагностике этих состояний, их лечение представляет огромные трудности. Это связано с тем, что до настоящего времени нет единой точки зрения на причины и механизмы хронизации этих патологий.

Многообразие экзогенных и эндогенных факторов, генетические девиации, участие различных органов и систем (нервной, эндокринной, иммунной и др.), дисбаланс регуляторных механизмов инициируют формирование клинических проявлений дерматозов, определяют их характер. Учитывая преобладающее значение иммунопатологических механизмов, оценка иммунного статуса и диагностика его нарушений при хронических дерматозах имеют важное значение для практического здравоохранения. Это относится к изучению фагоцитарной системы, состоянию антиоксидантной защиты, цитокинового профиля. Для адекватной оценки состояния цитокинового звена иммунитета и его вкладов в патогенез дерматозов требуется комплексное представление о его роли в развитии патологического процесса при хронических дерматозах. Цитокины могут рассматриваться как возможные диагностические и прогностические маркеры, так и для выбора, в случае необходимости, иммуномодулирующей терапии и оценки ее эффективности. Однако авторами, как правило, рассматривается одно из звеньев патогенеза дерматозов, в то время как в их развитии тесно взаимодействуют различные системы организма человека, и поэтому для изучения механизмов развития кожных заболеваний необходим системный подход.

Наряду с изучением преморбидных особенностей пациентов, страдающих психосоматическими кожными заболеваниями, большое внимание в литературе уделяется характеристике психогенных факторов, участвующих в манифестации экзацербации кожных проявлений. Однако вклад психогенного воздействия в ряде публикаций трактуется достаточно свободно. Нуждаются в уточнении данные о частоте психогенных обострений хронических дерматозов. Так, по данным литературы, более 50% пациентов связывают развитие и обострение кожного заболевания с психогенным воздействием.

Современная рациональная терапия хронических дерматозов предусматривает использование широкого спектра фармакологических средств для общей и местной терапии, методов физиотерапевтического и санаторно-курортного лечения. При лечении больных с хроническими дерматозами применяют седативную, гипосенсибилизирующую, гормональную, иммуно- и химиотерапию, антибиотики и др.

Наружная терапия была и остается обязательной и важнейшей составной частью комплексного лечения больных дерматозами. В последние 5-10 лет значительно расширился арсенал ее средств, что дает возможность практикующему дерматологу подобрать оптимальную для каждого пациента программу лечебно-восстановительного и

базисного контроля за состоянием кожного процесса с учетом эффективности, безопасности, удобства при применении, а также фармако-экономических аспектов.

Принципы наружной терапии больных хроническими дерматозами основываются на особенностях строения и функциях кожного барьера, а также патологических процессов, лежащих в основе того или иного заболевания. Именно средства базисного лечения дают возможность достижения полноценной ревитализации кожи, предупреждения и минимизации частоты обострений.

Анализ клинико-эпидемиологических особенностей хронических дерматозов в условиях региона позволит разработать методические подходы к лечению и реабилитации лиц с хроническими заболеваниями кожи различной этиологии, что существенно повысит эффективность терапии, приведет к снижению тяжелых, инвалидизирующих форм заболеваний, позволит сократить количество обострений дерматозов и сроки пребывания в лечебных и амбулаторных учреждениях, снизит экономические затраты, стоимость лечения, улучшит психо-социальный статус больных.

Глава 1. ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ С НАРУШЕНИЕМ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

К дерматозам с нарушением целостности кожных покровов относят:

- Псориаз (ладонно-подошвенный, инверсный)
- Экзема (дисгидротическая, тилотическая)
- Атопический дерматит
- Интертригинозный дерматит
- Псориаз ладонно-подошвенный эпидемиология

Ладонно-подошвенный псориаз составляет от 3% до 4% всех случаев псориаза. Поражает пациентов любых возрастов, пустулезный ладонно-подошвенный псориаз развивается в возрасте от 20 до 60 лет. При пустулезном варианте соотношение женщин/мужчин 8:2. Различают подвиды ладонно-подошвенного варианта: гиперкератотический, пустулезный и смешанный

Этиология и патогенез. К ключевым звеньям патогенеза относят:

- 1) Генетические факторы: HLA Cw6, вариации гена CARD14, вариации генов подсемейства IL-19.
- 2) Факторы окружающей среды_: курение (активация никотиновых рецепторов потовых желез), раздражители, трение, травмы, заболевания щитовидной железы, анти-ФНО провоцировали развитие ладонно-подошвенного пустулезного псориаза.

Ладонно-подошвенный псориаз.

Обострения ладонно-подошвенного псориаза могут быть сезонными, вызываться работой по дому, моющими средствами. Чаще встречается у фермеров, работников физического труда, домохозяек. Поражение ладоней и подошв при псориазе может указывать на поражение суставов.

Псориаз ладонно-подошвенный гиперкератотический проявляется эритемой, гиперкератозом, шелушением, трещинами. Отмечается симметричность высыпания, зуд, боль. Примерно 60% пациентов имеют поражение ногтей.

Псориаз ладонно-подошвенный пустулезный проявляется стерильными пустулами, в дальнейшем присоединяется гиперемия, гиперкератоз, шелушение, трещины. Из субъективных симптомов более выражены: зуд, жжение, боль.

Инверсный псориаз (интертригинозный псориаз, псориаз складок).

Распространенность 3,2-7% в Китае у больных псориазом, 12-36% в Европе у больных псориазом. Локализация: подмышечные и паховые складки, кожа гениталий, пупка, заушной области, межъягодичная складка, кожа локтевого сгиба и подколенной ямки. Наиболее частая локализация – паховые складки (95,8%), самая редкая локализация – локтевой сгиб (18,8%). Инверсный псориаз может быть изолированным, либо в сочетании с поражением гладкой кожи. Основное отличие от обычного бляшечного псориаза – отсутствие или минимальные проявления шелушения. Эритематозные бляшки хорошо отграничены, имеют блестящую глянцевую поверхность. Это обусловлено влажной теплой средой в складках, которая возникает в результате скопления фолликулов и сальных желез в сочетании с апокриновыми и эккрinovыми потовыми железами, что приводит к трению и мацерации. Эти области более чувствительны к феномену Кебнера. Чаще встречается у пациентов с поражением ногтей. Обычный псориаз коморбиден с кардиоваскулярными заболеваниями, метаболическим синдромом, лимфомой. По инверсному таких данных нет. Встречается чаще у ВИЧ-инфицированных. У 50 ВИЧ-инфицированных, страдающих псориазом, у 36% были вовлечены складки, у 26% – гениталии. Тяжелый псориаз складок может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Описано развитие инверсного псориаза при лечении болезни Крона и hidradenitis

suppurativa инфлексимабом. Чаще инверсный псориаз встречается у больных с ожирением.

Ладонно-подошвенный псориаз терапия.

- Терапия первой линии: топические кортикостероиды, кальципотриол, кальципотриол+стероид (комбинация), тазаротен.
- Терапия второй линии включает в себя: ацитритин, таргетная UVB, топическая PUVA, топическая PUVA + ацитритин.
- Терапия третьей линии: биологические агенты (Адалимумаб, Алефацепт, Этанерцепт, Инфлексимаб, Устикинумаб, Секукинумаб, Икезикумаб), циклоспорин, метотрексат, апремиласт.
- Терапия четвертой линии: ацитретин + биологические препараты, циклоспорин + метотрексат, циклоспорин + биологические препараты, метотрексат + биологические препараты.

Экзема кистей эпидемиология.

Заболеваемость 5,5 на 1000 человек (среди женщин – 9,6, среди мужчин -4,0). В Швеции частота экземы кистей составляет 9,7% в общей популяции. Среди детей – 7,3% (в возрасте 12-16 лет), 10% (в возрасте 16-19 лет). В общей популяции 7 исследований 10-15%.

К экзогенной экземе относят: аллергический контактный дерматит, раздражающий контактный дерматит, контактная крапивница(белковый контактный дерматит). Эндогенная экзема: атопическая экзема кистей, дисгидротическая экзема кистей, гиперкератотическая (тилотическая) экзема кистей.

Дисгидротическая экзема

Дисгидротическая экзема (разновидность истинной экземы) составляет 5-20% всех случаев экземы кистей. Процесс локализован на ладонях и подошвах. Семейный анамнез у 50% пациентов. Характеризуется появлением на боковых поверхностях пальцев кистей и стоп, на коже ладоней и подошв зудящих пузырьков, везикул, иногда многокамерных, с плотной покрывкой, величиной с булавочную головку. После вскрытия плотных покрывок пузырьков образуются эрозии с мокнутием и серозные корки, трещины и шелушение. Чаще всего экзема возникает идиопатически. Причиной могут стать контакт с сульфатом никеля – 20,19% (в контроле 6,25%), аспирин, оральные контрацептивы, курение.

Тилотическая экзема.

Тилотическая экзема характеризуется гиперкератозом, иногда - глубокими, болезненными трещинами, шелушением на ладонях и ладонной поверхности пальцев. Чаще мужчины среднего возраста. Имеет идиопатический характер возникновения .

Экзема кистей. Защита кожи в первую очередь включает в себя устранение причинных факторов. Топическая терапия включает топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, кальципотриол, эмоленды, деготь, перманганат калия. Системная терапия включает: ацитретин, ацитретиноин, азатиоприн метотрексат, циклоспорин, глюкокортикостероиды. Фототерапия включает UVB и PUVA (системная, ванны).

Рекомендации по использованию топических антибиотиков. Назначение топических антибиотиков должно применяться в особых случаях. Допустимо использование комбинированных топических ГКС.

Микробная экзема.

Микробная экзема занимает второе место среди экзем, на ее долю приходится 12-27%. На долю микробной экземы приходится 40-50% алергодерматозов лиц пожилого и старческого возраста. Среди стационарных больных 10% приходится на больных микробной экземой. Течение хроническое рецидивирующее - 2,8 обострений в год.

Микрофлора кожи при микробной экземе (n=114) (%):

A) Staphylococcus 89,7; Streptococcus 15,4; Streptococcus 16,6;

- Б) Грамнегативные бактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiela spp.*) 16,6;
- В) Грампозитивные бактерии (*Corinebacterium*, *Propionebacterium*) 6,3;
- С) Условно-патогенные 2,8.

Интенсивность обсеменения кожи в очагах поражения $84,3 \pm 7,3$ КОЕ на чашку; повышенная обсемененность 63,3% больных; очень высокий уровень обсемененности 23,3% больных.

Микрофлора здоровой кожи (n=60) (%):

- А) *Staphylococcus* 68,2; *Streptococcus* 12,1;
- Б) Грамнегативные бактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiela spp.*) 9,7;
- В) Грампозитивные бактерии (*Corinebacterium*, *Propionebacterium*) 8,3;
- Г) Условно-патогенные 2,0.

Интенсивность обсеменения кожи в очагах поражения $15,5 \pm 2,1$ КОЕ на чашку.

Положительный антителый ответ на *C.albicans* у больных микробной экземой *Candida albicans* является причинно значимым аллергеном для 78% больных микробной экземой. Положительный антителый ответ составил у 81,2% больных. Специфические IgM и IgG выявлены у 37,5% больных. Специфические IgG у 29,2% больных, специфические IgM у 14,6% больных.

Интертригинозный дерматит - это воспалительное заболевание кожных складок, обусловленное или усугубляющееся повышенной температурой, влажностью, мацерацией, трением, отсутствием циркуляции воздуха и инфекционными агентами (бактерии, грибы, вирусы). Встречается особенно часто в жарких влажных условиях, у больных ожирением и сахарным диабетом. Симметричные эритематозные очаги в складках кожи, в дальнейшем могут эрозироваться, покрываться трещинами и корками. При присоединении инфекции сопровождается жжением и зудом.

Эритразма проявляется красно-коричневыми очагами с четкими границами, бессимптомные или сопровождающиеся незначительным зудом. Для кандидоза характерны эрозии, трещины с ободком отслаивающегося эпидермиса, вокруг основного очага появляются «отсевы», представленные мелкими пузырьками и пустулами, субъективно - зуд. Дерматомикоз характеризуется эритематозными очагами с фестончатыми контурами, по периферии приподнятый валик, образованный пузырьками, чешуйками, пустулами. Со временем появляется шелушение, очаги приобретают застойную окраску. Субъективно - зуд. Для пиодермии характерны пузыри с дряблой крышкой и мутным содержимым, эрозии, гиперемия, фурункулы, гидраденит. Для себорейного дерматита характерны эритематозные очаги с наложением желтых жирных чешуек на поверхности.

Четыре эффективных компонента для лечения и восстановления кожи: 1. Мометазон. Наиболее сильный ГКС с высоким профилем безопасности, противовоспалительное, противоэдематозное и антиэкссудативное действие. 2. Эконазол. Современный высокоэффективный противогрибковый препарат с бактерицидным эффектом. Тормозит синтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. 3. Гентамицин. Антибактериальный компонент для высокоэффективного местного лечения первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи. 4. Декспантенол. Содержит регенерирующий компонент с метаболическим действием. Восстанавливает поврежденный роговой слой кожи. Показания: Лечение дерматозов воспалительного генеза с сопутствующей бактериальной и микотической инфекцией или с высокой вероятностью присоединения вышеуказанной инфекции (атопический дерматит, пиодермия, диффузный нейродерматит, экзематозный дерматит, радиационный дерматит, контактный дерматит, себорейная экзема, красный плоский лишай, некоторые формы псориаза и красной волчанки). Лечение дерматомикозов (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи.

Таб.1.Классификация топических ГКС

Классификация т ГКС	
<u>Очень сильные:</u>	Клобетазола пропионат 0,5% , Хальцинонид 0,1%.
<u>Сильные:</u>	Бетаметазона валерат 0,1%, Бетаметазона дипропионат 0,05%, Будесонид 0,0375%, Мометазона фуруат 0,1%, Гидрокортизона 17-бутират 0,1%; Дексаметазон 0,025%, Триамцинолона ацетонид 0,1%, Метилпреднизолона ацепонат 0,1%, Флуметазона пивалат 0,02% Флуоцинолона ацетонид 0,025%, Флутиказона пропионат 0,05%.
<u>Средней силы:</u>	Преднизолон 0,25%, Предникарбат 0,25%, Флуокортолон 0,025%, Алклометазона дипропионат 0,05%.
<u>Слабые:</u>	Гидрокортизона ацетат 0,1%, 0,5%

Классификация галогенизированных ГКС

- Один атом хлора- беклометазона дипропионат, алклометазона дипропионат
- Два атома хлора- мометазона фуруат.
- Один атом фтора - дексаметазон, бетаметазона дипропионат, триамцинолона ацетонид.
- Два атома фтора- флуметазона пивалат.
- Три атома фтора- флутиказона пропионат, флуоцинолона ацетонид.
- Атом хлора и фтора- клобетазола пропионат.

Сравнительная характеристика

Бетаметазона дипропионат. Содержит 1 атом фтора. Быстрота наступления лечебного эффекта (в первые 4 - 5 дней). Наносить на лицо, шею, складки не более 5 дней. Преимущественно на небольшие поверхности. Лекарственная форма - мазь, крем.

Может вызвать атрофию кожи при длительном применении. Применять 2 раза в день. Разрешено применение у детей с 1 года.

Мометазона фуруат. Содержит 2 атома хлора. Быстрота наступления лечебного эффекта (в первые 2 - 3 дня). Наносить на лицо, шею, складки не более 14 дней. Преимущественно на большие поверхности. Лекарственная форма - крем. Низкий риск атрофии кожи при длительном применении. Применять 1 раз в день. Разрешено применение у детей с 6 месяцев

Декспантенол- производное пантотеновой кислоты

Пантотеновая кислота – водорастворимый витамин группы В – является составной частью кофермента А. Стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Повышение потребности в пантотеновой кислоте наблюдается при повреждении кожного покрова или тканей. Оптимальная молекулярная масса, гидрофильность и низкая полярность делают возможным его проникновение во все слои кожи.

Влияние декспантенола на процессы регенерации. Культуру фибробластов культивировали с пантенолом 20мг/мл. Повышалась экспрессия генов IL-6, IL-8, Id1,

НМОХ-1, hspb7 и CYP1B1. В присутствии декспантенола усиливалась дифференцировка кератиноцитов.

Тетрадерм. Препарат имеет четыре важных преимущества:

1. Эффективность. Это первый комбинированный препарат на основе сильного и безопасного глюкокортикоида Мометазона. Эконазол – эффективно борется с грибковой инфекцией; гентамицин – проверенный антибиотик для наружного применения; декспантенол – широко известен и используется во всем мире в качестве заживляющего и восстанавливающего средства.

2. Безопасность. Мометазон – нефторированный ГКС, может применяться длительно, разрешен к применению с 6 месяцев. НЕ вызывает атрофии кожи.

3. Комплаентность. Комфортная форма крем – быстро впитывается, не оставляет следов на одежде. Полноценная схема лечения в 1 средстве – нет необходимости в дополнительном использовании заживляющих препаратов.

4. Выгода. Мы объединили самые современные компоненты и декспантенол для регенерации в одном средстве. Ведь использовать 1 эффективный препарат намного дешевле и удобнее как для пациента, так и для врача.

Глава 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

2.1 Стратегия и тактика топической терапии

Аллергодерматозы занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В структуре дерматологической патологии на их долю приходится 30% - 40%. В первую очередь рост числа аллергических заболеваний отмечен в высокоразвитых странах. Так в Российской Федерации в общей структуре аллергических заболеваний распространенность аллергодерматозов составляет 20%, а в структуре детского возраста - от 50 до 66,4% (по данным государственного научного центра РФ «Институт иммунологии»)

Диаграмма 1. Структура аллергодерматозов у детей.



Причинами роста заболеваемости аллергодерматозами являются: внешние факторы: загрязнение окружающей среды, постоянный контакт в быту и на производстве с химическими веществами (продукты бытовой химии, косметика, строительные материалы, синтетические материалы одежды и обуви), употребление большого количества лекарств, пищевых добавок, продуктов фаст-фуда, увеличение числа «аллергенных» профессий (строители, химики, пищевики, медики, парикмахеры), а так же внутренние факторы такие как: наследственность, заболевания ЖКТ, эндокринопатии, очаги фокальной хронической инфекции (в том числе микоз стоп, рожистое воспаление, пиодермии).

Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) (син.: диффузный нейродермит, атопическая экзема) - это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Частота встречаемости АтД среди детей в развитых странах составляет от 10 до 20%, при этом у 45% детей дебют возникает в течение первых 6 мес. жизни, у 60% - в течение первого года жизни, у 85% - в возрасте от 1 года до 5 лет.

Таблица 2. Эпидемиология АтД в РФ.

Возрастная группа	Заболеваемость (случаев на 100000 населения)	Распространенность (случаев на 100000 населения)
По населению, в целом	230,2	443,3
Дети в возрасте 0-14 лет	983,5	1709,7
Подростки в возрасте 15-17 лет	466,6	1148,3

Особенностями современного течения АтД являются: раннее начало, неуклонный рост заболеваемости, упорное рецидивирующее течение, увеличение резистентных к терапии форм заболевания, частое присоединение вторичной инфекции, снижение качества жизни пациентов.

Ключевыми аспектами патогенеза АтД являются нарушение эпидермального барьера и дисбаланс иммунной системы.

Схема 1. Особенности иммунного ответа при АтД



Одним из ведущих симптомов и важных патогенетических факторов развития АтД является ксероз. Сухость кожи влечет за собой повышенную проницаемость для токсичных и сенсибилизирующих веществ, способствует развитию иммунных нарушений и формированию аллергического воспаления. В поддержании водного баланса участвуют многочисленные структуры, регулирующие скорость трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) и осуществляющие поступление воды из дермы в эпидермис. В эпидермисе контроль водного баланса осуществляется компонентами рогового слоя – натуральным увлажняющим фактором (Natural Moisturizing Factor- NMF), липидами кожи, кожным салом и кератином. Нарушению работы эпидермального барьера при атопическом дерматите (АД) способствуют дефекты филагрина, повышенная активность серинпротеазы, сниженное количество и разнообразие фракций керамидов.

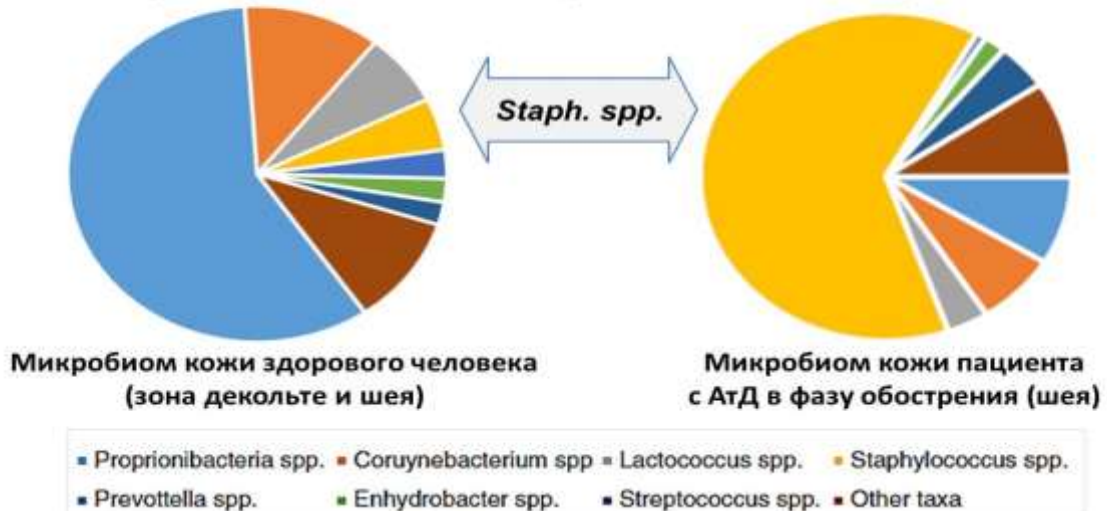
Липиды — это основной компонент барьера рогового слоя. Большое количество видов липидов образует межклеточную липидную мембрану, функциями которой являются когезия кератиноцитов, удержание влаги, противомикробная активность. При АД уменьшается общее количество липидов и керамидов, нарушаются структуры керамидов и структуры межклеточной липидной мембраны. Вследствие этого повышается черезкожное проникновение внешних агентов, увеличивается ТЭПВ и снижается антимикробная активность.

Целостность и непроницаемость рогового слоя во многом зависят от скорости десквамативных процессов, происходящих в поверхностных слоях кожи. Негативную роль в разрушении эпидермального барьера играют протеолитические ферменты (протеазы), активность которых усиливается при ощелачивании кожи. Неблагоприятное действие на целостность рогового слоя кожи оказывают также химические агенты, мыла, детергенты, которые значительно повышают pH кожи и тем самым способствуют активизации эндогенных кожных протеаз и уменьшению синтеза эпидермальных липидов. Нарушение гидролипидной пленки способствует ТЭПВ и ксерозу, реактивному кератозу, которые провоцируют зуд и расчесывания, что активизирует выброс медиаторов воспаления, потенцирующих дальнейшее повреждение эпидермиса и зуд. Уменьшение содержания липидов в роговом слое приводит к снижению эластичности кератиноцитов и

увеличению межклеточных промежутков, открывает ворота для антигенных стимуляторов и приводит к развитию воспаления.

Диаграмма 2. Микробиом кожи при АтД

Наблюдается обеднение видового разнообразия населяющих кожу микроорганизмов с преобладанием стафилококка



Учитывая хроническое рецидивирующее течение атопического дерматита с обострениями и ремиссиями заболевания, присутствие хронического аллергического воспаления в коже, возникает необходимость в длительной терапии, направленной на уменьшение симптомов, поддержание контроля над заболеванием, предупреждение дальнейшего прогрессирования атопического марша.

Обязательной и важной частью комплексного лечения АтД служит наружная терапия, целью которой является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей.

Концептуальный подход к лечению больных атопическим дерматитом направлен на достижение следующих основных задач:

- борьба с зудом;
- проведение патогенетической терапии, направленной на снижение активности аллергического воспаления на коже;
- устранение сухости кожных покровов;
- предупреждение и минимизация частоты обострений с целью возможности «управления заболеванием».

Наряду с этим, приоритетными задачами лечения пациентов, страдающих АД, являются проведение патогенетической терапии, предупреждение и минимизация частоты обострений, обеспечение длительного контроля над заболеванием с использованием современных технологий ведения пациентов.

Таким образом, ключевые позиции, определяющие структуру формирования протокола ведения больных атопическим дерматитом, включают:

- 1) элиминацию причинно-значимых аллергенов с назначением диетотерапии и контролем неблагоприятных факторов окружающей среды;
- 2) купирование обострения заболевания (симптоматическая терапия);
- 3) контроль состояния аллергического воспаления (базисная и противорецидивная терапия);
- 4) наружную терапию, направленную на биоревитализацию кожи;

5) дифференцированную коррекцию сопутствующих изменений и нарушений: иммунологического статуса, центральной и вегетативной нервной системы (ЦНС и ВНС), органов пищеварительного тракта, обмена веществ; восстановление уровня витаминов и микроэлементов; санацию очагов хронической инфекции. Реабилитационные мероприятия, включающие и санаторно-курортное лечение;

6) немедикаментозные методы терапии, обладающие высокой эффективностью и хорошей переносимостью;

7) образовательные программы для пациентов и их родителей.

Целями лечения являются: достижение клинической ремиссии заболевания, воздействие на состояние кожи, уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление её защитных свойств, профилактика развития тяжелых форм АД и осложнений, восстановление утраченной трудоспособности, улучшение качества жизни больных.

В соответствии с международным согласительным документом по лечению АД принят ступенчатый подход к терапии в зависимости от стадии заболевания, предусматривающий использование топических глюкокортикостероидов, ингибиторов кальциневрина, увлажняющих и смягчающих средств, в комплексе с элиминационными мероприятиями на всех стадиях заболевания. Терапия может меняться как с усилением (переход на более высокую степень лечения) при утяжелении клинических проявлений, так и с применением более щадящих методов терапии (понижение степени лечения) в случае положительной динамики заболевания.

Одной из весьма существенных позиций терапевтической программы больных АД, является наружная терапия. Данный раздел находится в полной компетенции врачей-дерматовенерологов.

Задачами наружной терапии являются:

- уменьшение и устранение субъективных ощущений, чаще всего регистрируемых в варианте зуда, боли, жжения, что достигается путем воздействия на сенсорные рецепторы кожи их вызывающие;
- подавление каскада иммунопатологических процессов в очагах поражения кожи (высвобождения медиаторов воспаления и зуда, миграции, пролиферации и деструкции клеток), что позволит купировать проявления аллергии на коже;
- профилактика и лечение вторичной инфекции;
- улучшение микроциркуляции, морфологии и функции микрососудов кожи;
- восстановление метаболизма в очагах поражения;
- элиминация биологически активных веществ и деструктивных субстанций, восстановление поврежденного эпидермиса и улучшение его барьерной функции;
- защита кожного покрова от неблагоприятных влияний внешней среды и ежедневный уход за кожей в варианте ее очищения, увлажнения и смягчения.

Перед назначением средств наружной терапии необходимо провести осмотр и оценку состояния кожи больного, выбрать фармакологическое средство с учетом механизма действия лекарственных субстанций.

Для каждого больного индивидуально выбрать лекарственную форму в зависимости от клинко-морфологических изменений, определить методику применения наружного средства, произвести очищение кожи, соблюдать последовательность применения и проводить смену лекарственных форм в зависимости от остроты и динамики кожного процесса, учитывать индивидуальные топические и возрастные особенности кожи.

Выбор средств наружной терапии осуществляется дифференцированно в зависимости от возраста ребенка, периода заболевания (острый, подострый, ремиссия),

морфологической картины (экссудативная, эритематозно-сквамозная, лихеноидная, пруригинозная форма), фазы заболевания (острая или хроническая), степени тяжести (легкая, средне-тяжелая, тяжелая), наличия вторичной инфекции (вирусной, бактериальной, грибковой, mixed-инфекции), а также с учетом фармакоэкономических аспектов.

Этапность назначения средств наружной терапии больных атопическим дерматитом, на наш взгляд, может быть представлена следующим образом:

Схема 4. Этапность назначения средств наружной терапии при АтД



Препараты для наружной терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией, должны отвечать следующим требованиям:

- воздействовать на ключевые звенья патологического процесса
- иметь широкий спектр действия - бактерицидное и фунгицидное
- отсутствие резистентности
- иметь высокий профиль безопасности и Высокую биодоступность
- обладать хорошей переносимостью

На кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ проведено исследование препарата «ТРИДЕРМ» у пациентов с АтД, осложненным вторичной инфекцией, с целью оценки клинической эффективности и безопасности.

Под наблюдением находились 15 пациентов с АтД, осложненным вторичной инфекцией, в возрасте от 18 до 68 лет, с продолжительностью заболевания: от 2 месяцев до 10 лет.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, больные с диагнозом АтД, осложненный вторичной инфекцией.

Критериями исключения из исследования были:

- использование топических средств с антибактериальным, фунгицидным или фунгистатическим действием в течение 2 недель до начала исследования;
- применение в терапии системных ГКС, антибактериальных, противогрибковых препаратов в течение 2 недель до начала исследования;
- опухоли кожи;
- язвенные поражения кожи.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась с учётом данных бактериологического исследования содержимого пустул, расчёта индекса SCORAD, ДИКЖ, и клинической динамики кожного патологического процесса на 7-й и 14-й день терапии.

Диаграмма 3. Динамика в составе биотопов в процессе терапии у больных АтД.

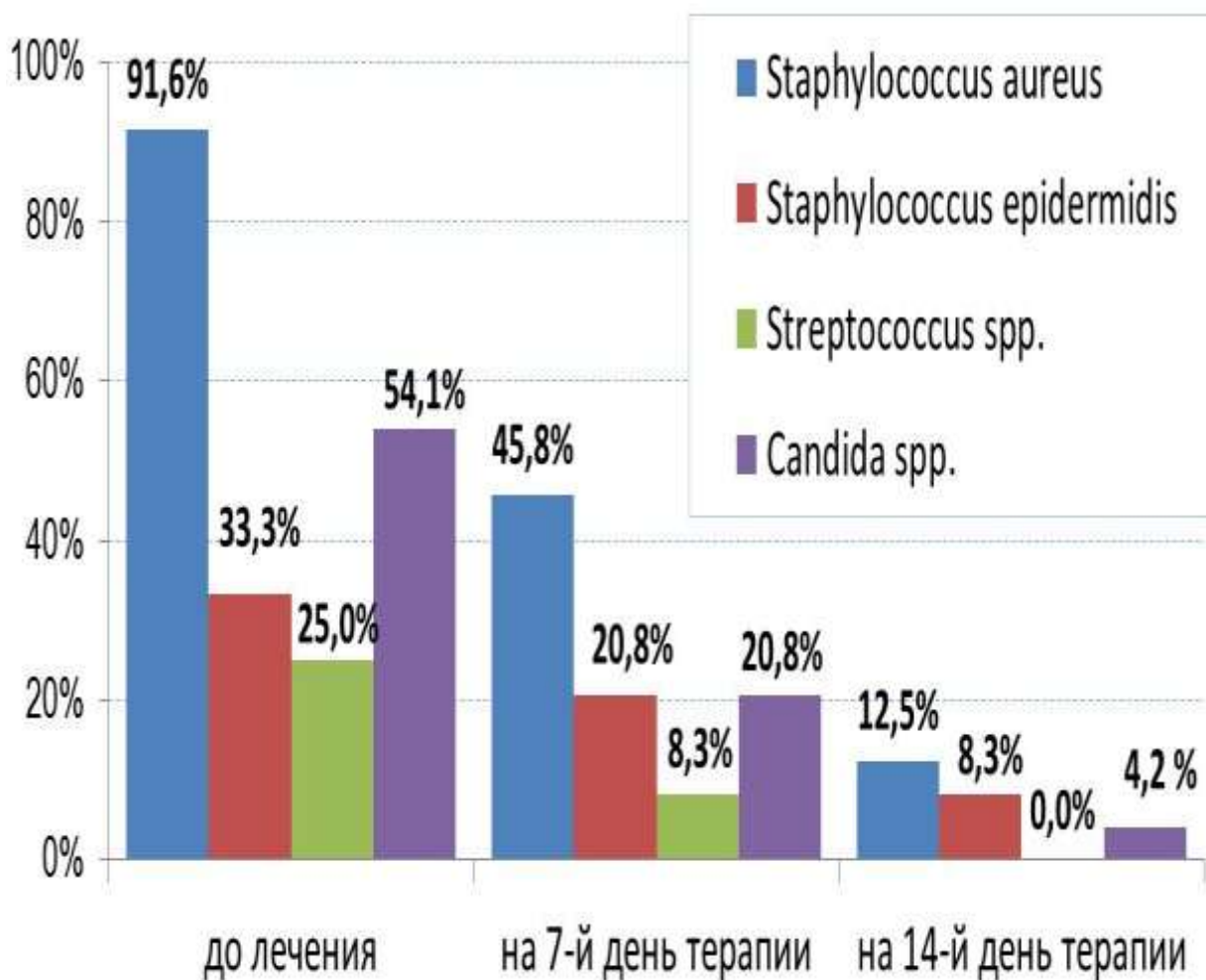
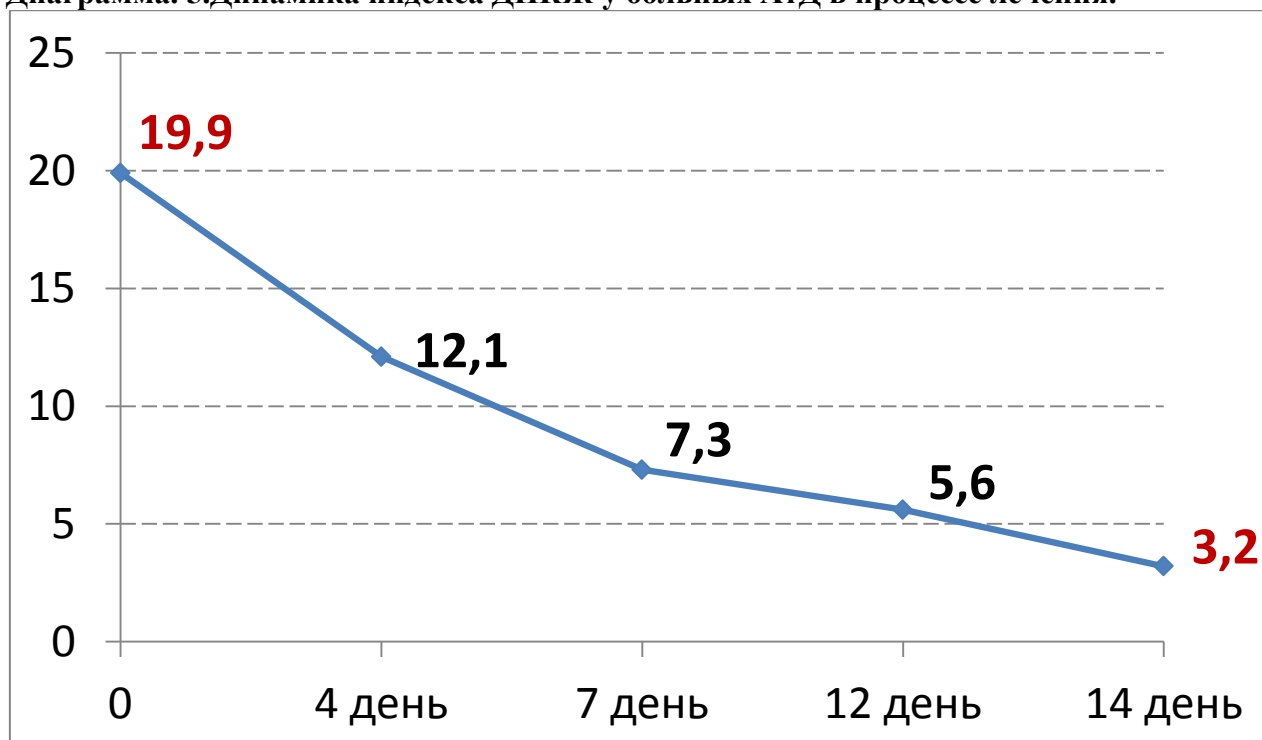


Диаграмма 4. Динамика индекса SCORAD у больных АтД в процессе лечения



Значение индекса SCORAD до начала лечения достигало – 38, к 14-му дню терапии отмечено значительное уменьшение абсолютных значений SCORAD до 6 ($p < 0,01$). К моменту окончания терапии значение индекса SCORAD снизилось в 6,3 раза.

Диаграмма. 5. Динамика индекса ДИКЖ у больных АтД в процессе лечения.



Анализ выявил уменьшение площади поражения и тяжести течения АтД, клинически это проявилось в полном исчезновении зуда, пустул, корок, существенном уменьшении выраженности лихенификации у всех больных в группе.

После подавления инфекционного процесса рекомендовано продолжить терапию топическими глюкокортикостероидами. (тГКС), которые являются препаратами первого выбора для местной противовоспалительной терапии АтД.

Из ведущих механизмов действия ТГКС следует указать на:

- повышение связывания гистамина и серотонина в очагах воспаления, активизация гистаминазы, что приводит к снижению зуда и процессов экссудации;
- снижение чувствительности нервных окончаний к гистамину;
- ингибирующее влияние на процессы местной иммунной защиты;
- блокаду фосфолипазы А₂ и как следствие — снижение синтеза лейкотриенов (противовоспалительный эффект);
- торможение синтеза нуклеиновых кислот, прежде всего ДНК;
- задержку эпидермального митоза и лизосомальную стабилизацию;
- снижение активности гиалуронидазы, что приводит к уменьшению проницаемости сосудистой стенки, нормализации тонуса капилляров и исчезновению воспалительного отека;
- уменьшение количества растворимого и нерастворимого коллагена и мукополисахаридных фракций с воздействием на кератиноциты и фибробласты;
- выраженный ангиоспазм.

Необходимо помнить, что назначение тГКС проводится с учетом биоритма продукции кортизола в организме и ритма эпидермальной пролиферации для усиления действия кортикостероидных кремов рекомендуется применять их в утренние часы, для уменьшения антипролиферативного действия — вечером.

С целью оптимизации наружной стероидной терапии и минимизации побочных эффектов необходимо:

- Использование тГКС только для лечения, а не для профилактики;
- Назначение при отсутствии эффекта от индифферентной терапии;
- Использование препаратов с высокой эффективностью и максимальной безопасностью, желательно с пролонгированным действием;
- Длительность применения не более 14 дней.

При неэффективности терапии важно определить причину (исключить вторичные инфекции кожи). Использовать разработанные технологии применения: тандем-терапия, ступенчатая терапия, штриховой метод, метод нисходящей терапии. Современная концепция «проактивного» подхода заключается в проведении на первом этапе активной наружной противовоспалительной терапии (тГКС / ингибиторы кальциневрина) до полного разрешения высыпаний, а на втором- продолжительные аппликации противовоспалительных средств в низких дозах и в интермиттирующем режиме на ранее пораженную кожу с ежедневным использованием эмолиентов.

Залогом успех терапии АтД является использование рекомендованного количества тГКС: для младенцев в неделю 15 г, для детей 30 г, для подростков 60г и для взрослых 90г. Применение слишком маленького количества препарата может привести к снижению его эффективности, а интенсивное применение — к возникновению нежелательных местных побочных эффектов.

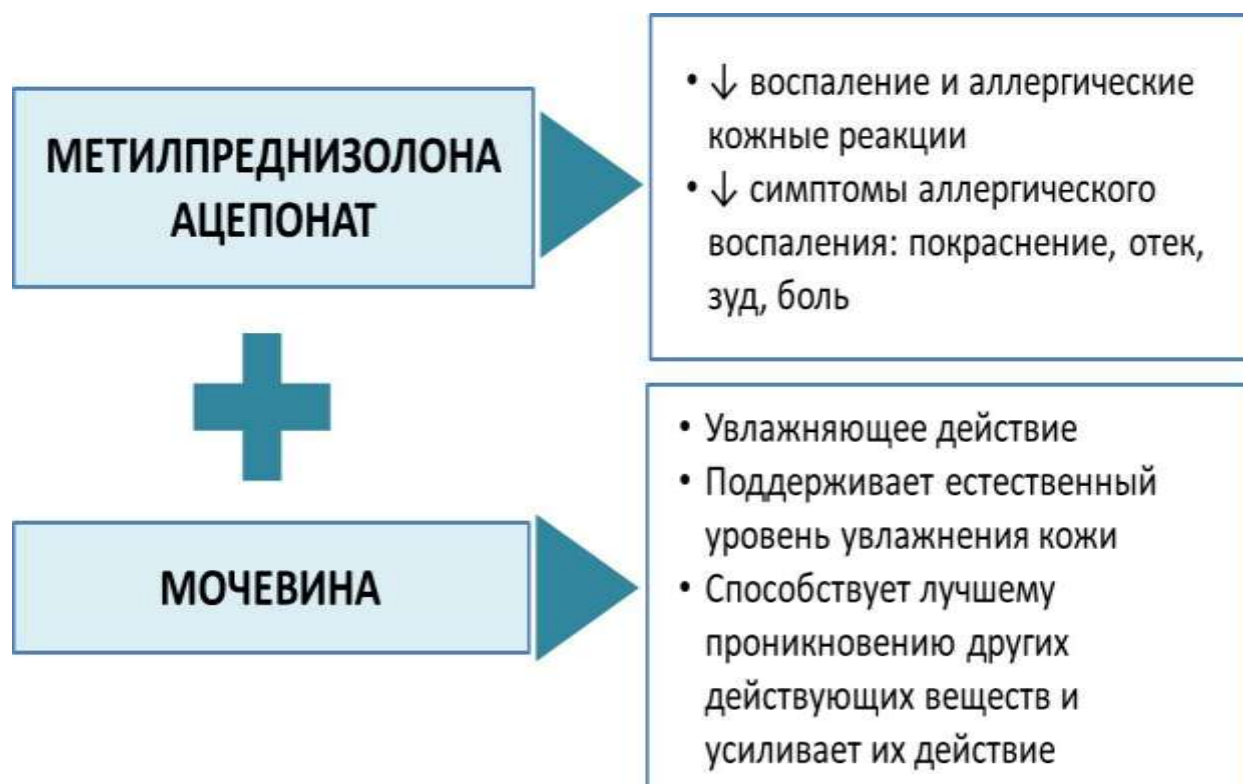
Современные подходы к выбору тГКС диктуют приоритет использования негалогенизированных топических стероидов из класса сильнодействующих.

Таким требованиям отвечает метилпреднизолон ацепонат, который подавляет воспаление и аллергические кожные реакции, уменьшает зуд, раздражение и боль, активен только в очаге поражения. Преимуществами молекулы являются: введение метильной группы, которая обладает высокой активностью; отсутствие молекул фтора и хлора приводящее к снижению побочных эффектов, а липофильность молекулы способствует быстрому проникновению через эпидермис и высокую концентрацию в дерме. При местном применении метилпреднизолон ацепонат гидролизруется в эпидермисе и дерме. Наиболее активным метаболитом является ба-метилпреднизолон-17-

пропионат – обладает высоким сродством к глюкокортикостероидным рецепторам кожи. В системном кровотоке метаболит конъюгирует с глюкуроновой кислотой и, таким образом, инактивируется. Элиминируется, главным образом, почками. Не кумулирует в организм. Показаниями к применению являются воспалительные заболевания кожи, чувствительные к терапии тГКС и сопровождающиеся нарушением кератинизации (АтД, нейродермит, истинная, экзема, микробная, экзема, простой контактный дерматит, аллергический дерматит, дисгидротическая экзема). Режим дозирования препарата: 1 раз в сутки тонким слоем на пораженные участки кожи, длительность терапии составляет: для взрослых - не более 12 недель, для детей - не более 4 недель.

Препаратом оказывающим воздействия на патогенетические механизмы развития АтД является крем Комфодерм М2, представляющий собой сочетание метилпреднизолона ацепоната 0,1г и мочевины 2,0г. Входящая в состав крема мочевины способствует улучшению проникновения метилпреднизолона ацепоната, усиливает его биодоступность, обладает увлажняющим действием и оказывает лёгкий антисептический эффект.

Схема 2. Механизм действия крема Комфодерм М2.

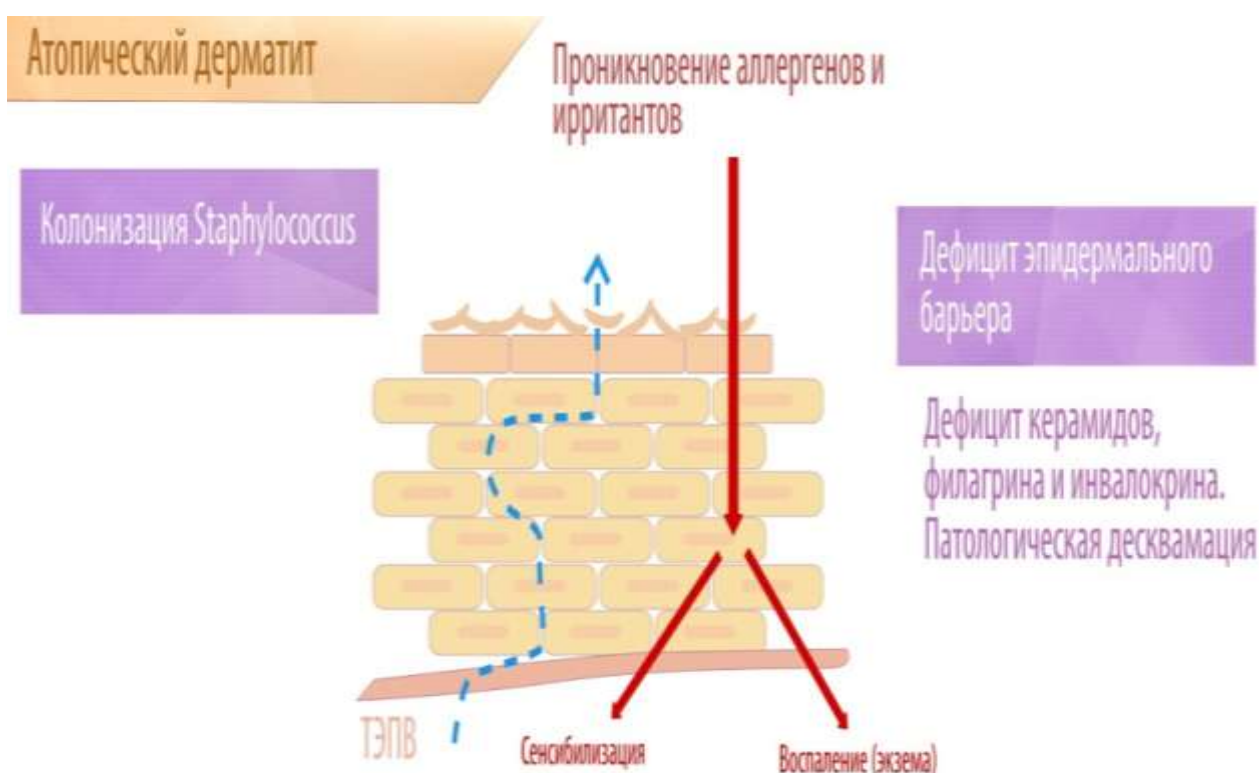


Одной из форм препарата является крем Комфодерм К, в состав которого наряду с глюкокортикостероидом входят керамиды. Керамиды (церамиды, сфинголипиды) впервые были выделены из мозговой ткани. Свое второе название — церамиды — они получили от латинского слова *cerebrum* (мозг). Позже было найдено, что церамиды составляют основу липидной прослойки между роговыми чешуйками кожи. Церамиды относятся к классу сфинголипидов. Это сложные липиды, состоящие из нескольких блоков — жирного спирта сфингозина или фитосфингозина (образует гидрофильную «голову») и одной жирной кислоты (липофильный «хвост»).

Комфодерм К: современный тГКС с высоким профилем безопасности, который подавляет воспаление и другие кожные реакции, приводит к уменьшению зуда, а за счёт керамидов

усиливает барьерные свойства кожи, оказывает благоприятное воздействие на процессы обновления клеток кожного покрова, способствует сохранению увлажненности кожи. Целесообразность назначения Комфодерм К при АтД обусловлено нарушением структуры керамидов и структуры межклеточной липидной мембраны: снижается общее количество липидов и керамидов, нарушается липидный состав кожи при АтД. Среди керамидов особо выделяются длинноцепочечные керамиды, в состав которых входит линолевая кислота. Эти керамиды «прошивают» соседние липидные слои и связывают их в единую структуру. При недостатке линоленовой кислоты страдает синтез керамидов, соответственно липидная прослойка рогового слоя теряет целостность и распадается. Следствием этого является сухость кожи и связанные с этим другие симптомы (шелушение, повышенная чувствительность, раздражение).

Схема 3. Нарушение липидного состава кожи при АтД



Включение керамидов в комплексную терапию АтД способствует: стимуляции обновления клеток кожи, восстановлению барьерных свойств кожи, глубокому увлажнению кожи.

Комфодерм крем назначают при хроническом воспалении у детей с 4х месяцев и взрослых. Показанием к применению Комфодерм К являются острый и подострый процесс у пациентов в указанной ранее возрастной группе. Комфодерм М2 рекомендован к использованию при хроническом воспалении с нарушением кератинизации и только у взрослых.

Для купирования воспалительного процесса в коже во время обострения в зависимости от тяжести болезни используют и внестероидные иммуномодуляторы. Данные средства обладают выраженным эффектом в сравнении с плацебо как при

краткосрочном, так и при длительном использовании. Особенно показаны для использования в проблемных зонах (лицо, складки, аногенитальная область). Топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) обладают рядом преимуществ: высокой селективностью взаимодействия с иммунокомпетентными клетками, практически не оказывают системного воздействия на организм, не индуцируют атрофию кожи.

Этапность использования тГКС, до устранения признаков острого воспаления, а далее назначаются ТИК для долечивания способствует предотвращению рецидивов.

Несколько сравнительных испытаний официально протестировали тГКС + ТИК комбинацию, которая может быть использована последовательно или одновременно.

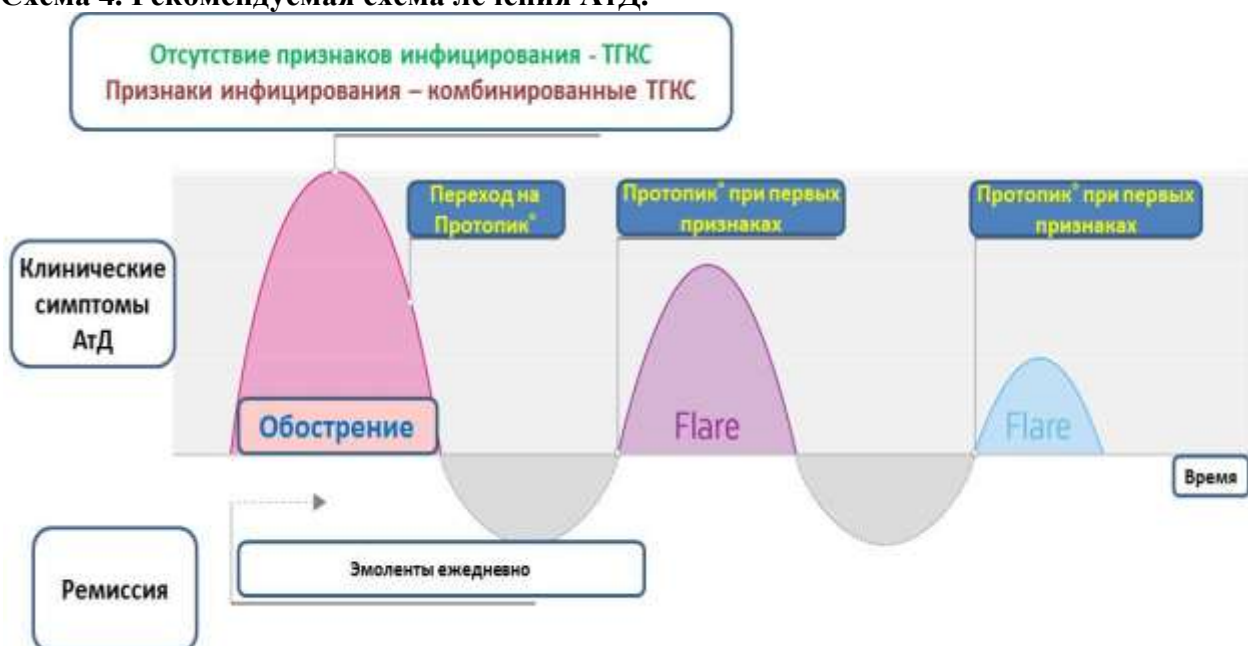
Топический препарат ингибитора кальциневрина, рекомендованный в РФ для проведения поддерживающей терапии АтД среднетяжелых и тяжелых форм у взрослых и детей от 2 лет является Такролимус. Обладая высокой противовоспалительной активностью, ТИК лишены характерных для стероидов побочных эффектов.

Такролимуса моногидрат подавляет выработку провоспалительных цитокинов, активацию Т-клеток, неадекватную иммунную реакцию направленную против аллергенов, влияет на иммунологические реакции в коже, снижая потенциальный провоспалительный иммунный ответ.

Такропик имеет две формы выпуска: мазь в пластиковых тубах по 10, 30 или 60 г. Такролимус в концентрации активного вещества 0,03% разрешен к применению с 2 лет, а в 0,1% - с 16 лет. Препарат наносится тонким слоем на пораженные участки кожи, включая лицо и шею, кожные складки 2 раза в сутки. В возрасте от 2 - 16 лет длительность курсовой терапии составляет 3 недели, а в более старшей возрастной группе разрешено использование до полного очищения очагов поражения. Следует отметить, что по мере улучшения частоту нанесения препарата необходимо снизить или перейти на 0,03% мазь.

С целью профилактики обострений целесообразно использовать препарат у пациентов с обострениями более 4 раз в год, 2 раза в неделю на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесением препарата: не менее 2-3 дней. При развитии обострения рекомендовано перейти на обычный режим терапии. Оценка клинической динамики у взрослых пациентов проводится через 12 мес, а у детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат.

Схема 4. Рекомендуемая схема лечения АтД.



С целью профилактики симптомов раздражения кожи при применении Такпропика следует придерживаться следующих правил:

- не следует назначать препарат на пике обострения (начинать со стероидов)
- начинать лечение препаратом при первых признаках обострения,
- использовать совместно с эмолиентами,
- охлаждать мазь перед нанесением.
- назначить прием 500 мг ацетилсалициловой кислоты за 30 мин до нанесения мази (для взрослых).

С целью изучения клинической эффективности и безопасности препарата Такропик в терапии АтД нами проведено наблюдение 30 больных АтД: 17 мужчин (56,7%) и 13 женщин (43,3%), в возрасте от 3 до 25 лет.

Критерии включения:

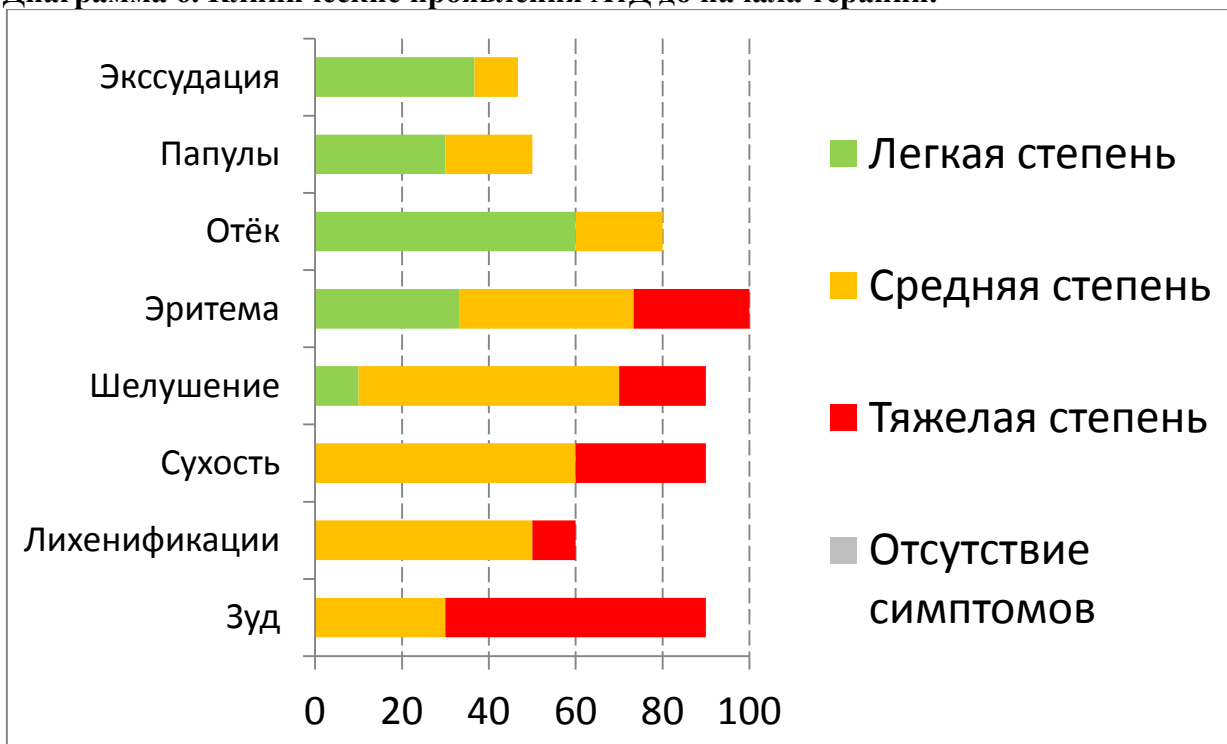
- Больные АтД со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (значение индекса SCORAD от 20 до 60)

Критерии исключения:

- АтД, осложненный вторичной бактериальной или грибковой
- Наличие сопутствующих дерматозов
- Развитие побочных эффектов на получаемую терапию
- Беременность

У 22 (73,3%) пациентов наблюдалось среднетяжелое течение АтД и у 8 (26,7%) – тяжелое течение. Дебют заболевания у 14 (46, 7%) пациентов приходился на возраст от 1-6 месяцев, у 10 (33,3%) от 6 мес. до 5 лет, у 6 (20%) отмечался в возрасте старше 5 лет. Все пациенты имели распространенный характер поражения кожных покровов. У большинства отмечался сильный кожный зуд. Выраженность клинической картины с указанием степени тяжести указана на диаграмме.

Диаграмма 6. Клинические проявления АтД до начала терапии.



Пациентам в возрасте от 2 - 16 лет, назначалась 0,03% мазь Такропик 2 раза/сут. в течении 3 недель, а далее 1 раз/сут. до полного очищения очагов поражения. Пациентам в возрасте от 16-25 лет 0,1% мазь Такропик 2 раза/сут. до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения: частоту нанесения препарата уменьшали или переходили на 0,03% её концентрацию.

Динамика клинических проявлений представлена на диаграммах:

Диаграмма 7. Динамика клинических симптомов на 7-й день терапии.

К концу 1-й недели лечения купированы воспалительные изменения на коже.

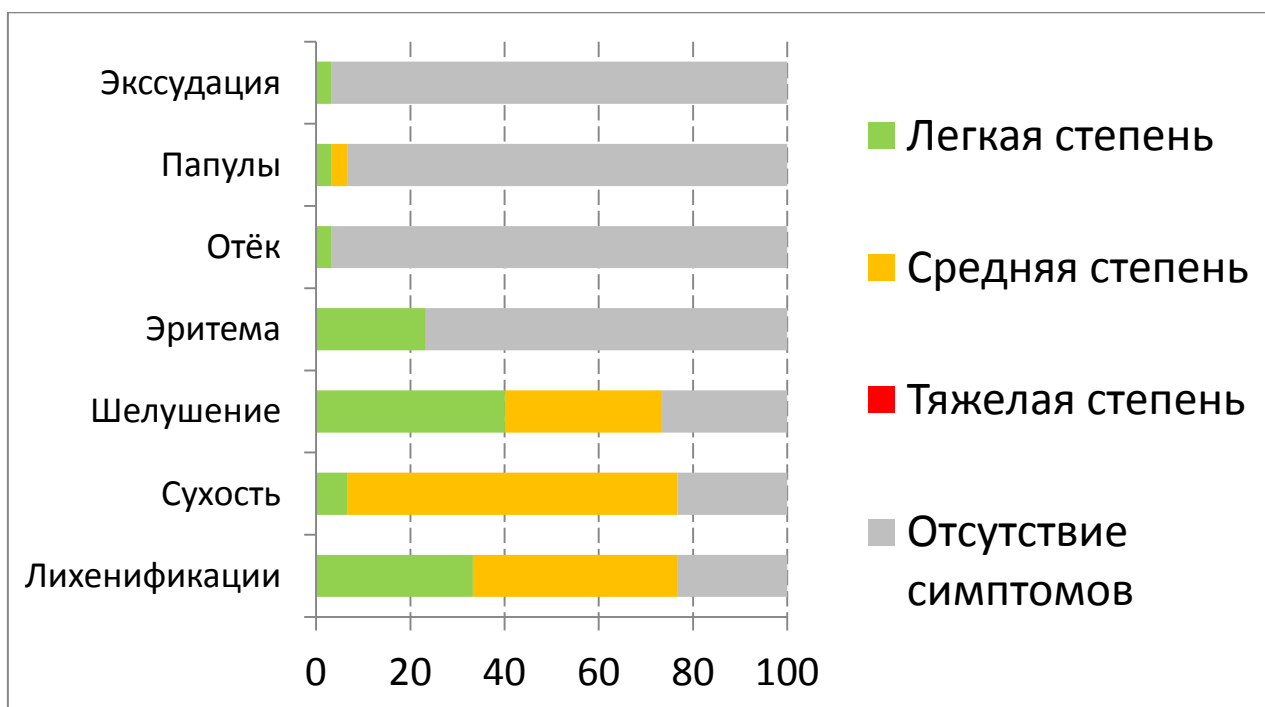


Диаграмма 8. Динамика клинических симптомов на 21-й день терапии.

К концу 3 недели уменьшились шелушение, сухость и лихенификация

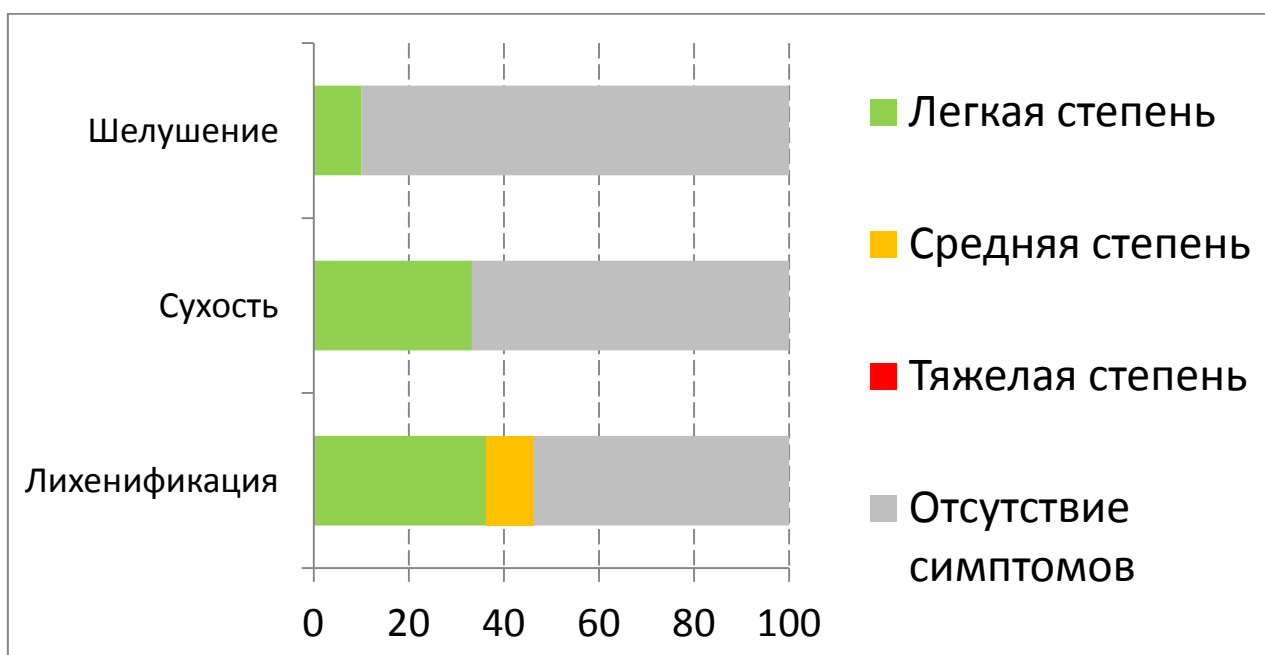
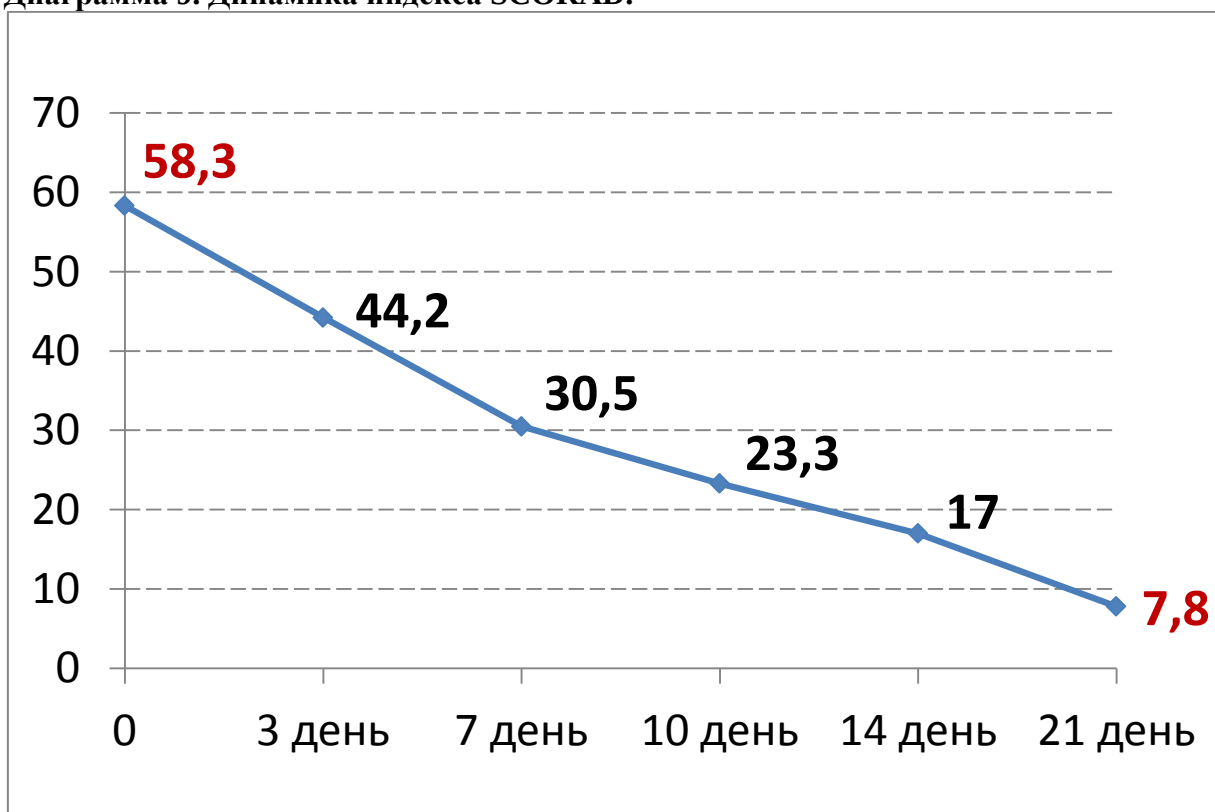


Диаграмма 9. Динамика индекса SCORAD.



К концу 1-й недели лечения индекс SCORAD снизился с $58,3 \pm 2,9$ до $30,5 \pm 2,6$, а концу терапии до $7,8 \pm 0,7$

Рис.1.

До лечения



Рис.2.

На 14 день терапии



Рис.3.

До лечения



Рис.4.

На 14 день терапии



ВЫВОД:

Такропик обладает выраженным терапевтическим эффектом, системной и местной безопасностью, хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать его для топической терапии АД.

Наиболее эффективным способом восстановления защитной функции эпидермиса является применение косметических средств, восстанавливающих структуру рогового слоя эпидермиса и предотвращающих ТЭПВ. Современные увлажняющие средства обладают разнообразными фармакодинамическими эффектами и предназначены для восстановления целостности кожного барьера и предупреждения его дальнейшего повреждения. Они являются средствами первого ряда при лечении пациентов с АД, экземой, псориазом и другими хроническими заболеваниями кожи.

Необходимо помнить о том, что хорошо увлажненная кожа требует меньшего количества тГКС. Нанесение тГКС непосредственно перед эмолиентом может привести к разведению продукта и распределению стероида в зоны, не требующие лечения. Изолированное применение эмолиентов без поддерживающей терапии топическими противовоспалительными средствами, увеличивает риск развития бактериальных осложнений.

Однако, несмотря на разнообразие существующих на фармацевтическом рынке увлажняющих базовых средств, актуальность этой проблемы сохраняется. Это послужило основанием для изучения эффективности линейки инновационных косметических средств «Atopic крем успокаивающий», «Atopic крем-стик успокаивающий», «Atopic крем для ежедневного ухода» (производитель ОАО «Аванта») у детей с диагнозом АД.

Входящий во все продукты серии STIMU-TEX® AS (производитель Pentapharm, Швейцария) - особый компонент растительного происхождения, сертифицированный в соответствии со стандартами ECOCERT на натуральную и органическую косметику, производится компанией Pentapharm (Швейцария). Запатентованный комплекс состоит из экстракта воска отработанного ячменного зерна, арганового масла и масла Ши. Воск

отработанного ячменного зерна эффективно смягчает кожу, заполняя дефекты рогового слоя. Аргановое масло богато витамином Е, содержит линолевую кислоту, каротиноиды и ненасыщенные жирные кислоты. Высокое содержание незаменимых жирных кислот в масле Ши улучшает состояние эпидермиса и обладает противовоспалительными свойствами.

«Atopic крем успокаивающий» предназначен для ухода за атопичной, сухой кожей с признаками раздражения, содержит STIMU-TEX® AS в концентрации 5%, благодаря чему интенсивно уменьшает зуд, снимает симптомы раздражения, устраняет сухость. Д-пантенол 5% обеспечивает эффективное увлажнение и ускорение регенерации кожи. Натуральный альфа-бисаболол обладает явно выраженным противовоспалительным действием.

«Atopic крем-стик успокаивающий» предназначен для ухода и восстановления сухой, чувствительной и раздраженной кожи и особенно удобен для применения на небольших участках раздражения. В его состав также входит STIMU-TEX® AS в концентрации 5% и натуральный альфа-бисаболол. Формула «безводного крема» обеспечивает смягчение и питание кожи, а также защиту от повышенной трансэпидермальной потери воды. Витамин Е – природный антиоксидант, защищает кожу от неблагоприятного воздействия окружающей среды.

«Atopic крем для ежедневного ухода» предназначен для ежедневного ухода за сухой, чувствительной и атопичной кожей, насыщен эмолиентами, которые интенсивно увлажняют, смягчают кожу, создают нежную защитную пленку и предотвращают потерю влаги. Входящий в состав крема глицерин оказывает увлажняющее действие. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, нормализует обменные процессы, связанные с восстановлением барьерных функций кожи.

Согласно данным производителя, все средства линейки «Atopic» не содержат в своем составе топических глюкокортикостероидов, парабенов, отдушек, красителей.

В открытом несравнительном наблюдательном исследовании приняли участие пациенты с АД, получающие лечение на кафедре дерматовенерологии Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности использования косметических средств «Atopic крем для ежедневного ухода», «Atopic крем успокаивающий», «Atopic крем-стик успокаивающий» у детей с диагнозом атопический дерматит.

В исследовании каждого средства принимали участие по 15 детей с АД в возрасте от 3 до 12 лет. Для каждого косметического средства были разработаны критерии включения и исключения из исследования, определены алгоритм использования средств и определения их эффективности.

1. «Atopic крем успокаивающий».

Критерии включения:

- Дети с АД в стадии обострения.
- Наличие выраженных эритемы, отека обширных участках, сухости кожи, зуда, нарушений сна.

Критерии исключения:

- Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях на момент проведения данного исследования.
- Пациенты с наличием мокнутия и инфицирования кожи.

Это средство рекомендовали наносить на чистую и сухую кожу дважды в день – утром и вечером в течение 14 дней исследования. Определение врачом состояния кожи пациентов проводилось перед началом исследования и на 14 день терапии и включало оценку всех необходимых параметров для расчета индекса SCORAD.

2. «Atopic крем-стик успокаивающий».

Критерии включения:

- Дети с АД в стадии обострения.
- Наличие выраженных эритемы, отека, эксфолиаций, лихенификации на ограниченных участках, сухости кожи, зуда, нарушений сна.

Критерии исключения:

- Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях на момент проведения данного исследования.
- Пациенты с наличием мокнутия и инфицирования кожи.

Это средство рекомендовали наносить на чистую и сухую кожу дважды в день – утром и вечером в течение 14 дней исследования. Определение врачом состояния кожи пациентов проводилось перед началом исследования и на 14 день терапии и включало оценку всех необходимых параметров для расчета индекса SCORAD.

3. «Atopic крем для ежедневного ухода».

Критерии включения:

- Дети с АД после уменьшения острых явлений АД, но с сохраняющимися сухостью кожи, зудом, нарушениями сна.

Критерии исключения:

- Пациенты, участвующие в других клинических исследованиях на момент проведения данного исследования.
- Пациенты, не подходящие для участия в исследовании по другим причинам согласно решению исследователя.

Это средство рекомендовали наносить на чистую и сухую кожу дважды в день – утром и вечером в течение 28 дней исследования. Определение врачом состояния кожи пациентов проводилось перед началом исследования, на 14 и 28 дни терапии и включало оценку всех необходимых параметров для расчета индекса SCORAD, уровня гидратации рогового слоя эпидермиса, ТЭПВ с использованием прибора DermaLabCombo «CORTEX» (гидратация - единица измерения μS , ТЭПВ - единица измерения $г/м^2/ч$).

Результаты:

«Atopic крем успокаивающий».

Основными симптомами пациентов в первой группе были наличие эритемы, отека, эксфолиаций на обширных участках, сухость кожи, зуд и нарушение сна (Диаграмма 10). До начала терапии индекс SCORAD варьировал в диапазоне 19,7-69,2, среднее значение 38,7.

На 14 день исследования отмечалось побледнение эритемы, уменьшение отека; резко уменьшились субъективные симптомы, такие как зуд, нарушения сна (Диаграмма 11). Описанные изменения сопровождались снижением индекса SCORAD более чем в 2 раза (Диаграмма 12).

«Atopic крем-стик успокаивающий»

Основными симптомами пациентов во второй группе были наличие эритемы, отека, эксфолиаций, лихенификации на ограниченных участках, сухость кожи, зуд и нарушение сна (Диаграмма 13). До начала терапии диапазон индекса SCORAD составлял 17,4-91,0 среднее значение 42,3.

На 14 день исследования отмечалось значительное уменьшение выраженности проявлений АД (Диаграмма 14), что привело к снижению индекса SCORAD более чем в 2 раза, за счет снижения объективных, субъективных симптомов (Диаграмма 15).

Все участвующие в исследовании указали на хорошие органолептические свойства и удобство использования обоих продуктов при нанесении на зону обострения. Особенно отмечено удобство использования формы крема-стика при нанесении на ограниченные участки поражения.

«Atopic крем для ежедневного ухода»

Основными симптомами пациентов в третьей группе были наличие неяркой отечной эритемы, линейных эксфолиаций, лихенификации, сохраняющиеся выраженные сухость кожи, зуд, нарушения сна (Диаграмма 16).

До начала терапии индекс SCORAD варьировал в диапазоне 10,6-63,0, среднее значение 22,9. На 14 день исследования при оценке динамики уменьшения выраженности симптомов АД (Диаграмма 17) индекс SCORAD (Диаграмма 17) снизился на 30%, среднее значение 15,4 ($p < 0,01$). На 28 день отмечался значительный регресс всех симптомов АД (Диаграмма 17), индекс SCORAD (Диаграмма 18) снизился более чем в 3 раза ($p < 0,01$).

Регулярное применение средства привело к росту уровня гидратации эпидермиса на 15% на 14 исследования ($p < 0,01$) (Диаграмма 19). На 28 день показатель увлажненности кожи увеличился почти на 18% (204,64) по сравнению с исходными значениями (168,64) ($p < 0,01$).

Начальное значение ТЭПВ (9,09) снизилось на 14 день на 10% ($p < 0,01$), на 28 день исследования на 20% ($p < 0,01$) (Диаграмма 20).

Побочные реакции при применении средства не были отмечены ни у одного ребенка.

Диаграмма 10. Основные симптомы пациентов, тестирующих «Atopic крем успокаивающий».

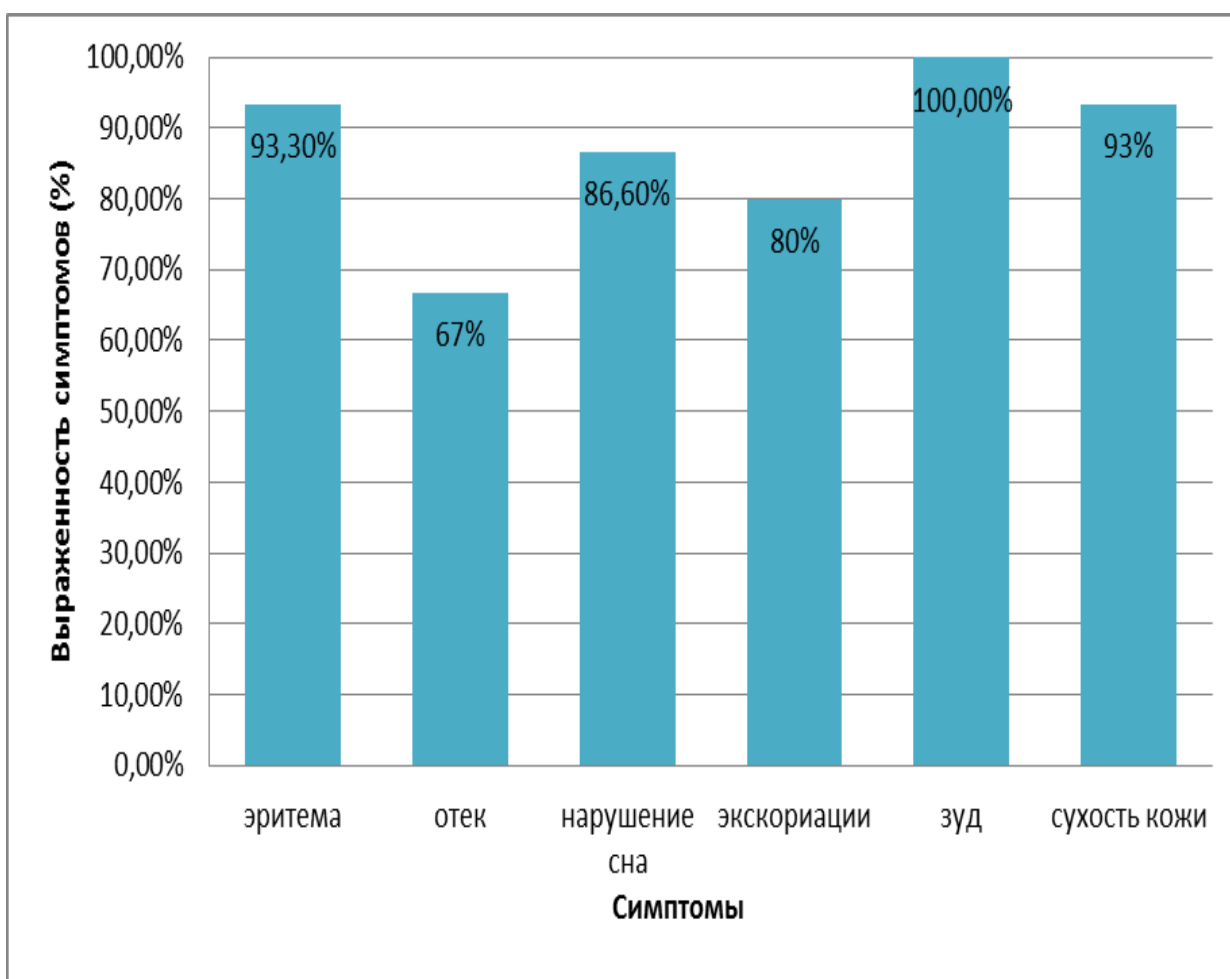


Диаграмма 11. Динамика выраженности симптомов при использовании «Atopic крем успокаивающий»

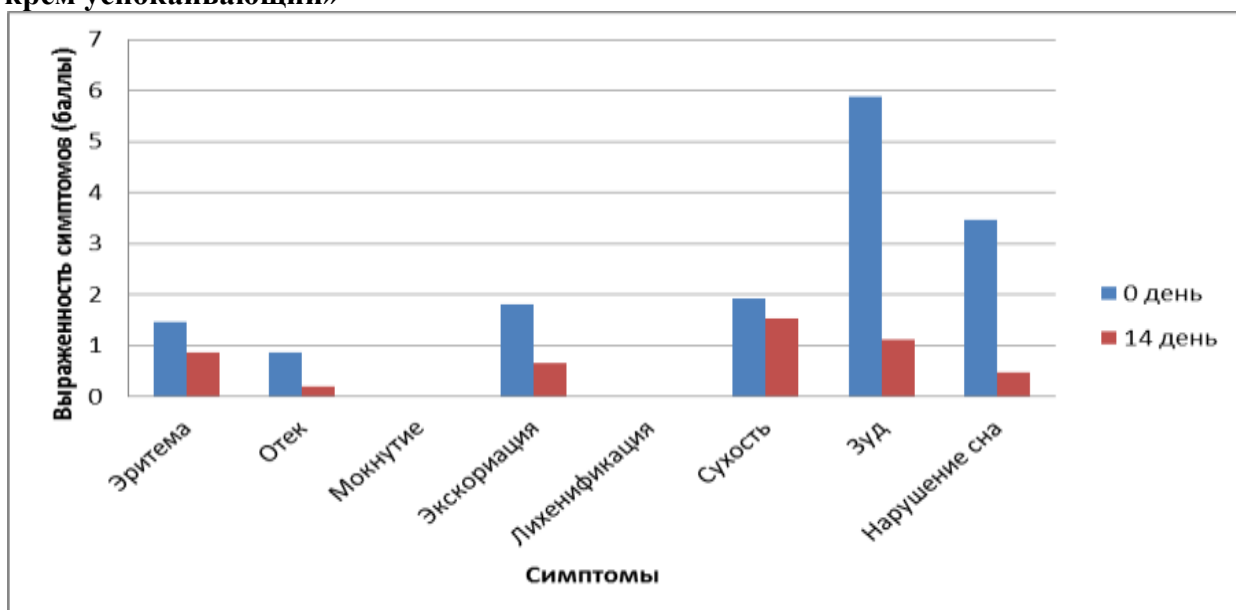


Диаграмма 12. Динамика индекса SCORAD при использовании «Atopic крем успокаивающий».

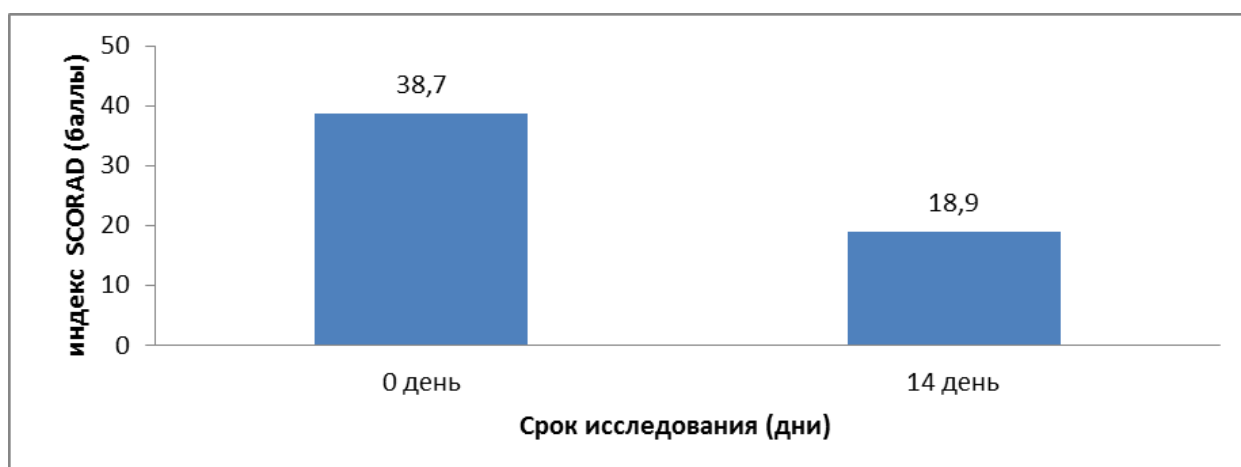


Диаграмма 13. Основные симптомы пациентов, тестирующих «Atopic крем-стик успокаивающий».

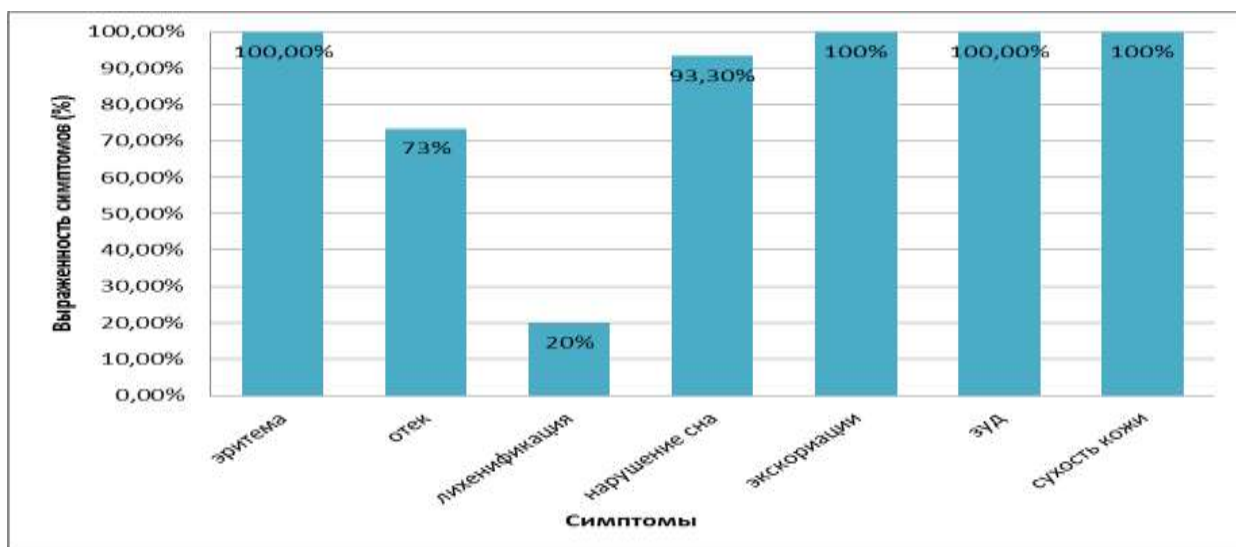


Диаграмма 14. Динамика выраженности симптомов при использовании «Atopic крем-стик успокаивающий».

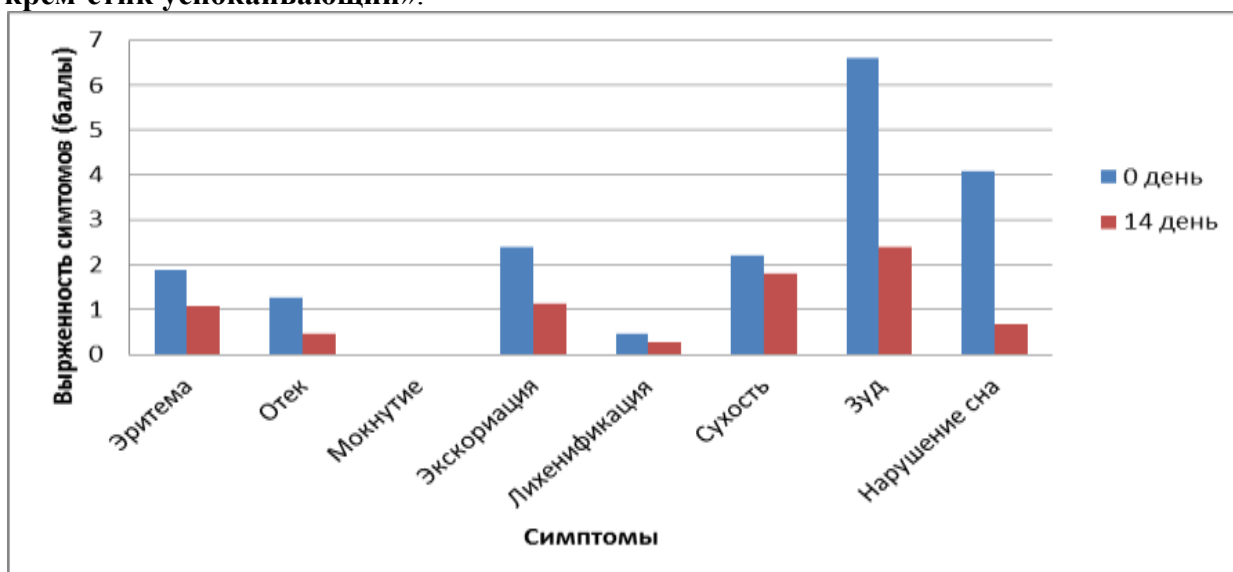


Диаграмма 15. Динамика индекса SCORAD при использовании «Atopic крем-стик успокаивающий».

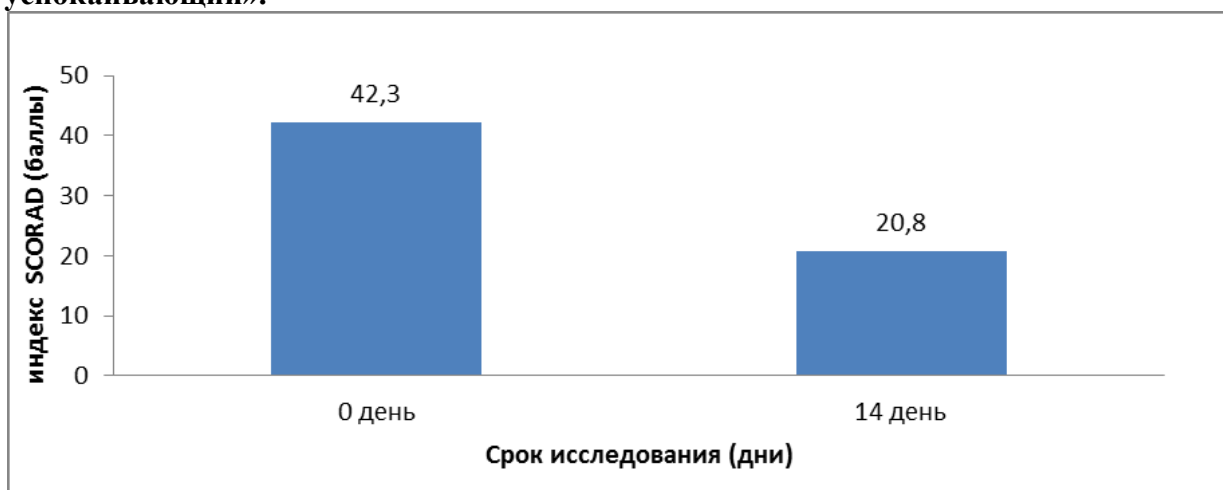


Диаграмма 16. Основные симптомы пациентов в группе, тестирующей «Atopic крем для ежедневного ухода».

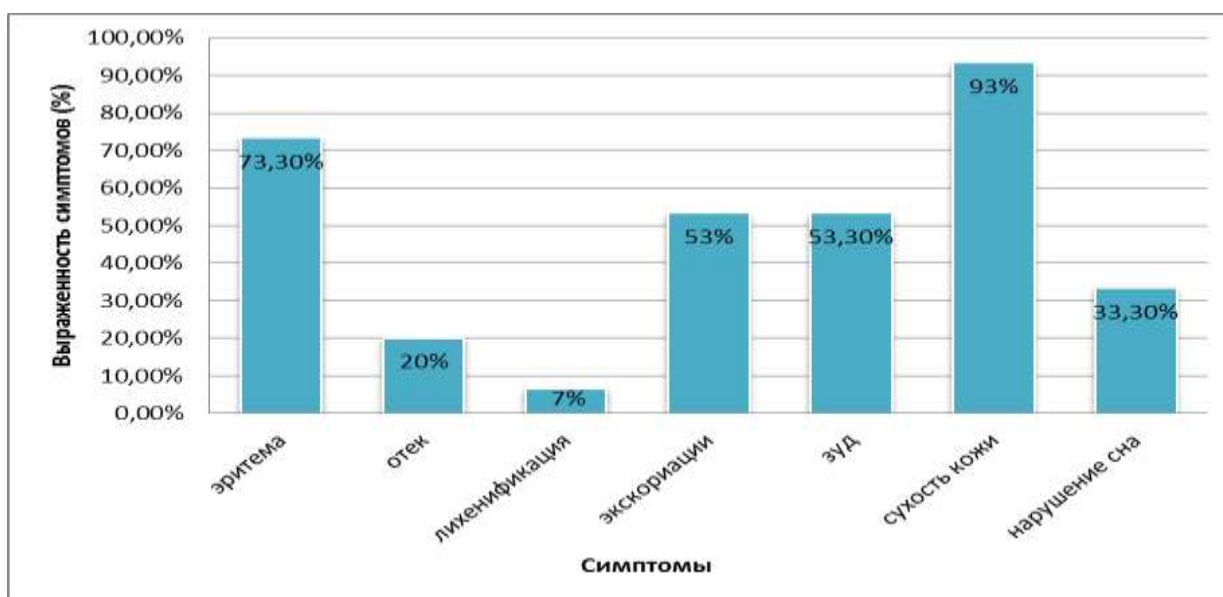


Диаграмма 17. Динамика выраженности симптомов при использовании Atopic крем для ежедневного ухода.

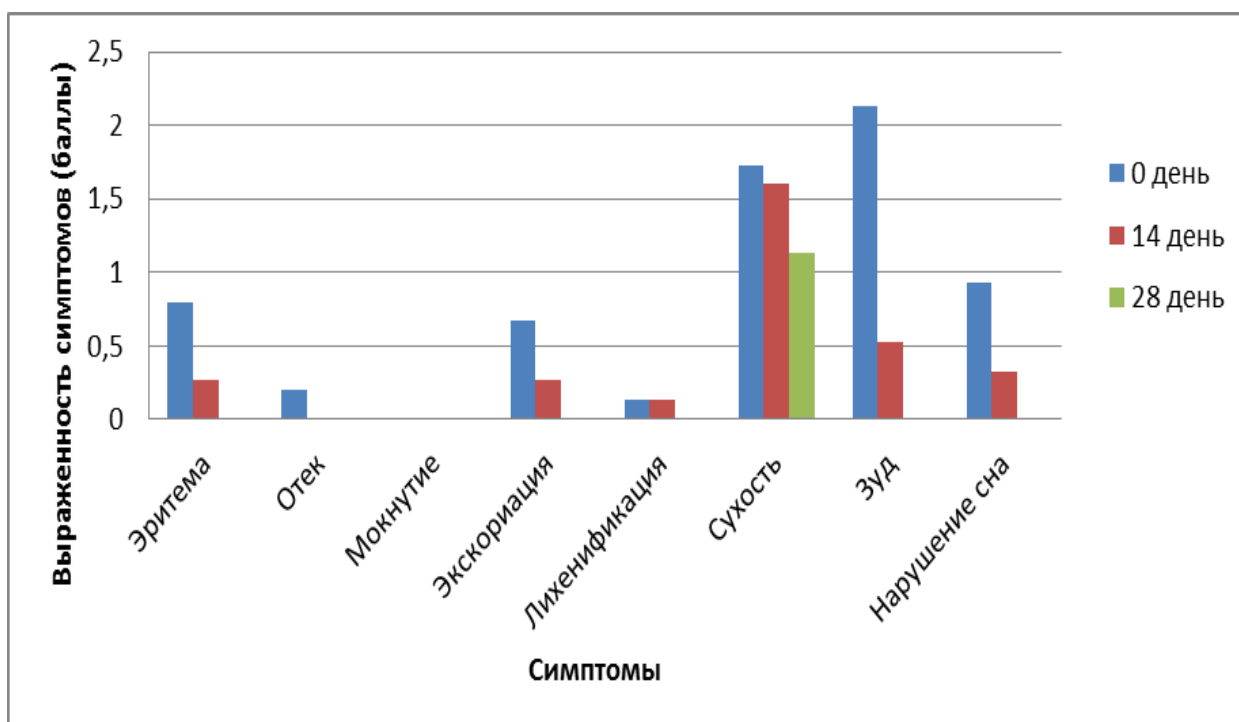


Диаграмма 18. Динамика индекса SCORAD

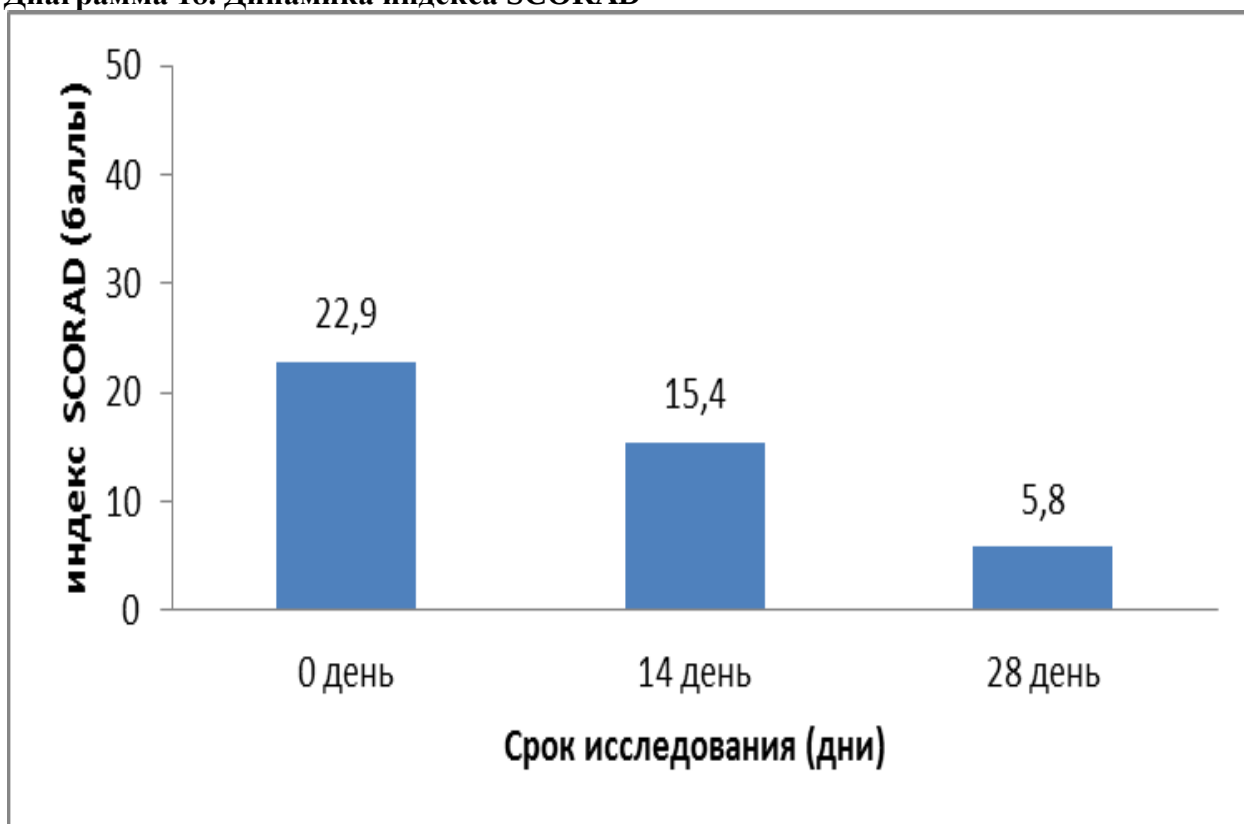


Диаграмма 19. Изменение уровня гидратации кожи.

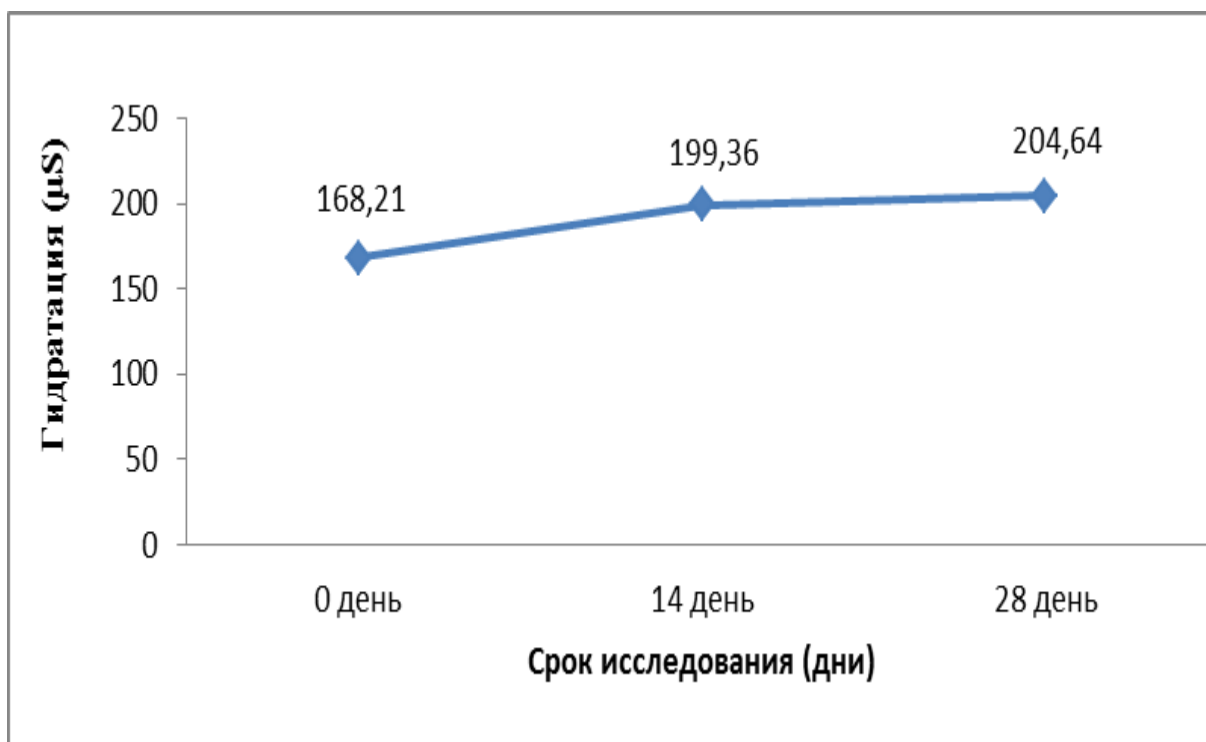
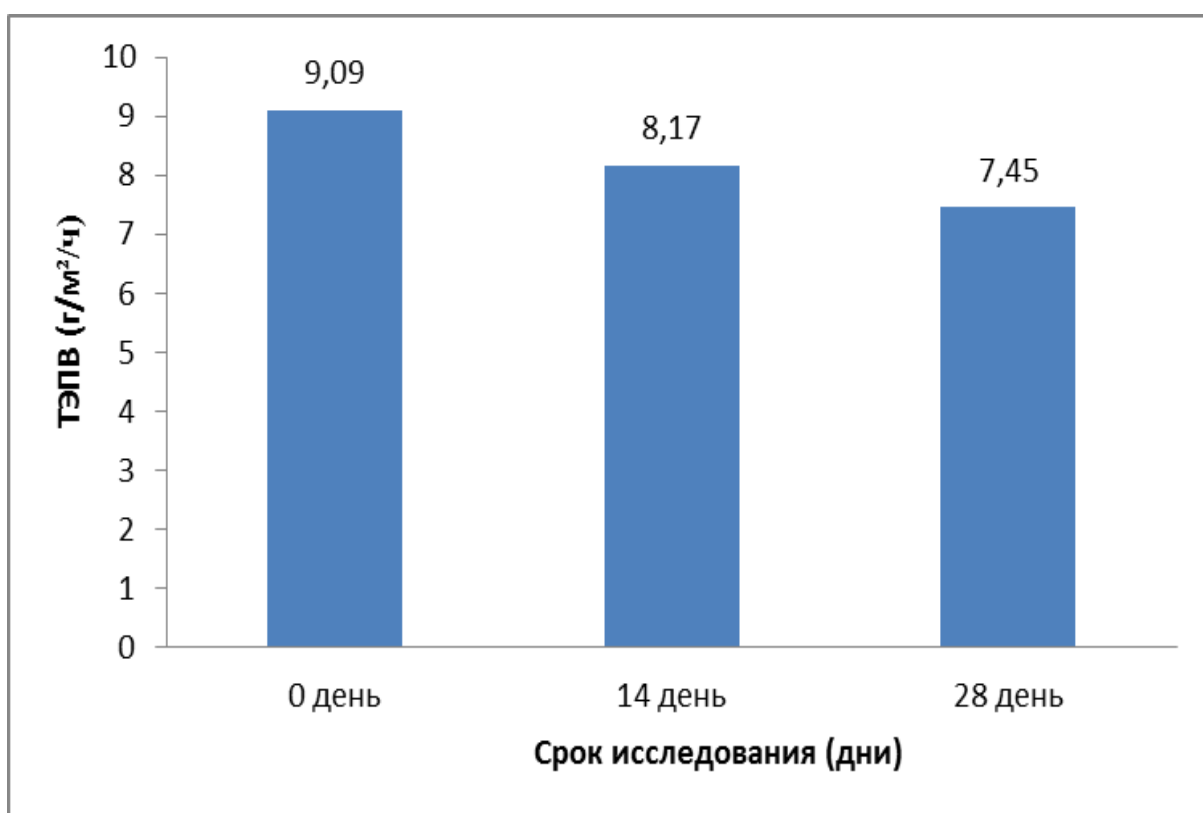


Диаграмма 20. Изменение уровня ТЭПВ



Микробная экзема

Лидирующие позиции по частоте встречаемости среди аллергодерматозов занимает микробная экзема. Микробная экзема — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом, аллергической реакцией сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, развивающейся на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших иммунных и эндокринных регуляторных систем организма.

Согласно современным представлениям, пусковым, поддерживающим иотягчающим фактором у больных экземой может являться микробная сенсibilизация.

На 1 см² кожи здорового человека приходится до 10⁷ бактерий. Большая часть микроорганизмов (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus* spp., *Sarcina* spp., коринеформные бактерии, *Propionibacterium* spp.) составляет резидентную микрофлору, которая играет важную роль в защите кожных покровов от патогенных микробов. Другая группа образует транзитную микрофлору, представленную условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. При хронических дерматозах нередко происходит нарушение баланса микроорганизмов на поверхности кожи, обусловленное особенностями рогового слоя: увеличением выделения воды через эпидермис, нарушением секреции сальных желез, нарушением кератинизации, сдвигом pH кожи из кислой в нейтральную сторону.

У пациентов с микробной экземой дисбиоз в очагах поражения проявляется выраженным увеличением количества *Staphylococcus aureus* и присоединением *Streptococcus pyogenes*, которые вытесняют представителей резидентной микрофлоры. Патогенные микроорганизмы обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсibilизации организма и способствует перестройке иммунного ответа.

У больных микробной экземой регистрируется относительное увеличение содержания лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD4+, CD25+, CD95+, CD3+, HLA-DR+ маркеры, увеличение соотношения CD4+/CD8+, относительное уменьшение содержания клеток, экспрессирующих CD8+, CD16+ маркеры и фагоцитарной активности лейкоцитов. Снижение уровня CD8+, возможно, связано с их перераспределением в очаг воспаления в коже. Увеличение экспрессии HLA-DR+ является адекватной реакцией Т-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Супрессия В-лимфоцитов приводит к более тяжелым поражениям организма антигеном. Угнетение гуморального иммунного ответа проявляется в снижении концентраций сывороточных IgM, IgG, комплемента, повышении концентраций сывороточного IgA и миелопероксидазы.

В связи с активным воспалительным процессом в коже наблюдается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 и ИЛ-1α, а уровень ИЛ-1β и ФНО-α, напротив, снижается.

Вышеописанное свидетельствует о том, что возможность внедрения инфекционных агентов зависит, прежде всего, от состояния иммунной системы. При первичных или при вторичных иммунодефицитных состояниях в ответ на внедрение микробных или химических аллергенов развивается слабый иммунный ответ. Возникающая персистенция аллергенов приводит к еще большей дисфункции иммунной системы.

Устранение действия микробной, микотической диссеминации и нормализация микробного пейзажа при микробной экземе является ключевым принципом лечения пациентов, препятствующим рецидивированию хронической экземы. Поэтому важным аспектом терапии микробной экземы являются антибактериальные и антимикотические средства.

С учетом вышесказанного, представляется патогенетически обоснованным применение топического комбинированного четырехкомпонентного препарата крема "Тетрадерм". Одним из компонентов лекарственного средства является антибиотик

широкого спектра действия из группы аминогликозидов – гентамицина сульфат, активный в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* и др.) бактерий. Второй компонент представлен противогрибковым препаратом синтетического производного имидазола – экконазолом, который оказывает фунгицидное и антибактериальное действие в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, *Corynebacterium minutissimum*, *Malassezia furfur* и дерматофитов *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*. Третьим компонентом является синтетический глюкокортикостероид – мометазонафуроат, обладающий выраженным антиэкссудативным, противозудным и противовоспалительным эффектами. В состав препарата также включён декспантенол – производное пантотеновой кислоты, который стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Таким образом, препарат одновременно оказывает антибактериальное, фунгицидное, противовоспалительное, противозудное и регенерирующее действие.

Целью настоящего исследования явилось изучение микробного пейзажа у больных микробной экземой и оценка клинической эффективности и безопасности применения крема «Тетрадерм» у таких пациентов.

Материалы и методы.

Под наблюдением на кафедре дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России находились 60 пациентов (26 мужчин, 34 женщины) с микробной экземой средней степени тяжести. Продолжительность заболевания составляла от 2 месяцев до 1 года. У 37 (61,6%) больных кожный патологический процесс носил ограниченный, у 23 (38,4%) пациентов распространённый характер.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- больные с диагнозом микробная экзема;
- максимальная давность заболевания до одного года;

Критерии исключения:

- использование топических средств с антибактериальным, фунгицидным или фунгистатическим действием в течение 2 недель до начала исследования;
- применение в терапии системных глюкокортикостероидов, антибактериальных, противогрибковых препаратов в течение 2 недель до начала исследования;
- опухоли кожи;
- язвенные поражения кожи.

Все пациенты методом случайного отбора были разделены на 2 равнозначные группы: 1-я – исследуемая группа и 2-я группа сравнения. Для верификации микробных агентов у всех больных проводили бактериологическое исследование содержимого пустул и отделяемого эрозий. Пациенты обеих групп получали традиционную системную терапию: десенсибилизирующие средства, антигистаминные препараты, седативные и ферментные препараты. Больные исследуемой группы ($n = 30$) получали топическую терапию кремом «Тетрадерм» 2 раза в день на протяжении 14 дней. Наружная терапия пациентов группы сравнения ($n = 30$) проводилась кремом мометазона фуроата в сочетании с эритромициновой и клотримазоловой мазями 2 раза в день в течение 14 дней. Эффективность проводимой терапии оценивали на 7-й и 14-й день с учётом данных бактериологического исследования содержимого пустул и отделяемого эрозий, расчёта индексов EASI (Eczema Area and Severity Index), ДИКЖ (Дерматологический Индекс Качества Жизни), клинической динамики экзематозного процесса.

Результаты и обсуждение.

Микробный пейзаж очагов микробной экземы до начала лечения у пациентов

группы исследования характеризовался широким спектром видового состава. Доминирующим видом являлся *S. aureus*, выделяемый в 100,0% (30) случаев. У 70,0% (21) пациентов установлена колонизация кожных покровов *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. культурально верифицировались у 66,6% (20) и 43,3% (13) обследуемых соответственно.

В группе сравнения лидирующее положение также занимал *S. aureus*-100,0% (30) больных. Бактериологический анализ пациентов данной группы выявил наличие высокой степени колонизации *S. epidermidis* в 73,3% (22), *Streptococcus* spp. в 60,0% (18), *Candida* spp. в 36,6% (11) случаев. (Диаграмма 9).

Анализируя полученные данные пациентов обеих групп, можно резюмировать, что у 28,3% (17) больных микроорганизмы высевались в виде монокультуры, у остальных 71,6% (43) – в виде ассоциации 3-4 микроорганизмов.

На 7-й день терапии (Диаграмма 10,11,12,13) у пациентов исследуемой группы в видовом составе биотопов отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение доли *S. aureus* до 40,0% (12), тогда как в группе сравнения он был идентифицирован в 70% (21) случаев. В аналогичный период только у 36,6% (11) больных первой группы был констатирован

S. epidermidis, а во второй группе отмечены более высокие его показатели - 66,6% (20). Анализ верификации *Streptococcus* spp., *Candida* spp. у пациентов первой группы выявил значительное уменьшение ($p < 0,05$) их численности до 20,0% (6) и 16,6 % (5) соответственно. Во второй группе обсемененность *Streptococcus* spp. была получена у 46,6% (14), *Candida* spp. - у 30% (9) больных, т.е. практически не отличалась от исходной.

На 14-й день терапии (Диаграмма 10,11,12,13) установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение *S. aureus* как в первой, так и во второй группах - до 10,0% (3) и 33,3% (10) случаев соответственно. Необходимо заметить, что к моменту окончания исследования доля *S. aureus* в 3,33 раза была выше во второй группе. Показатели выявления *Staphylococcus epidermidis* у пациентов исследуемой группы были очень низкими - 3,3% (1), а в группе сравнения составили 26,6% (8) случаев, что в 8,06 раза выше, чем в первой группе. *Streptococcus* spp., *Candida* spp. в исследуемой группе не верифицировались, а в группе сравнения сохранялись у 26,6% (8) и 10,0% (3) пациентов.

Сравнительный анализ микропейзажа очагов микробной экземы у пациентов обеих групп к моменту окончания терапии показал более высокую выраженность дисбиотических изменений в группе сравнения.

Величины индекса EASI (Диаграмма 14) до начала лечения у пациентов обеих групп (исследуемой и сравнения) были практически идентичны - 35,8 и 35,6 соответственно. На 7-е сутки в первой группе отмечалось более выраженное снижение значения индекса EASI до 24,7, в сравнении со второй группой, где показатель понизился незначительно до 31,6. Значимое снижение показателя мы наблюдали к 14-му дню терапии в обеих группах до 10,2 и 22,3 соответственно ($p < 0,05$), однако в первой группе значение индекса EASI снизилось в 3,50, а во второй только в 1,59 раза.

Исходное значение ДИКЖ (Диаграмма 15) у пациентов первой группы составило 21,1, второй - 20,3. На 7-й день терапии у пациентов исследуемой группы зафиксировано падение значения индекса до 11,8, тогда как в группе сравнения он опустился только до 18,4. Статистически значимое снижение величины ДИКЖ до 7,1 ($p < 0,05$) зарегистрировано в первой группе к моменту окончания терапии, а у пациентов второй группы данный показатель был в 2,29 раза выше и соответствовал - 16,3.

Анализ динамики кожного патологического процесса выявил более ранний регресс и отчетливое уменьшение площади поражения кожи и тяжести течения экзематозного процесса у пациентов, получавших терапию кремом "Тетрадерм", по сравнению с пациентами группы сравнения. Эффективность препарата была зарегистрирована уже на 5-е сутки применения: активно регрессировали гиперемия, отечность, зуд, жжение.

В результате проведенного нами исследования установлено, что у пациентов,

применявших крем «Тетрадерм», на фоне положительных изменений микробного пейзажа отмечался более быстрый регресс дерматоза, практически полное подавление патогенной бактериальной флоры и значительное улучшение качества жизни.

ВЫВОД:

Микробный пейзаж кожи больных микробной экземой характеризовался высокой степенью обсемененности *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, на фоне средних показателей верификации *Streptococcus* spp., *Candida* spp. Комбинация выраженного противовоспалительного, антибактериального антимикотического и регенерирующего эффектов крема «Тетрадерм» обуславливает его высокую эффективность и перспективность применения в качестве препарата выбора топической монотерапии микробной экземы.

Диаграмма 21. Состав микробиоценоза очагов микробной экземы обследованных групп пациентов.

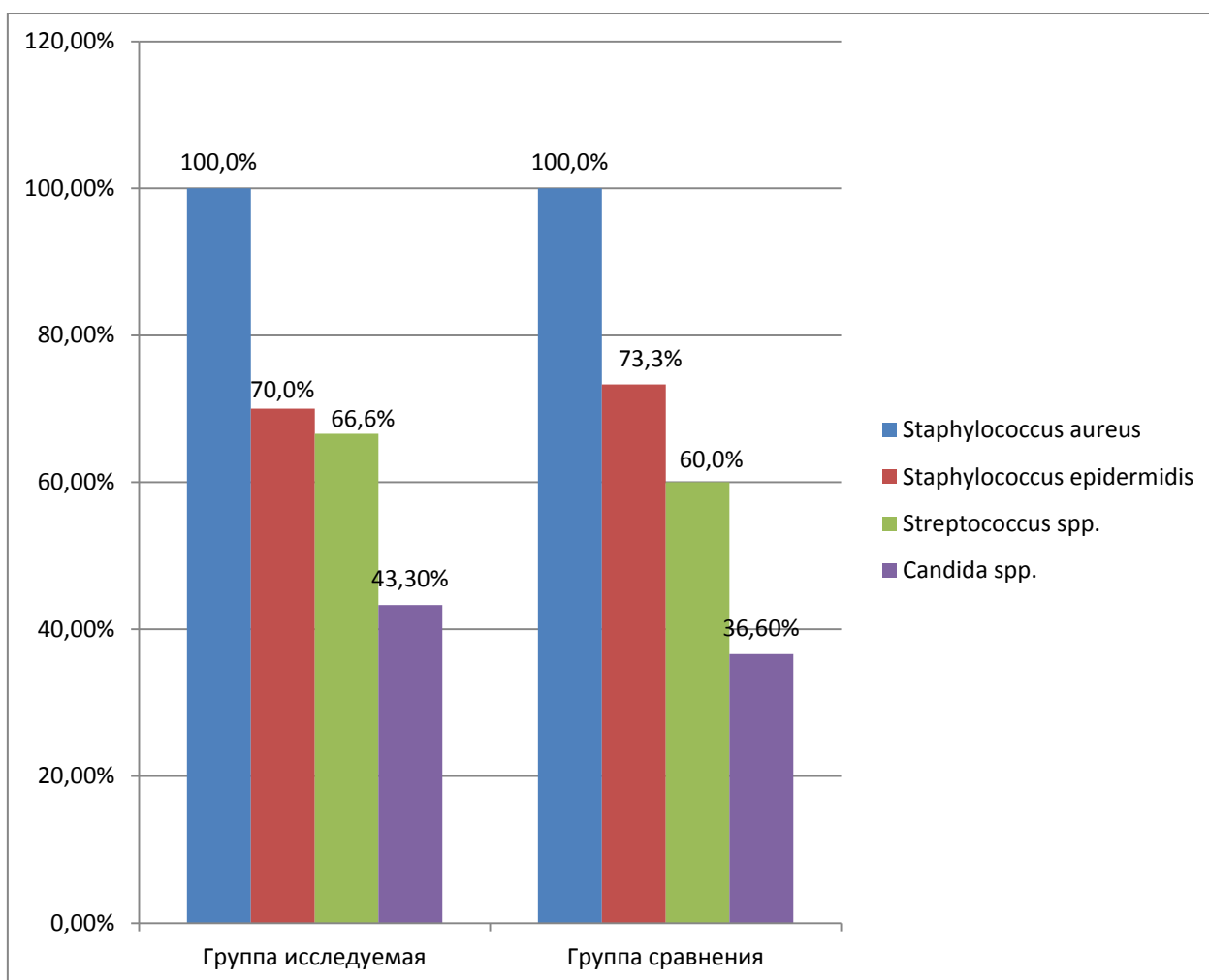


Диаграмма 22. Динамика верификации *S. aureus* в очагах поражения у пациентов микробной экземой в процессе терапии.



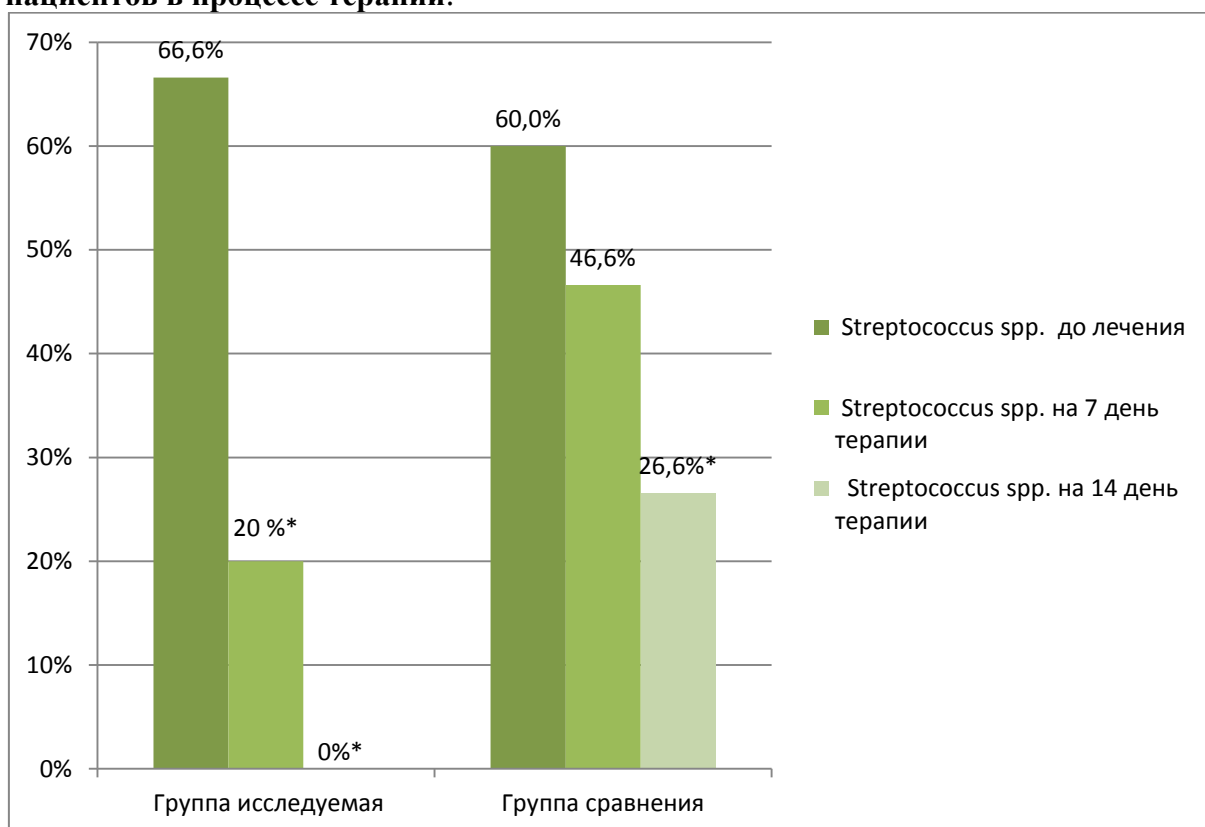
Примечание: *- $p < 0,05$

Диаграмма 23. Динамика верификации *S. epidermidis* в очагах поражения у пациентов микробной экземой в процессе терапии.



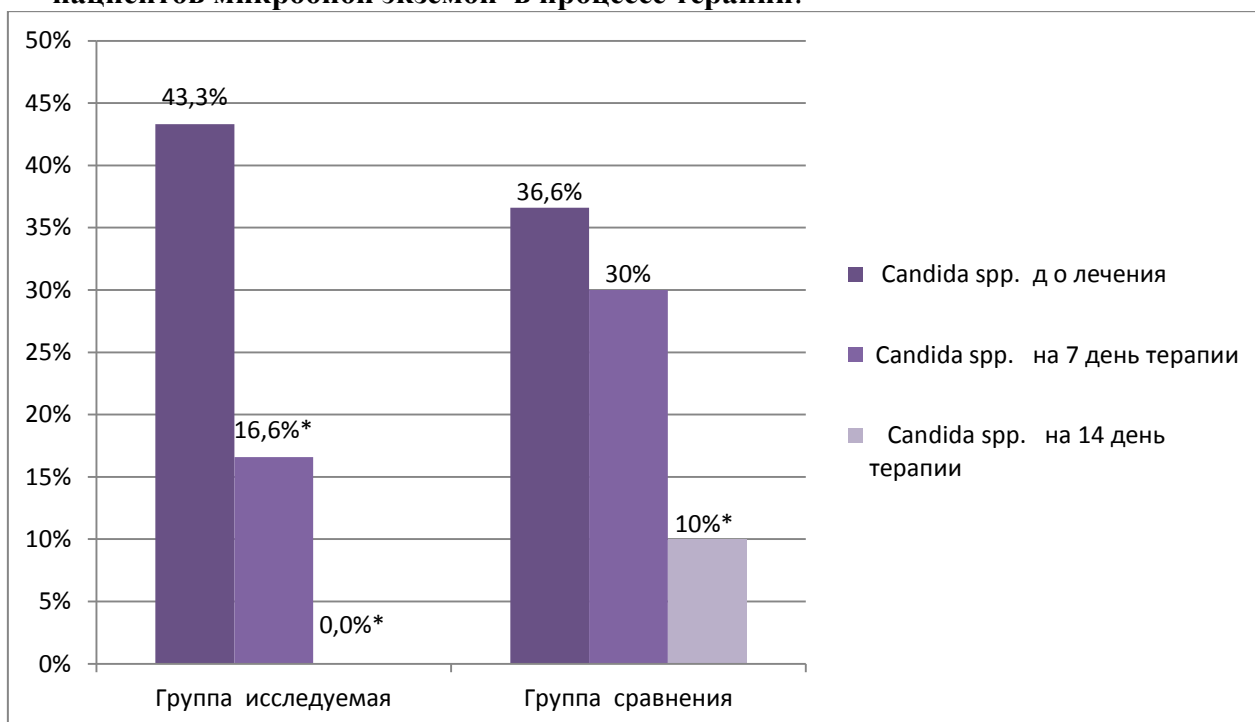
Примечание: *- $p < 0,05$

Диаграмма 24. Динамика верификации Streptococcus spp. в очагах поражения у пациентов в процессе терапии.



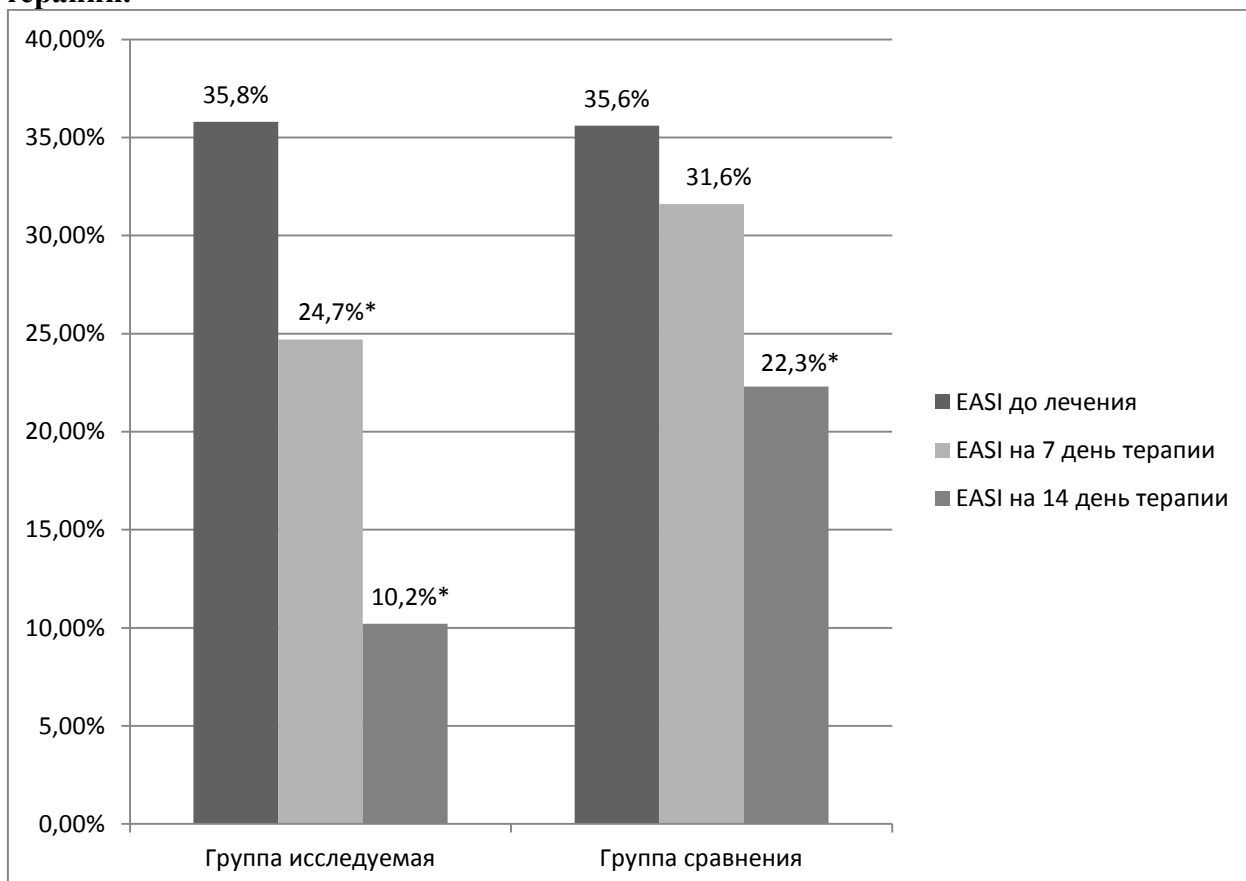
Примечание: *- $p < 0,05$

Диаграмма 25. Динамика верификации Candida spp. в очагах поражения у пациентов микробной экземой в процессе терапии.



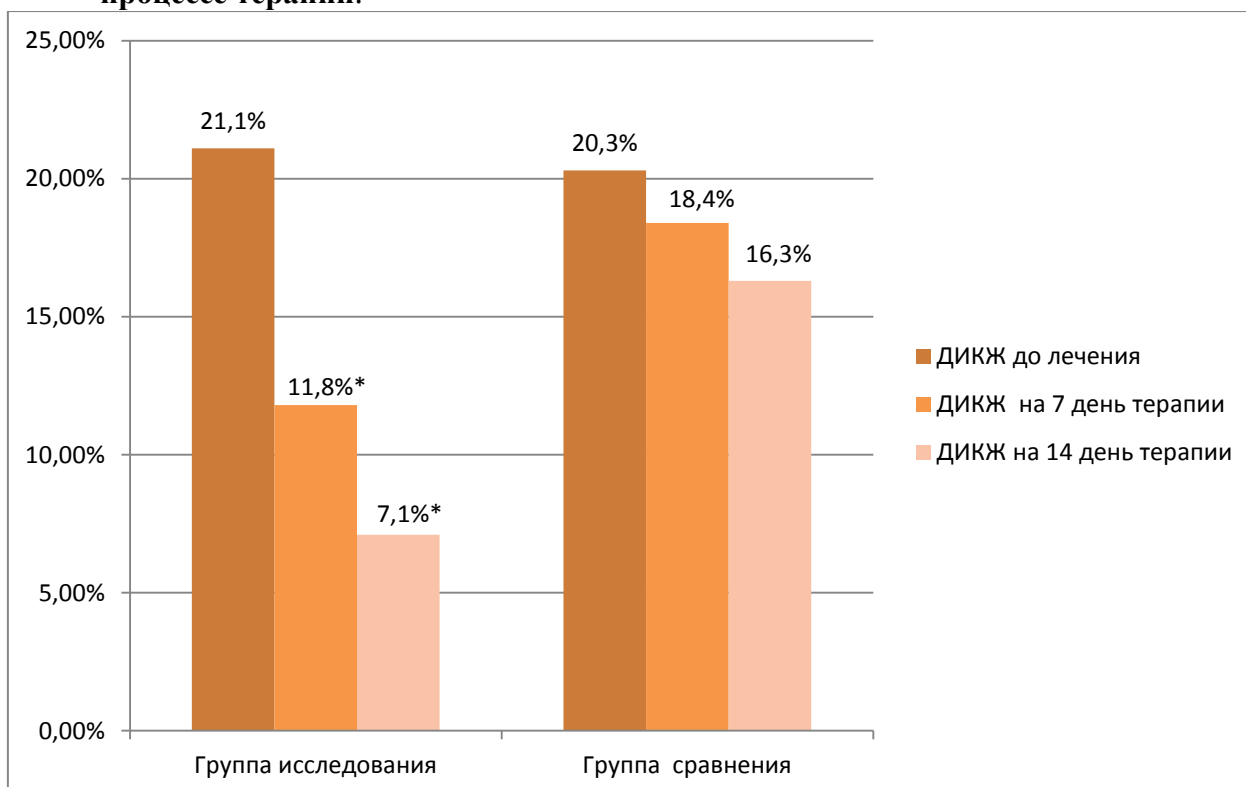
Примечание: *- $p < 0,05$

Диаграмма 26. Динамика индекса EASI у пациентов с микробной экземой в процессе терапии.



Примечание: *- $p < 0,05$

Диаграмма 27. Динамика индекса ДИКЖ у пациентов с микробной экземой в процессе терапии.



Примечание: *- $p < 0,05$

ВЫВОД:

1. Наружная терапия была и остаётся прерогативой врачей-дерматовенерологов.
2. В создании концептуального подхода к наружной терапии больных АтД, на наш взгляд, должны быть использованы принципы: непрерывности ее проведения, адекватности подбора препаратов, этапности, иерархии, комбинированности, что позволит создать инструмент управления данным заболеванием.

2.2. Алгоритм снижения стероидной нагрузки при atopическом дерматите у детей

Распространенность atopического дерматита (АтД) в общей структуре дерматозов составляют 5-30%, в структуре алергодерматозов - 50-60%. У детей АтД является лидирующей дерматологической патологией и составляет 3-15 %. На протяжении последних лет регистрируется стойкая тенденция увеличения числа больных. Так в странах Европы за последние три десятилетия прошлого века рост заболеваемости детей увеличился в 6,6 раза, а в РФ за 5 лет 21-го столетия в 1,9 раза, а спустя 5 лет еще в 2 раза.

АтД генетически детерминированный дерматоз, где ведущий фактор формирования atopии - мутация гена филаггрина (FLG):

- Pq13.5; Ppl5.4; Iq21 - область расположена смежно с FLG и содержит ряд генов-регуляторов структуры и функции эпидермиса
- 3ql3.2 3p21.33; 5q22.1 и 20ql3.33 - регионы, непосредственно связанные с геном FLG
- 2ql2- содержит рецепторы цитокинов IL1RL1, IL18R1 и IL33, последний секретируется в поврежденных тканях кожи, инициирует иммунные ответы Th2-типа
- 5q31.1- содержит кластер из цитокина и генов иммунного ответа
- 7p22; 5q23-31, 6p21.1-p23, 10q21.2 11ql3 - картирован ген, кодирующий β -цепь высокоаффинного рецептора для IgE (Fc ϵ RI)

Изменения эпидермального барьера при АтД возникают:

- дефекты филаггрина;
- увеличение активности серинопротеазы;
- снижение количества и разнообразия керамидов.

Нарушение кератинизации и уменьшение естественного увлажнения кожи при АтД.

Мутации в генах, регулирующих активность специфической протеазы (отвечает за трансформацию профилаггрина в филаггрина). Th-2-цитокнины $\downarrow$ экспрессию протеазы Caspase 14, регулирующей трансформацию мономеров филаггрина в NMF.

При АтД установлен дефицит основных липидных составляющих кожного барьера. Мутации в гене, кодирующем филаггрина приводят к снижению количества керамидов, полиненасыщенной жирной кислоты ω 6- серии, особенно γ -линоленовой кислоты (ω 6) и снижению активности фермента ω 6-десатуразы. Повреждение гидролипидного слоя кожи увеличивает ТЭПВ и приводит к выраженной сухости и повышению чувствительности к различным раздражителям.

Каскад нарушений формирует при АтД «замкнутый круг».

При увеличении трансэпидермальной потери влаги развивается ксероз и реактивный кератоз, что приводит к зуду и расчёсыванию, далее активируется выброс медиаторов воспаления и повреждение эпидермиса. Снижение эластичности корниоцитов, приводит к увеличению межклеточных промежутков и открывает ворота для антигенных стимуляторов в результате чего активируется выброс медиаторов воспаления и повреждение эпидермиса.

Симптомокомплекс atopичной кожи представлен выраженным ксерозом, лихенифицированной кожей с большим количеством экскориаций и мелкопластинчатых

чешуек, эритематозно-сквамозными, папулезными очагами, гиперпигментацией, дермографизмом белым стойкий или смешанным, выраженным зудом, постоянным, реже – приступообразный и склонностью к генерализации.

Клинические проявления АД могут иметь:

- легкое;
- среднетяжелое;
- тяжелое течение.

При легком течении проявляются ограниченные участки кожи, слабая эритема или лихенизация, слабый зуд кожи, редкие обострения (1-2 раза в год).

При среднетяжёлом течении распространенный характер поражения кожи с умеренной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, умеренный зуд, более частые обострения (3-4 раза в год) с короткими ремиссиями.

При тяжелом течении: диффузный характер поражения кожи с выраженной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, постоянный сильный зуд и практически непрерывное рецидивирующее течение.

Дифференциальная диагностика АД проводится с чесоткой, себорейным дерматитом, пеленочным дерматитом, ихтиозом, псоризом, микробной экземой, розовым лишаем Жибера, герпетическим дерматитом Дюринга, Т-клеточной лимфомой кожи на ранних стадиях.

АтД – междисциплинарная проблема. Показания к назначению консультаций смежных специалистов.

- Дерматолог- постановка диагноза, проведение диф. диагностики с другими кожными заболеваниями, подбор и коррекция терапии, обучение пациента.
- Аллерголог - аллергологическое обследование, назначение элиминационной диеты, установление причинно-значимых аллергенов, подбор и коррекция терапии, диагностика сопутствующих аллергических заболеваний, обучение пациента и профилактики развития респираторной аллергии.
- Диетолог - составление и коррекция индивидуального рациона питания.
- ЛОР-врач - выявление и санация очагов хронической инфекции, ранняя диагностика и своевременное купирование симптомов аллергического ринита.
- Психоневрологи, медицинский психолог - проведение психотерапевтического лечения при выраженном зуде, поведенческих нарушениях.

Системная и топическая терапия.

Системная терапия (цитостатики, глюкокортикостероиды, ПУВА-терапия) назначается только в тяжелых, резистентных к местной терапии случаях.

Основой лечения больных АтД является наружная терапия. В наружной терапии АтД используют: топические глюкокортикостероидные препараты, ингибиторы кальциневрина, активированный пиритион цинка, препараты нафталина, дегтя, ихтиола и эмолиенты как базисная терапия.

Топические глюкокортикостероиды обладают мощным позитивным влиянием на различные звенья патогенеза многих хронических дерматозов и возможностью воздействия непосредственно на очаги поражений → не прибегать к системному лечению. Но требуется определенная осторожность из-за возможного развития побочных эффектов и выработки резистентности к традиционным лекарственным средствам.

Особенности фармакокинетики топических ГКС у детей обусловлены возрастной спецификой их кожи: рыхлый эпидермис с тонкой базальной мембраной, богатая васкуляризация с большим количеством поверхностно расположенных кровеносных сосудов, находящихся в состоянии физиологической дилатации, высокой проницаемостью эндотелия сосудов, лабильность лимфатических сосудов и капилляров, гидрофильность и

лабильность осмотического состояния клеточных и волокнистых компонентов соединительной и жировой ткани, большее соотношение площади кожи к массе тела.

Топические ГКС у детей проникает через роговой слой кожи быстрее, в большей концентрации и на большую глубину. Метаболизм препаратов, в сравнении со взрослыми, замедлен.

Правила применения тГКС у детей:

- 1) Индивидуальный подход: выбор препарата определяется возрастом, периодом заболевания и проводившимся ранее лечением
- 2) Нежелательно непрерывное применение более 2 нед. подряд (длительность применения следует минимизировать настолько, насколько позволяет клиническая ситуация)
- 3) Не использовать под повязки
- 4) назначать препараты слабой или средней активности
- 5) Не назначать фторсодержащие препараты
- 6) Выбирать формы с минимальной проникающей способностью (лосьоны, кремы)
- 7) Наносить на ограниченные участки кожи, с осторожностью применять в области лица, крупных складок и гениталий

Как часто следует применять тГКС?

Повышение концентрации препарата увеличивает его всасывание, но не пропорционально! Применение тГКС 3 раза в день дает лучшие результаты, чем 1 раз в день, но дальнейшее увеличение частоты аппликаций не имеет дополнительных терапевтических преимуществ.

При применении под окклюзию стероиды проявляют «эффект резервуара», заключающийся в сохранении их в роговом слое до 2 недель (при отсутствии окклюзии - до 2 дней).

Методы применения тГКС:

- 1) Тандем - терапия - чередовать через день с индифферентными наружными средствами.
- 2) Ступенчатое лечение различных зон - поочередное тГКС на различные участки поражения
- 3) Штриховой метод нанесения - штрихи целесообразно при большой площади поражения
- 4) Интермиттирующая схема - переход с более сильной на более слабый препарат

Факторы, ограничивающие применение тГКС:

- 1) Резистентность к тГКС (влияние стафилококковых суперантигенов, дефицит АМП, увеличение экспрессии ГКС рецепторов типа β — мощного ингибитора глюкокортикоидов)
- 2) Противопоказания к применению тГКС (повышенная чувствительность к стероидам, бактериальное, вирусное или грибковое осложнение хронического дерматоза, кожные поствакцинальные реакции)
- 3) Побочные эффекты тГКС как местные (атрофия, стрии, телеангиоэктазии, периоральный дерматит, стероидные угри, гипертрихоз, активация инфекции, задержка регенерации, геморрагическая пурпура, реактивный дерматит, синдром отмены, ахромия, ишемия, фотосенсибилизация), так и системные (синдром Кушинга, диабет, отсепороз)
- 4) Отношение пациента к тГКС, т.е. стрероидофобия и стероидозависимость. Стероидозависимость - широкий спектр терапевтических свойств тГКС обуславливает быстрое наступление клинического эффекта от лечения. Наблюдая выраженный положительный результат, больные часто пренебрегают рекомендациями врача по методике использования этих препаратов, применяя их длительно, на большой площади кожного покрова или заменяя действующий ГКС на более активный. Тропическая

кортикостероидная фобия- распространенное и глобальное явление, которое часто сопровождается тревогой и страхом у пациентов с АтД, оказывая влияние на приверженность в лечении. Так использование любых увлажняющих средств уменьшает выраженность АД и зуда, приводит к уменьшению количества высыпек и уменьшает потребность в местных кортикостероидах.

Исследование распространенности стероидофобии среди больных АтД показали, что из 200 человек опасаются :

- 72,5%— негативного влияния препаратов на кожу
- 23,0% — описанных в инструкции побочных эффектов
- 3,5% — развития атрофии кожи
- 1,0% — развития системных побочных реакций

ГКС и ксероз.

Глюкокортикоиды путем торможения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов угнетают образование липидов межклеточного матрикса рогового слоя, снижая прочность связей между корнеоцитами за счет снижения плотности и размеров корнеодесмосом. Сухость кожи развивается в результате использования наружных и системных КС. Даже кратковременное (в течение 3 дней) нанесение на кожу сильного тГКС сопровождается нарушением эпидермального барьера.

Перспективным является разработка новых алгоритмов топической терапии, позволяющих снизить стероидную нагрузку.

Метод нисходящей терапии тГКС.

Очень сильный тГКС использовать коротким курсом 5-7 дней (для устранения остроты процесса). Далее синильный или умеренной силы тГКС до полного устранения симптомов! Эмолиенты на всех этапах лечения в период ремиссии!

Назначение увлажняющих и смягчающих средств (эмолиентов) наружно на всю поверхность тела рекомендуется всем больным АтД независимо от степени тяжести. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1++)

Эмолиенты оказывают влияние на наиболее важный патогенетический компонент АтД — состояние кожного барьера. Его основная задача «удержать» воду в коже.

Главная задача терапии АтД – восстановление нарушенного эпидермального барьера. Увлажнение эпидермиса снижает чувство сухости и стягивания, снижает шелушение и трещины, а также снижает поступление через кожу аллергенов и токсинов. За счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются в ответ на повреждение рогового слоя, стабилизируются процессы воспаления.

Эмолиенты как ключевой компонент ведения пациентов с АтД. Использование любых увлажняющих средств уменьшает выраженность АтД и зуда, приводит к уменьшению количества высыпек и уменьшает потребность в местных кортикостероидах. Использование увлажняющих средств вместе с тГКС снижает зависимость пациентов от последних. Увлажняющие и смягчающие средства необходимы для лечения ксероза кожи и улучшения барьерной функции кожи. Их применение показано независимо от тяжести заболевания и местной / системной иммуномодулирующей терапии. Оптимальное увлажнение кожи уменьшает воспаление кожи, улучшает барьерную функцию, уменьшает частоту высыпек и использование топических кортикостероидов.

В своем исследовании Tiplica, G. S. и др. доказали, что регулярное применение эмолиентов постепенно и значительно уменьшали сухость кожи и вызывали улучшение показателей по шкалам POEM, SCORAD и PO-SCORAD у детей с АтД.

У контрольной же группы пациентов, которые не применяли эмолиенты - показатели данных шкал оставались неизменными в течение 3 мес.

Сравнение международных руководств по лечению АтД показало, что использование увлажняющих средств при АтД, даже на непоражённой коже взаимно согласовано и рекомендуется во всех клинических руководствах.

Использование любых увлажняющих средств уменьшает выраженность АД и зуда, приводит к уменьшению количества вспышек и уменьшает потребность в местных кортикостероидах. Основываясь на современных данных, «лучшим» смягчающим средством для каждого пациента является то, которое он выберет после периода тестирования.

Неправильное использование эмолиентов - фактор, способствующий тяжелому течению АД. Использование тГКС было статистически значимо выше: у несовершеннолетних пациентов (возраст <16 лет) по сравнению со взрослыми, у мужчин по сравнению с женщинами, у пациентов, получающих одновременное лечение в связи с астмой. Использование тГКС было тесно связано с лечением антидепрессантами. При этом количество применяемых эмолиентов было неожиданно низким.

Как применять эмолиенты при АД?

Постоянно и часто (не менее 3-4 раз в день). Самостоятельно и после водных процедур по принципу «намочить-намазать» («Soak and Seal»). В зимнее время применять более жирные формы. Использовать достаточный объем.

Какое количество эмолиентов рекомендуется использовать пациентам с АД согласно клиническим рекомендациям 2019 года (Англия)?

- 85 г в день (600 г в неделю) для взрослых
- 35 г в день (250 г в неделю) для детей

Исследование 2019 г. с участием 745 пациентов с АД показало, что половина пациентов применяли в среднем менее 10 г эмолиентов в день (даже после многократных консультаций с врачом-дерматологом и терапевтом) в течение 12-месячного периода. Это означает, что многие пациенты не используют смягчающие средства ежедневно, а чаще в период обострений АД.

Необходимый объем эмолиентов для различных областей тела.

- Волосистая часть головы- крем/мазь 50-100г, лосьон 200мл
- Лицо- крем/мазь 15-30г, лосьон 100мл
- Верхние/нижние конечности- крем/мазь 100-200г, лосьон- 200мл
- Кисти- крем/мазь 25-30г, лосьон 200,
- Туловище - крем/мазь 400 г, лосьон 500
- Паховая область- 15-25г, лосьон 100мл

Присутствие в составе увлажняющих средств консервантов, растворителей и ароматизаторов нередко оказывает раздражающее действие. Эмолиенты не должны содержать в своем составе отдушек, красителей, спирта, парабенов и феноксиэтанола.

MUSTELA STELATOPIA(корнеопротектор для очень сухой, склонной к атопии кожи).

Mustela stelatopia имеет 2 запатентованных натуральных ингредиента: дистиллят масла подсолнечника и Avocado Perseose(комплекс сахаров авокадо). Дистиллят масла подсолнечника запускает работу атопичной кожи. Способствует выработке собственных липидов кожи, стимулирует синтез филаггрина + 77%, ингибирует медиаторы воспаления.

ДМП - органический ингредиент. Получен методом молекулярной дистилляции. На 90% состоит из ПНЖК². Не содержит в своем составе белка. Механизм действия ДМП: фиксируется на PPAR= ядерном рецепторе 1 и на RXR= ядерном рецепторе 2, затем проникает в клеточное ядро и связывается с ДНК. Что приводит к активации синтеза ключевых липидов активной релипидации.

Дистиллят масла подсолнечника как это работает. Агонист PPAR-α рецепторов(Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Противовоспалительное действие на кератиноциты. Ингибирование ядерной транслокации NFκB. Ингибирование цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС)Ингибирование тимусного стромального лимфопоэтина. Уменьшение воспаления. Стимуляция неосинтеза ключевых липидов в эпидермисе. Процесс Активной

Релипидации®. Стимуляция синтеза цереброзидов, церамидов и холестерина. Ингибирование калликрейна. Восстановление структуры рогового слоя.

Дистиллят масла подсолнечника стимулирует синтез собственных липидов кожи. Механизм Активной релипидации: церамиды+205% холестерин +107% цереброзиды +65%

Дистиллят масла подсолнечника купирует воспаление на начальной стадии. Ингибирует первичные воспалительные цитокины. Ингибирует вторичные воспалительные цитокины. ДМП² уменьшает выраженность воспаления уже через 32 часа!

Авокадо Персеоз отвечает потребностям атопичной кожи. +32% церамиды (сцепление клеток рогового слоя и накопление воды в эпидермисе), +47 % гиалуроновая кислота(задержка воды в эпидермисе), защищает эпидермальные стволовые клетки. Не вызывает привыкание. Обладает максимальным сродством с кожей. Состоит из 7-атомных сахаров. Не содержит в своем составе белка.

Способ применения Stelatopia при обострении АтД. Крем-эмомент Mustela Stelatopia ежедневно 2 раза в день, не использовать на участки кожи с мокнутием применять в достаточном количестве, не смешивать с тГКС.

Stelatopia + тГКС! Если тГКС в форме мази: Крем-эмомент Stelatopia, через 20-30 минут тГКС. Если тГКС в форме крема: тГКС затем через 20-30 минут Крем-эмомент Stelatopia.

Способ применения Stelatopia в любой период АтД.

Крем-эмомент Mustela Stelatopia ежедневно утром и вечером, обязательно после купания (правило 3-х минут). Очищающий гель для купания Mustela Stelatopia ежедневно при купании, не сочетать с другими средствами для купания.

Водные процедуры. Теплые ванны или душ с использованием моющих средств (с мягкими мылами или не содержащие мыло) должны быть частью повседневного ухода за кожей пациентов с АтД. Не так важно, что применять, ванну или душ, важно быстрое применение смягчающих средств и /или назначенных препаратов для местного применения сразу после водных процедур.

Купание по правилам. Частота купания младенцев не менее 2-3 раз в неделю. Вода не должна быть горячей, оптимальная температура 32-35°C. Для купания детей первого месяца жизни рекомендована продолжительность ванны 5-10 мин. Купание при АтД не более 5 минут. Купание со специальными средствами для атопичной кожи. После водных процедур нанести эмолиент.

Эмолиенты и профилактика обострений АтД. Важно использовать эмолиенты не только в обострение, но в период ремиссии: постоянное применение эмолиентов позволяет снизить частоту и выраженность обострений АтД и стероидной нагрузки.

Эмолиенты MUSTELA: достоверно улучшают состояние атопичной и чувствительной кожи, обладают высокой комплаентностью, при постоянном применении помогают купировать воспаление на ранней стадии, способствуя снижению стероидной нагрузки у детей с АтД.

2.3. Лечение хронических дерматозов осложненных вторичной инфекцией

АтД, осложненный вторичной инфекцией

Рис.5.



Рис.6.



Рис.7. Микробная экзема



Тактика лечения инфицированных хронических дерматозов предполагает одномоментное комбинированное назначение препаратов разных фармакологических групп и с различным механизмом действия: антибиотиков, антимикотиков, антисептиков, топических ингибиторов кальциневрина, ГКС местного действия, топическая монотерапия антибиотиками или противогрибковыми препаратами при инфицированных хронических дерматозах без включения в их состав глюкокортикоидных гормонов может спровоцировать обострение аллергического воспалительного процесса на коже. Включение тГКС обусловлено: выраженной воспалительной реакцией с проявлениями экссудации, мокнутия; выраженными субъективными ощущениями: зудом и жжением; блокирование воспалительных медиаторов на раннем этапе воспаления ↓ стимуляцию меланоцитов → ↓ риск поствоспалительной гиперпигментации кожи.

Выбор комбинированного препарата при инфицированных хронических дерматозах: бактериальная инфекция +тГКС + антибиотик; бактериальная грибковая инфекция или не установленный инфекционный агент +тГКС + антибиотик + антимикотик . Нерациональная комбинация препаратов способствует развитию устойчивости флоры, развитию резистентности к лечению, распространению процесса в глубокие слои кожи, развитию системных осложнений, хронизации заболевания, ухудшению качества жизни и социальной дезадаптации..

Требованиями к топическим комбинированным препаратам являются: воздействие на ключевые звенья патологического процесса, широкий спектр действия: бактерицидное и фунгицидное, отсутствие резистентности, высокий профиль безопасности, высокая биодоступность, хорошая переносимость.

ТРИДЕРМ

(комбинированный препарат выбора, в его состав входят Бетаметазона дипропионат 0,5 мг +Гентамицин 1 мг (1000МЕ)+Клотримазол 10 мг)

Бетаметазона дипропионат «Сильный» топический глюкокортикостероид (III класс по Европейской классификации, J.Miller, D.Munro, 1980). Эффекты: противовоспалительный; противо-аллергический, иммуно-депрессивный, анти-экссудативный.

Гентамицина сульфат антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Бактерицидная активность в отношении: **Гр -** : *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*; **Гр +**: *Streptococcus* spp. (чувствительные штаммы α и β гемолитического стрептококка гр. А), *Staphylococcus aureus* (коагулазоположительные, коагулазоотрицательные и некоторые штаммы, продуцирующие β-лактамазу). **Клотримазол** противогрибковое средство широкого спектра действия из группы производных имидазола. **Фунгицидная активность в отношении:** *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*.

Преимущества основы Тридерм: Белый вазелин увлажняет и смягчает кожу за счет пленкообразующего эффекта, уменьшает трансэпидермальную потерю жидкости в 170 раз больше, чем оливковое масло. Фосфорная кислота поддерживает определенную кислотность среды. Приперат обладает Бактерицидным действием, фунгистатическим действием, нормализует pH поверхности кожи, пропилен-гликоль стеарат имеет увлажняющий и антиоксидантный эффект, противомикробное действие. Хорошо удерживает воду, обладает консервирующими и стерилизующими свойствами, нетоксичен.

Показания к применению Тридерм: дерматозы, осложненные инфекциями, вызванными чувствительными к препарату возбудителями: простой и аллергический дерматит, атопический дерматит, диффузный нейродермит, ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы (дерматофития, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи. Формы выпуска: 1) Крем 15 г и 30 г; 2) Мазь 15 г и 30 г.

Показания к применению Тридерм крем: АТД, осложненный вторичной инфекцией в подострый периоды (Рис8), АТД эритематозно-сквамозная форма (Рис9), нумулярная экзема (рис 10).

Рис.8. В острый период



Рис.9 Вподострый период



Рис.10 При хроническом воспалении на кожу лица, шеи, складок



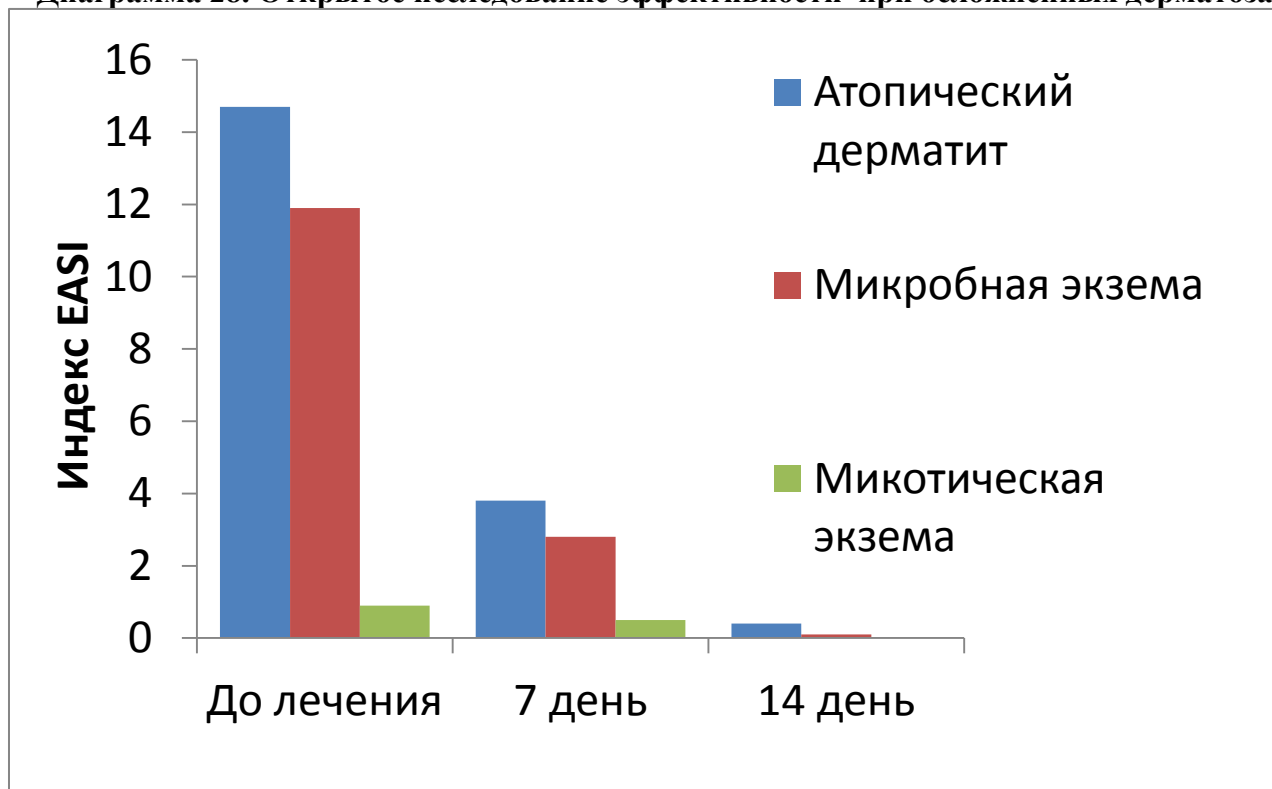
Рис.11.

**Показания к применению Тридерм мазь: АД, папуло-лихеноидная форма(Рис12),
микробная экзема (Рис.13)**

Рис12**Рис 13.**

Противопоказания к применению Тридерм: туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, дети до 2 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Исследование эффективности Тридерм проводилось на Группе включения, состоящий из 253 больных: аллергодерматозы, осложненные вторичной инфекцией, осложненные дерматозы на фоне трофических нарушений кожного покрова, резистентные хронические пиококковые дерматозы. Значительное уменьшение / исчезновение симптомов у 89% больных при проведении монотерапии. Гиперемия, отек, мокнутие 2-3 день, узелковые высыпания 3-4 день, лихенизация, трещины 3-7 день.

Диаграмма 28. Открытое исследование эффективности при осложненных дерматозах



70 пациентов: дети 2-15 лет – 20 чел; подростки 16-18 лет – 16 чел. ; взрослые 19-54 лет – 34 чел. (Крем Тридерм 2 р/сут в течение 14 дней).

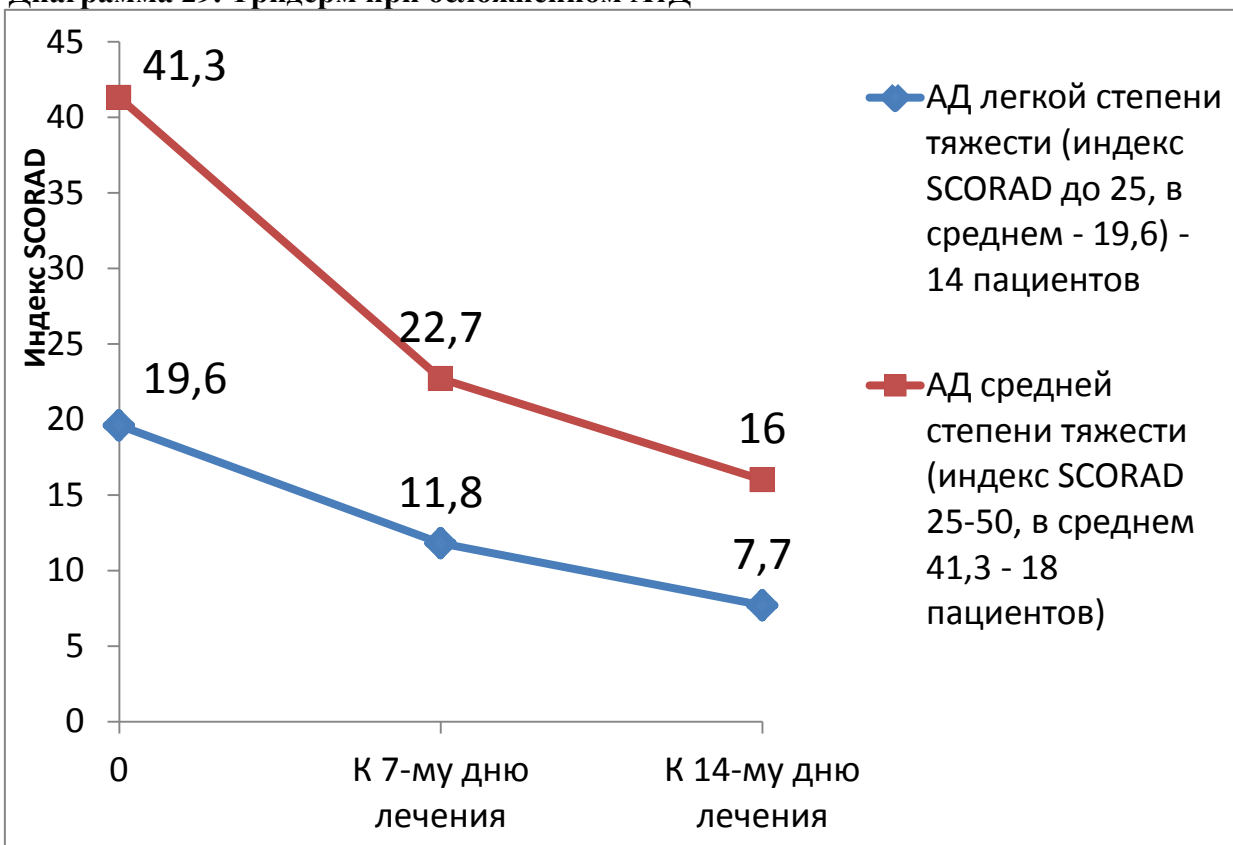
Результаты: ↓ индекса EASI: через 1 нед. - в 3,5 раза, через 2 нед.- более, чем в 20 раз, переносимость оценивалась как отличная - у 40% больных, как хорошая – у 60% больных. Высокая эффективность при широком спектре осложненных дерматозов у 138 больных 12-68 лет (65 – мужчин и 73 женщины) применялся крем Тридерм 2 раза в сутки.

Клинические диагнозы:

СД – 20 чел.; АД, осложненный вторичной инфекцией, - 32 чел.; Микробная экзема – 21 чел.; Истинная осложненная экзема – 10 чел.; Малассеиный фолликулит – 9 чел.; Паховый микоз – 16 чел.; Осложненная микроспория – 5 чел; Кандидоз складок кожи – 22 чел.; Кандидозный баланопостит – 14 чел.

Результаты: Тридерм был эффективен у всех больных, выраженный эффект – в среднем – через 7-14 дней, наиболее быстрое развитие эффекта – через 3 дня при кандидозном баланопостите, переносимость оценивалась как очень хорошая.

Диаграмма 29. Тридерм при осложненном АтД



32 больным с АтД, осложненным вторичной инфекцией назначен Крем Тридерм 2 раза в сутки + антигистаминные средства, седативные средства

Результаты: полное устранение зуда – у 27 больных, устранение пустул, корок, существенное снижение лихенификаций у всех больных.

Диаграмма 30. Тридерм при экземе



31 больному с разными видами экземы, сопровождающейся микробной инфекцией назначен Крем Тридерм – 2 раза в сутки. Эффективность крема Тридерм при экземе к окончанию 2 недели терапии

Результаты: через 7 дней – исчезновение или значительное ↓ интенсивности зуда, прекращение появления новых и разрешение имеющихся везикулезных, папулезных и пустулезных высыпаний

Преимущества Тридерм

Всесторонне изученный состав, без опасных парабенов, обладающих канцерогенным действием. Клинический эффект, доказанный в многочисленных исследованиях - регистрационных и постмаркетинговых. Физико-химическая структура стабильна и сохраняется при температуре тела. Производство осуществляется в Европе с использованием самого современного оборудования по высоким современным стандартам GMP.

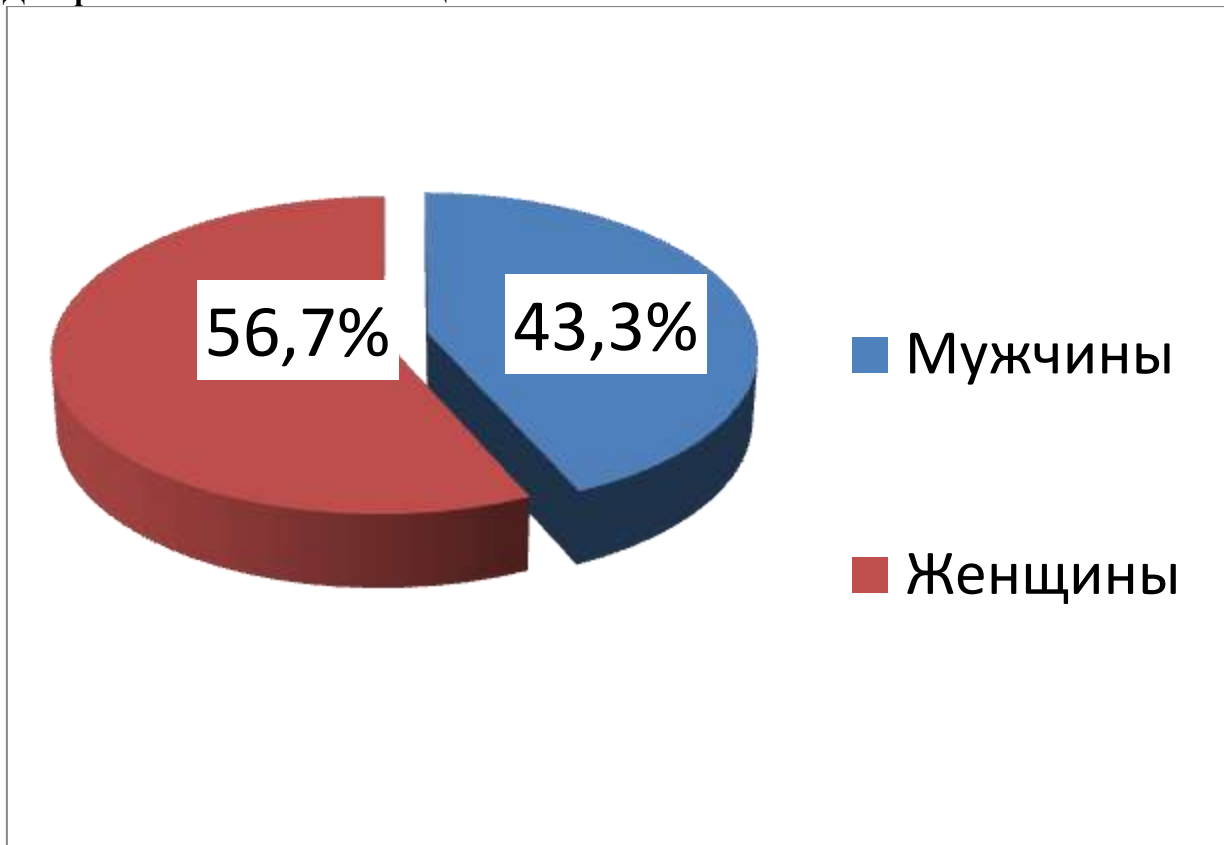
Результаты собственных наблюдений

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата «ТРИДЕРМ» у пациентов с аллергодерматозами, осложненными вторичной инфекцией

Материалы и методы под наблюдением находились 60 пациентов с аллергодерматозами, осложненными вторичной инфекцией (26 мужчин, 34 женщины). Возраст больных - от 18 до 68 лет. Продолжительность заболевания - от 2 месяцев до 10 лет.

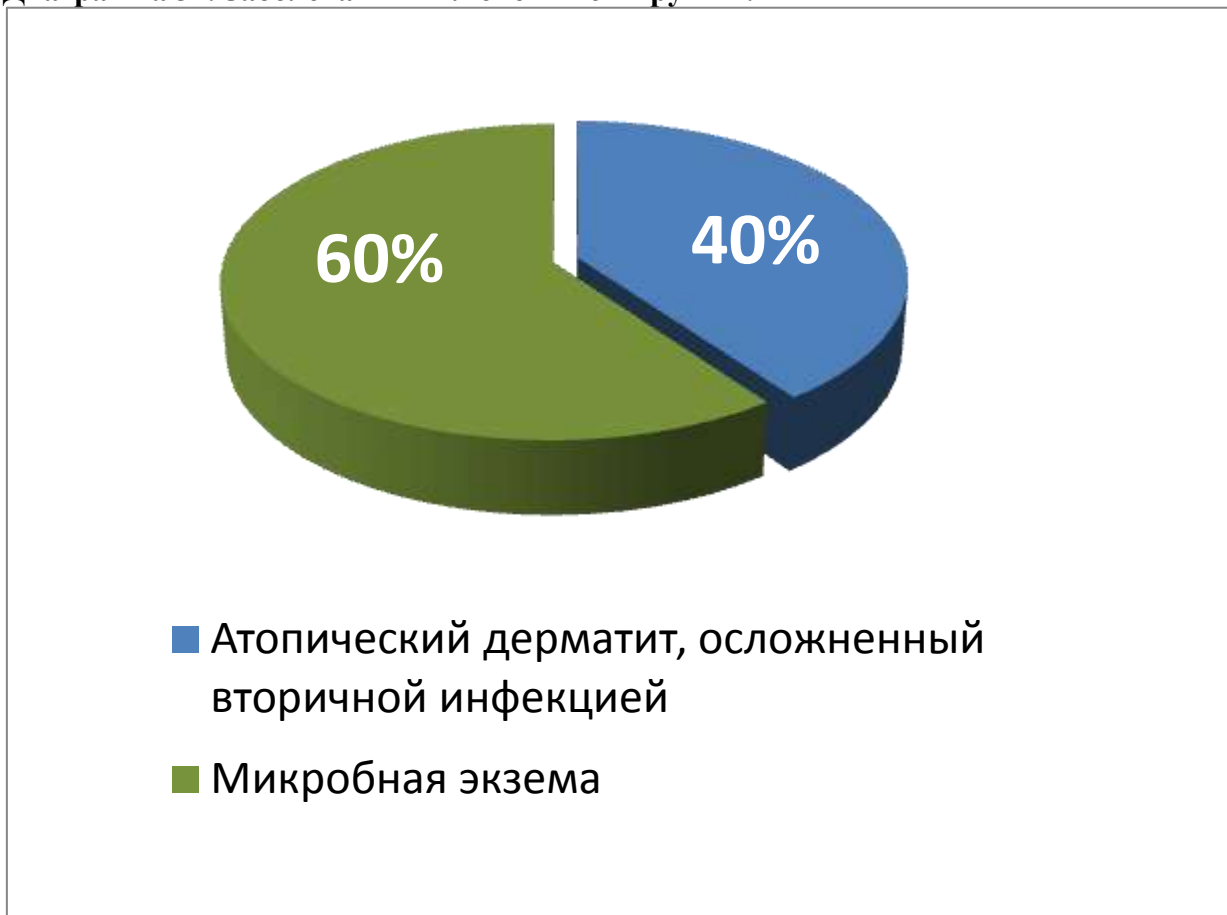
Диаграмма 31. Количество пациентов



Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, больные с диагнозом микробная экзема, АтД, осложненный вторичной инфекцией. Критерии исключения из

исследования: использование топических средств с антибактериальным, фунгицидным или фунгистатическим действием в течение 2 недель до начала исследования; применение в терапии системных ГКС, антибактериальных, противогрибковых препаратов в течение 2 недель до начала исследования; опухоли кожи; язвенные поражения кожи.
Нозологический состав пациентов: 1-я группа: больные с микробной экземой 36 (60,0%); **2-я группа:** больные с АтД, осложненным вторичной инфекцией 24 (40,0%)

Диаграмма 32. Заболевания включенные в группы.



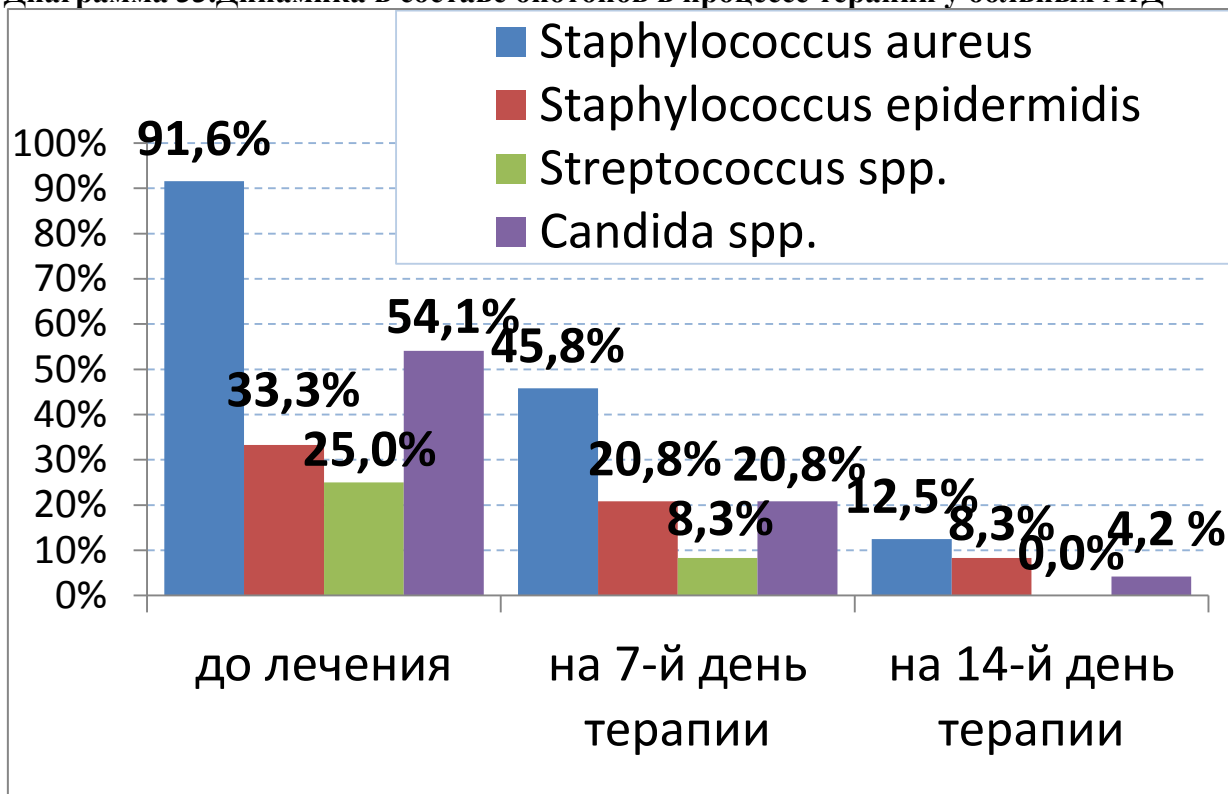
Лечение пациентов:

- **Системная терапия** включает десенсибилизирующие средства, антигистаминные препараты, седативные и ферментные препараты.
- **Топическая терапия** включает крем «Тридерм» 2 раза в день, 14 дней

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 7-й и на 14-й день. У больных АтД : данные бактериологического исследования содержимого пустул, расчёт индекса SCORAD, расчёт ДИКЖ, клиническая динамика кожного патологического процесса. **У больных микробной экземой:** данные бактериологического исследования содержимого пустул и отделяемого эрозий, расчёт индекса EASI, ДИКЖ, клиническая динамика экзематозного процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

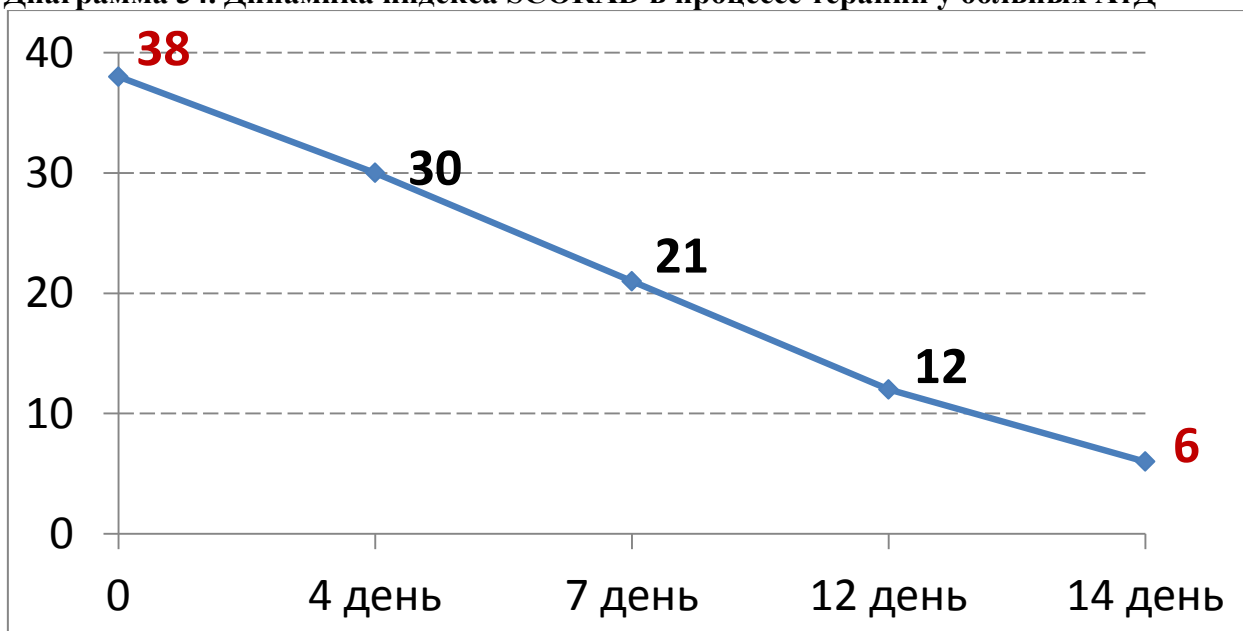
Диаграмма 33. Динамика в составе биотопов в процессе терапии у больных АтД



До начала терапии: S. aureus - 91,6% (22), Candida spp. в 54,1% (13).

На 14-й день терапии установлено статистически достоверное снижение S. aureus до 12,5% (3), Staphylococcus epidermidis – до 8,3% (2), Candida spp. – до 4,16%, Streptococcus spp. не верифицировался.

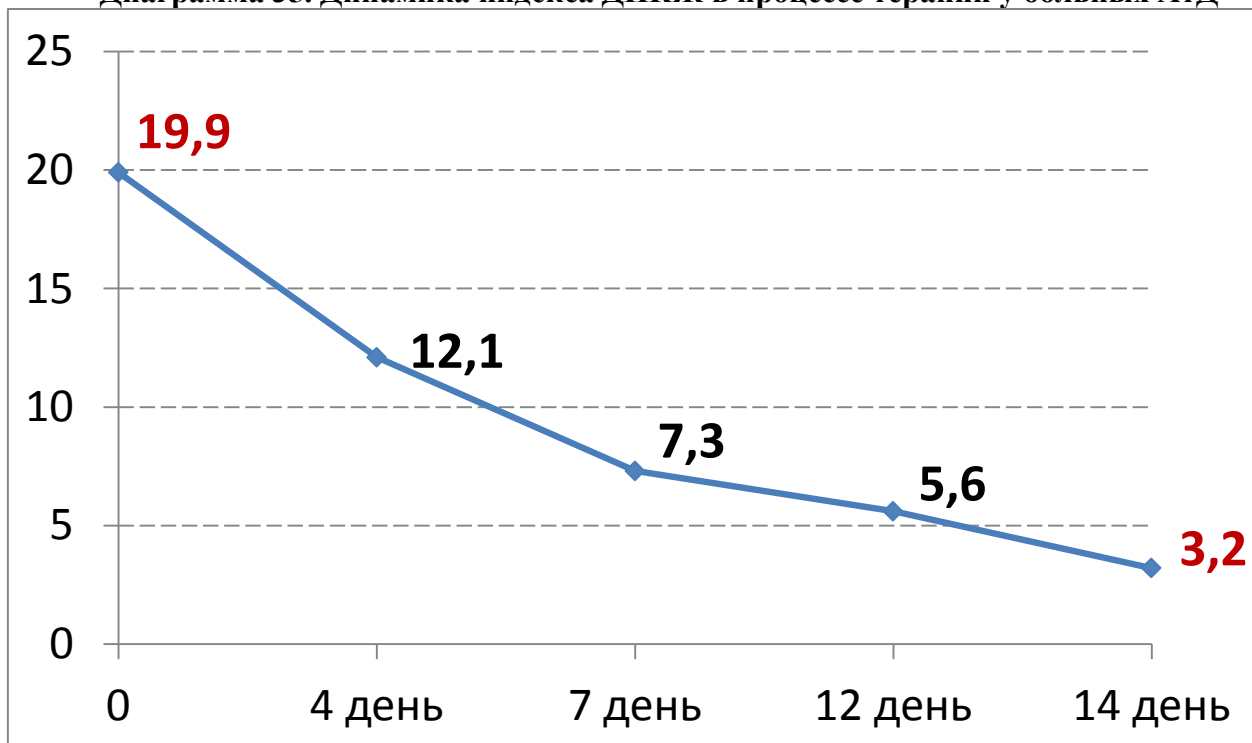
Диаграмма 34. Динамика индекса SCORAD в процессе терапии у больных АтД



Значение индекса SCORAD до начала лечения достигало – 38, а к 14-му дню терапии отмечено значительное уменьшение абсолютных значений SCORAD до 6 ($p < 0,01$)

К моменту окончания терапии значение индекса SCORAD ↓ в 6,3 раза

Диаграмма 35. Динамика индекса ДИКЖ в процессе терапии у больных АтД



Исходное значение ДИКЖ у пациентов данной группы составило 19,9. К моменту окончания терапии зарегистрировано статистически значимое снижение величины ДИКЖ до 3,2. Наблюдая за динамикой кожного патологического процесса у больных АтД анализ выявил уменьшение площади поражения и тяжести течения АтД. Клинически это проявилось в полном исчезновении зуда, пустул, корок, существенном уменьшении выраженности лихенификации у всех больных в группе.

Рис.14.до начала терапии

Рис.15.14 день терапии



Больной У., 23 года

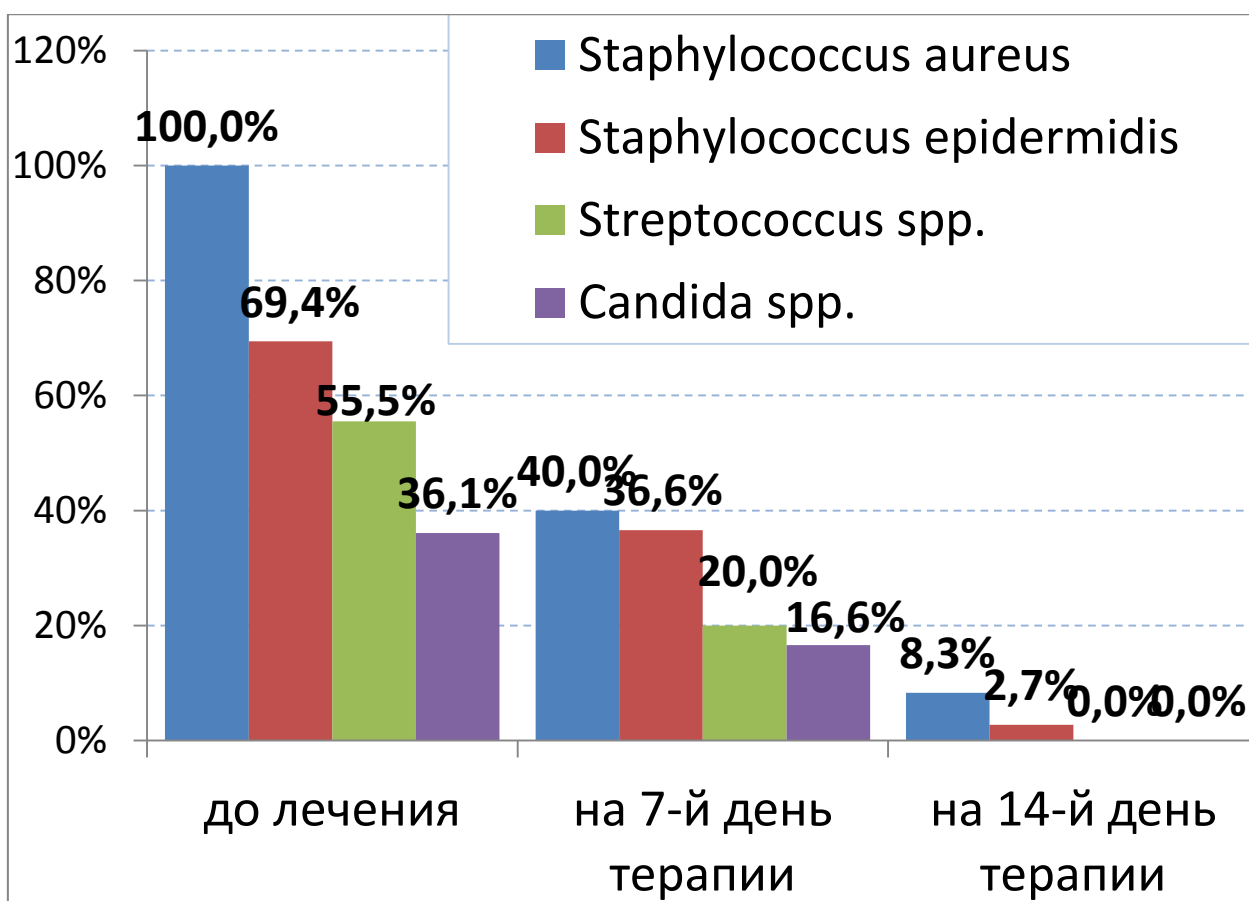
Рис.16.до начала терапии



Рис.17. 10 день терапии

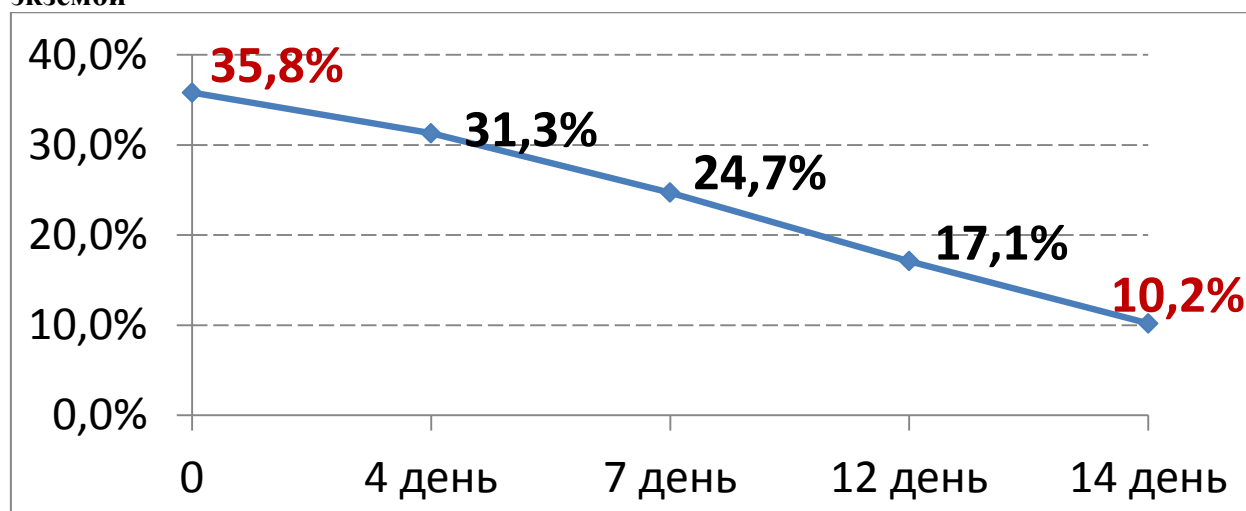


Диаграмма 36. Динамика в составе биотопов в процессе терапии у больных микробной экземой



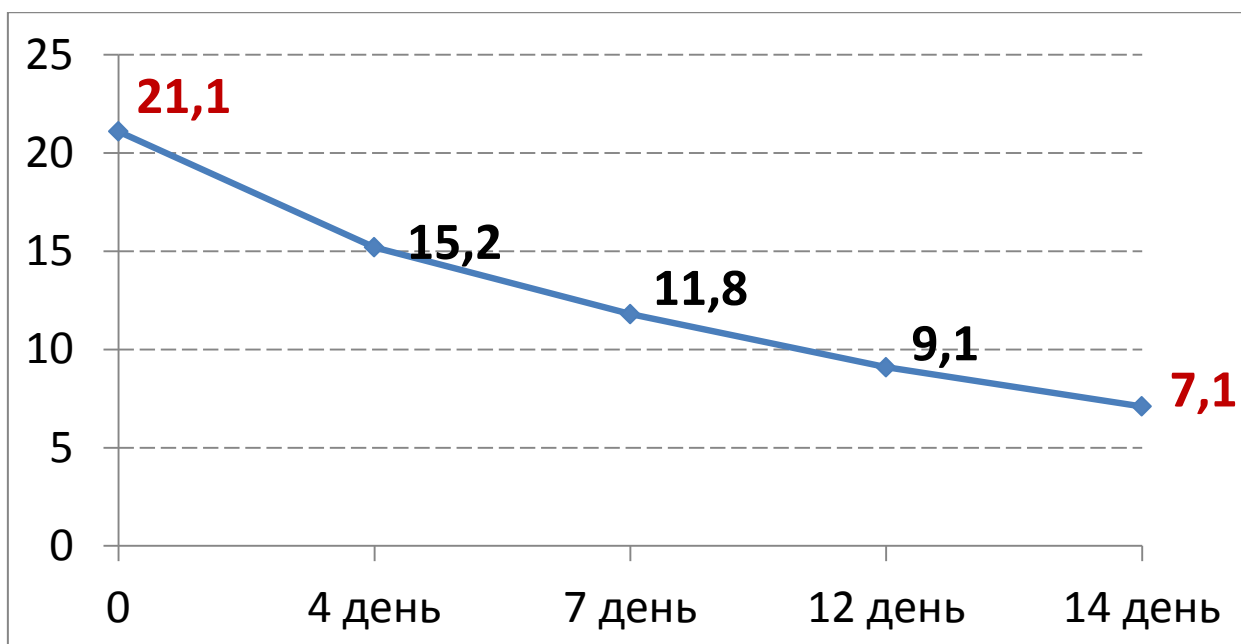
До начала терапии *S. aureus* - 100,0% (36) больных, 69,4% (25) - *S. epidermidis*, 55,5% (20) - *Streptococcus spp.*, 36,1% (13) - *Candida spp.* На 14-й день терапии установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение *S. aureus* - до 8,3% (3), *Staphylococcus epidermidis* - 2,7% (1), *Streptococcus spp.*, *Candida spp.* не верифицировались.

Диаграмма 37. Динамика индекса EASI в процессе терапии у больных микробной экземой



Величина индекса EASI до начала лечения составляла - 35,8. К 14-му дню терапии отмечалось выраженное снижение значения индекса до 10,2 ($p < 0,05$). К моменту окончания терапии значение индекса EASI снизилось в 3,50 раза.

Диаграмма 38. Динамика индекса ДИКЖ в процессе терапии у больных микробной экземой.



Статистически значимое снижение величины ДИКЖ до 7,1 ($p < 0,05$) зарегистрировано к моменту окончания терапии. Наблюдая за динамикой кожного патологического процесса у больных микробной экземой анализ выявил ранний регресс, отчетливое уменьшение площади поражения кожи и тяжести течения экзематозного процесса, эффективность препарата была зарегистрирована уже на 5-е сутки применения: активно регрессировали гиперемия, отечность, зуд, жжение.

Больной Н., 38 лет

Рис.18. до начала терапии

Рис.19 14 день терапии



Рис.20. до начала терапии

Рис.21. через 18 дней терапии



За время исследования случаев индивидуальной непереносимости препарата и развития аллергических реакций зарегистрировано не было. У всех 60 пациентов, находящихся под наблюдением, в процессе терапии не было зафиксировано изменений в общем состоянии, отклонений в клинко-лабораторных исследованиях, что свидетельствует о безопасности препарата.

Вывод

Комбинация выраженного противовоспалительного, антибактериального и антимикотического эффектов препарата **ТРИДЕРМ** обуславливает его высокую эффективность и перспективность применения в качестве препарата выбора топической монотерапии дерматозов сочетанной этиологии.

2.4. Перспективы использования антиоксиданта и переменного тока в комплексной терапии микробной экземы

Микробная экзема (МЭ) является полиэтиологическим заболеванием, развивающимся в результате многообразного взаимодействия наследственных, метаболических, нейроэндокринных, вегетативно-сосудистых, инфекционно-аллергических и экзогенных факторов.

Особенностями современного течения микробной экземы являются омоложение дебюта заболевания, более тяжелые формы, рост заболеваемости, склонность к хронизации и рецидивам, значительное распространение патологического процесса и резистентность к различным методам лечения (антибактериальным и кортикостероидным препаратам).

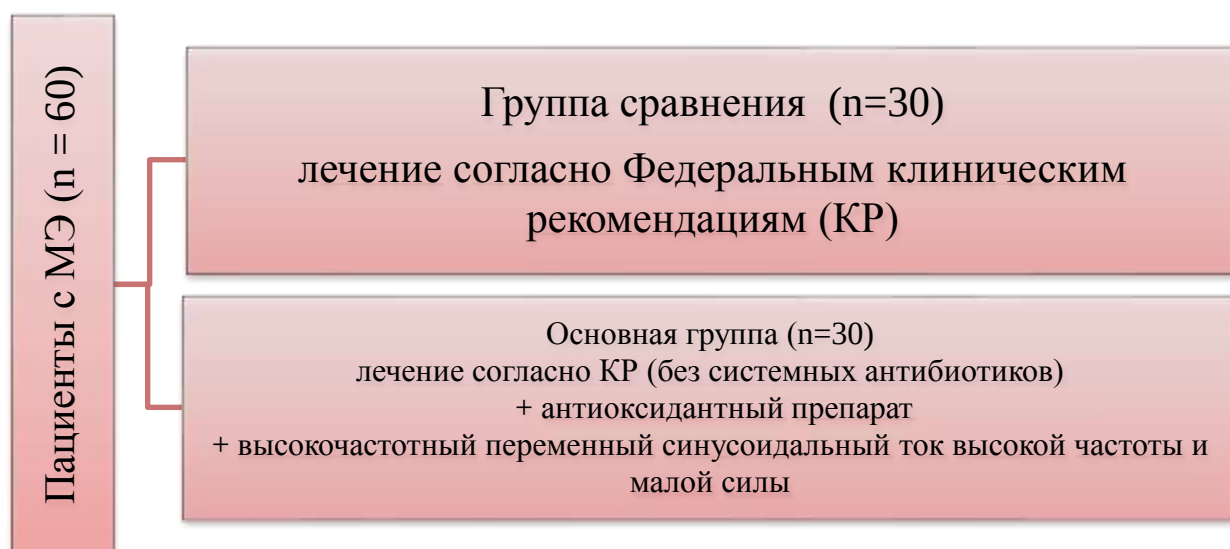
К ключевым моментам патогенеза МЭ относят бактериальную сенсибилизацию, расстройства микроциркуляции, иммунные нарушения и развитие окислительного стресса.

Цель исследования является изучение особенности состояния АОС и микробиома кожи в очаге поражения и оптимизирование терапии больных МЭ на основании полученных результатов.

Для включения пациентов в исследование существуют следующие критерии:

- больные МЭ, в стадии обострения дерматоза;
- возраст от 18 до 65 лет;
- добровольное согласие;
- отсутствие тяжелой соматической патологии, инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, беременности и лактации на момент исследования;
- отсутствие индивидуальной непереносимости используемых лекарственных препаратов;
- строгое соблюдение медицинских рекомендаций и графика обследования.

Под наблюдением находилось 60 больных МЭ в стадии обострения с длительностью заболевания не менее 2 лет и частотой обострений не менее 2 раз в год - 32 (53,3%) мужчины и 28 (46,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил $49,59 \pm 8,84$ лет. Контрольная группа включала в себя 30 здоровых добровольцев в возрасте $47,95 \pm 10,46$ лет.



Терапия согласно Федеральным клиническим рекомендациям включает:

- антигистаминные препараты II поколения: цетиризин 10 мг перорально 1 раз в сутки;
 - детоксикационная терапия: натрия хлорид 200 мл 3 раза в неделю внутривенно капельно со скоростью 40—60 капель в минуту;
 - антибактериальные препараты: цефтриаксон 1,0 - 2,0 г внутримышечно 1 раз в сутки.
- Местно:
- примочки с 2% раствором борной кислоты 1 раз в сутки на область высыпаний;
 - антисептические растворы анилиновых красителей - метиленовый синий водный раствор 1% 2 раза в сутки;
 - бетаметазон + гентамицин + клотримазол, крем, 2 раза в сутки.

Диметилноксобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон). Регистрационный номер лекарственного средства – 002620 от 29.12.2011.

Основными эффектами препарата являются:

- препятствие процессам перекисного окисления липидов;
- повышение активности ферментов антиоксидантной защиты;
- увеличение количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови;
- снижение выраженности дисиммуноглобулинемии;
- стабилизация клеточных мембран нейтрофилов и рост их функциональной активности, уменьшение концентрации кининов и индуцируемого ими воспаления.

Пациенты основной группы получали препарат в стандартной дозировке 1 мл на 5 кг массы тела 3 раза в день перорально независимо от приема пищи.

Ультратонотерапия (УТ) - метод физиотерапии, основанный на действии высокочастотного переменного синусоидального тока высокого напряжения и малой силы.

УТ обладает разнообразными механизмами влияния на очаг поражения, из которых основными являются: действие коронного разряда тока, выделение тепла, небольшого количества озона, а также слабое УФ излучение.

Данный вид терапии осуществляли при помощи аппарата «Ультратон – АМП – 2 ИНТ» в режиме 22 кГц с выходным напряжением 3,0 кВ.

Процедуру проводили через марлевую салфетку над предварительно подсушенным участком кожи с зазором над очагом поражения 1-2 мм с экспозицией 10-20 секунд на 1 см² площади очага однократно ежедневно.

Методы исследования:

1. Для оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) определяли: активность ферментов антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР); содержание тиоловых групп плазмы крови; концентрацию восстановленного глутатиона (GSH); общую антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови и содержание молекул средней и низкой молекулярной массы (МСиНММ).

2. Для определения качественного состава микробиоты кожи: микроскопическое исследование соскобов кожи, а также посев с определением чувствительности выделенного возбудителя диско-диффузионным методом.

Таб.3. Оценка выраженности кожного патологического процесса

Баллы	Эритема	Мокнутие	Инфильтрация	Импетигинация	Распространенность процесса	Субъективные ощущения
3	Багрово-синюшного цвета	Множественные серозные «колодцы»	Выражена сильно	Пустулы по всей поверхности очага	Поражение кожи занимает по площади более 2-х «ладоней»	Выражены сильно

	Ярко-красного цвета	Единичные серозные «колодцы»	Выражена умеренно	Множественные пустулы	Поражение кожи занимает по площади до 2-х «ладоней»	Выражены умеренно
1	Бледно-розового цвета или поствоспалительная пигментация	Единичные корочки на поверхности эрозий	Выражена слабо	Единичные пустулы	Единичные очаги	Выражены слабо
	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Каждый параметр оценивался по следующей схеме:

- 0 баллов – отсутствие признака
- 1 балл – минимальная выраженность
- 2 балла – умеренная степень проявлений
- 3 балла – максимальная выраженность признака.

Общее количество баллов равно сумме баллов для всех 6 параметров. Минимальное количество баллов – 0, соответствовало полному регрессу или отсутствию кожного патологического процесса, 1-6 баллов - слабым, 7-12 - умеренным и 13-18 выраженным проявлениям.

Результаты

Пациентка Н. (группа сравнения)

Рис.22. До лечения.

Рис.23. После лечения



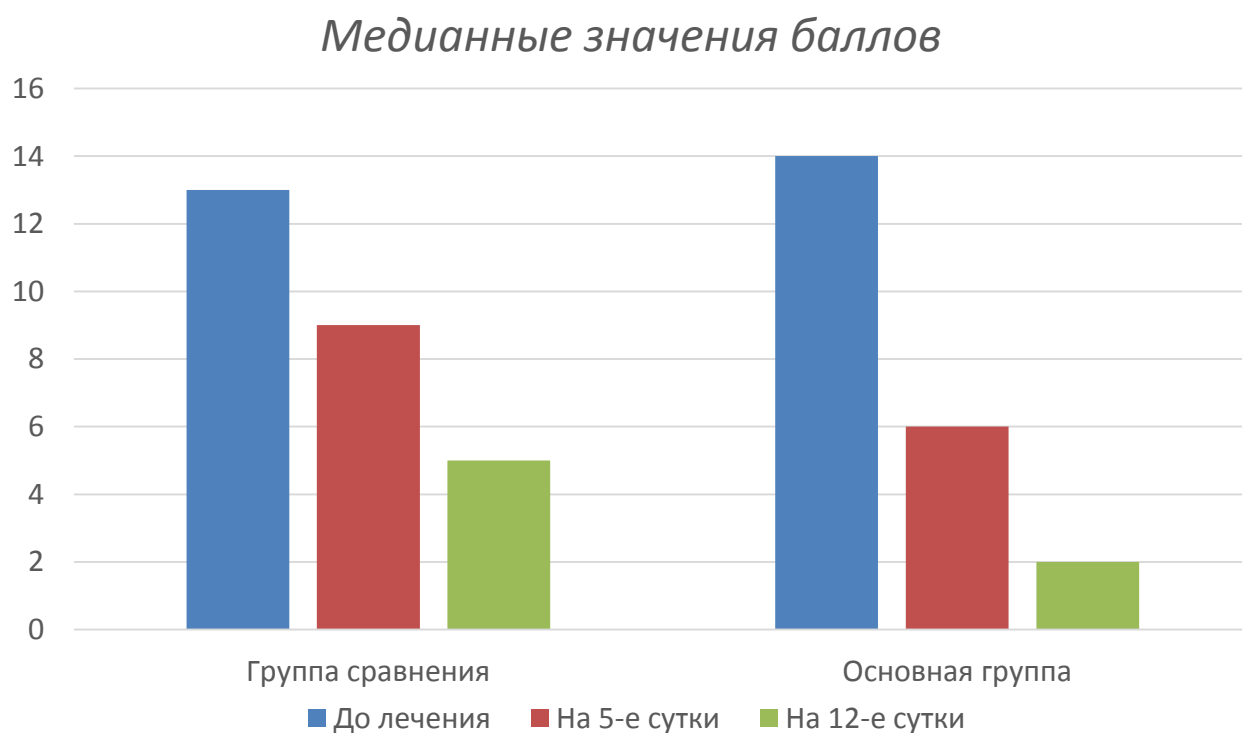
Пациент Б. (основная группа) до и после лечения

Рис.24 До лечения.

Рис.25. после лечения



Диаграмма 39. Динамика кожного патологического процесса в исследуемых группах



Клинические проявления МЭ до начала терапии имели схожий характер и степень выраженности у всех пациентов.

В процессе лечения положительная динамика определялась в обеих группах.

Однако, на 5-е сутки количество баллов в основной группе было на 30%, а на 12-е сутки – на 50% меньше, чем в группе сравнения.

Таб.4. Показатели АОС пациентов до и после лечения

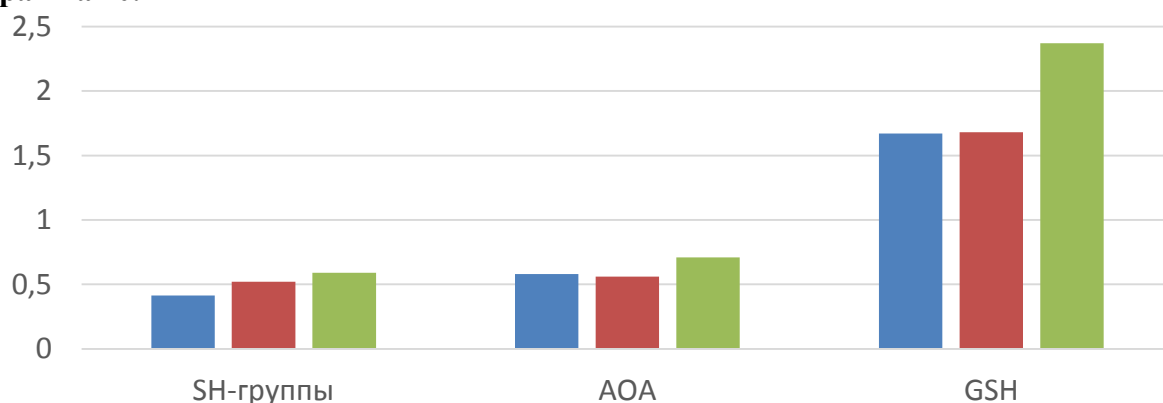
Показатели	Контрольная группа	Группа сравнения (до лечения)	Группа сравнения (после лечения)	Основная группа (до лечения)	Основная группа (после лечения)
SH-группы, е.о.п.	0,59 [0,58; 0,62] *	0,414 [0,397; 0,451]	0,52 [0,502;0,541]	0,432 [0,409;0,448]	0,545 [0,522;0,556]
Общая АОА, мг/л	0,71 [0,67;0,73]	0,58 [0,56;0,6]	0,56 [0,55;0,58]	0,57[0,55; 0,59]	0,65 [0,63;0,66]
GSH, мкмоль/мл	2,37 [2,29;2,48]	1,67 [1,61;1,72]	1,68 [1,63;1,73]	1,71[1,64;1,75]	2,22 [2,13;2,32]
СОД, ед/л	26,7 [25,3; 28,2]	12,8 [12,3;13,4]	17,84 [17,36;18,63]	12,95 [12,2; 13,5]	23,4 [22,5;25,2]
КАТ, ммоль/(мин·л)	27,2 [25,9;29,8]	34,9 [32,5;37,1]	40,4 [39,6;41,3]	33,9 [32,6;35,8]	29,55 [28,4;31,7]
ГПО, мкмоль/(мин·л)	675,4 [619,3;773,3]	1174,8 [1106,1;1215,2]	1300,4 [1282,1;1329,3]	1179,7 [1116,2;1229,3]	717,7 [684,9;752,1]
ГР, мкмоль/(мин·л)	991,95 [964,05;1058,9]	526,7 [498,5;570,5]	340,4 [325,8;365,4]	519,2 [496,7;547,9]	969,85[935,2; 991,8]
МСиНМпл, усл.ед.	8,87 [8,56;9,31]	12,9 [12,03;13,65]	21,35 [20,5;22,1]	12,53 [12,04;13,43]	9,58 [9,16;10,03]
МСиНМэп, усл.ед.	15,01 [13,96;15,84]	15,7 [14,9;16,8]	24,91 [24,5;26,1]	15,13 [13,9;15,81]	14,48 [13,29;15,47]

Изменения состояния АОС при МЭ. Частичная депрессия ферментативного и неферментативного звеньев АОС:

- двукратное снижение* уровней СОД и ГР ($p < 0,05$);
- увеличение* содержания КАТ и ГПО на 20% и 40% соответственно ($p < 0,05$);
- концентрация GSH и SH- групп на 30% ниже* ($p < 0,05$);
- избыточное накопление МСНММ в плазме крови – показатель увеличился* на 30% ($p < 0,05$);
- общая АОА была снижена* на 20% ($p < 0,05$).

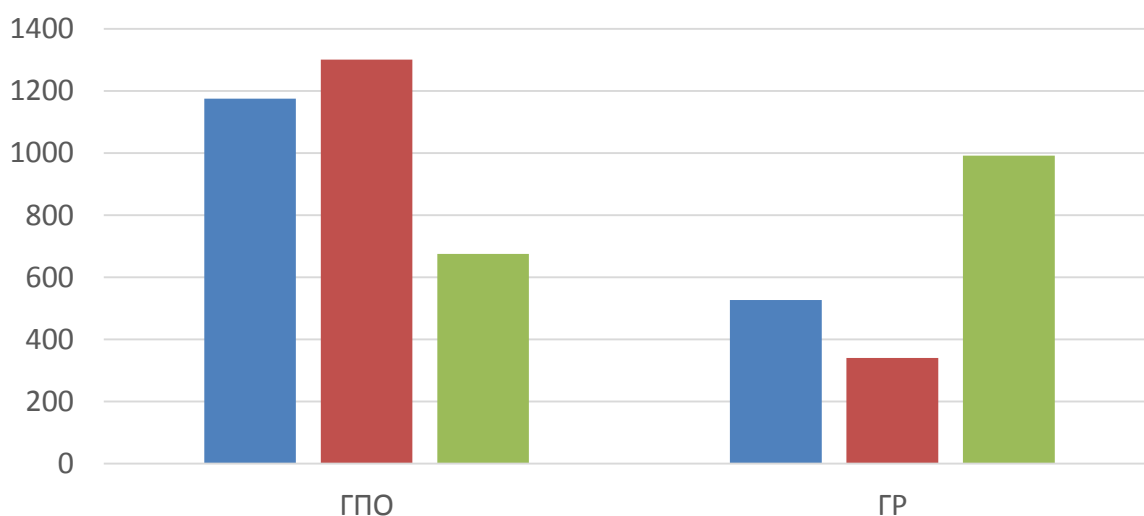
Показатели АОС у пациентов группы сравнения. В группе сравнения после лечения наметилась положительная динамика показателей СОД, однако, они оставались по-прежнему ниже контрольных значений ($p < 0,05$).

Диаграмма 40.



Сохранялись повышенные уровни КАТ и ГПО ($p < 0,05$). При этом концентрации ГР, GSH и SH-групп оставались более низкими по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

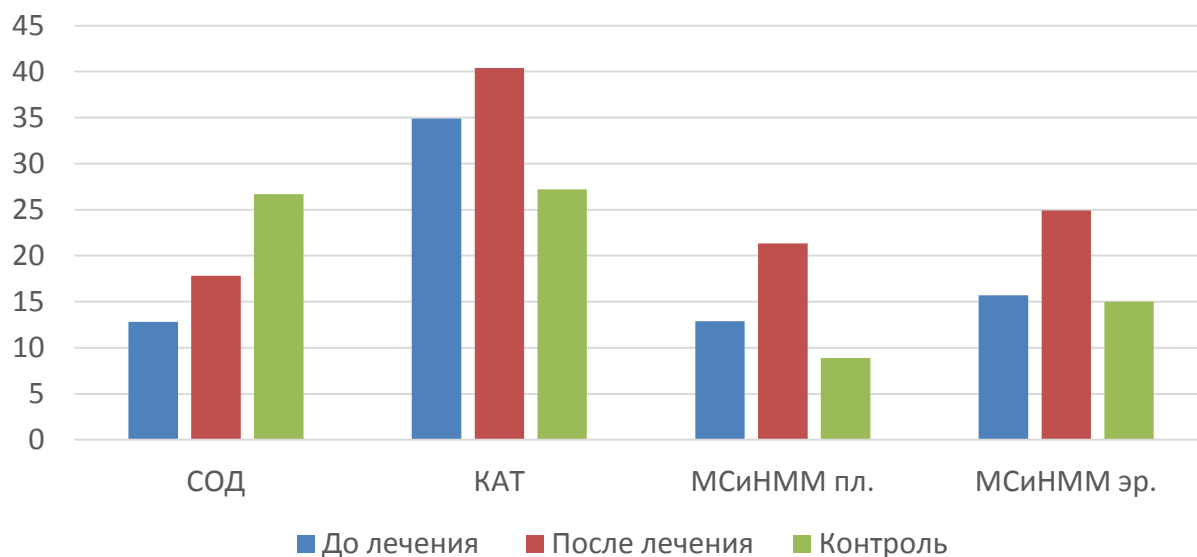
Диаграмма 41.



Несмотря на все компенсаторные реакции, общая АОА сыворотки оставалась сниженной ($p < 0,05$).

Угнетение ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ приводило к нарастанию ОС и прогрессированию СЭИ, который выражался в накоплении МСиНММ как в плазме, так и в эритроцитах ($p < 0,05$).

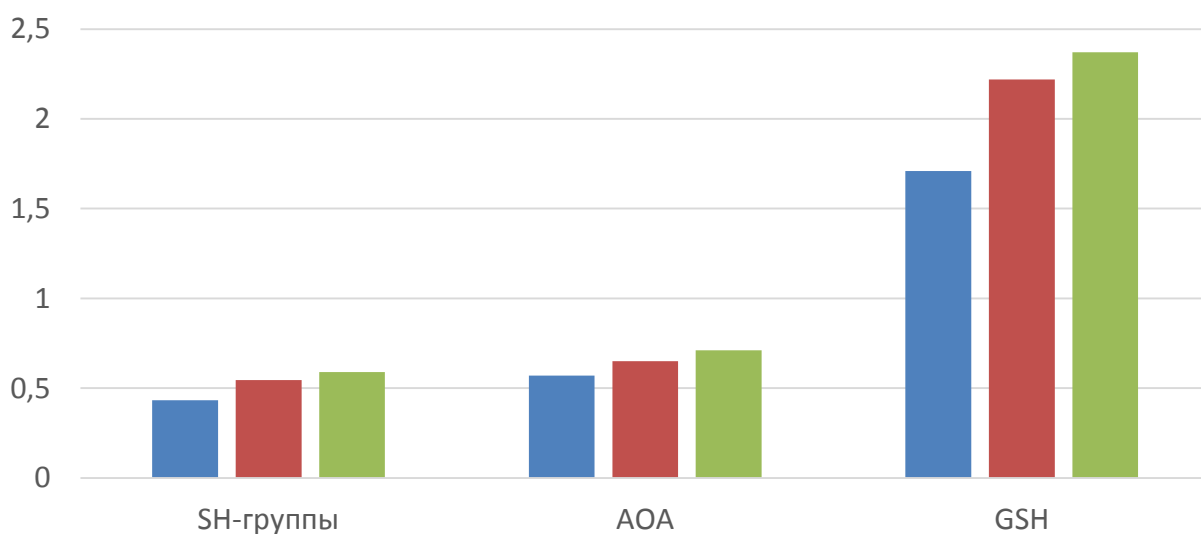
Диаграмма 42



Показатели АОС у пациентов основной группы.

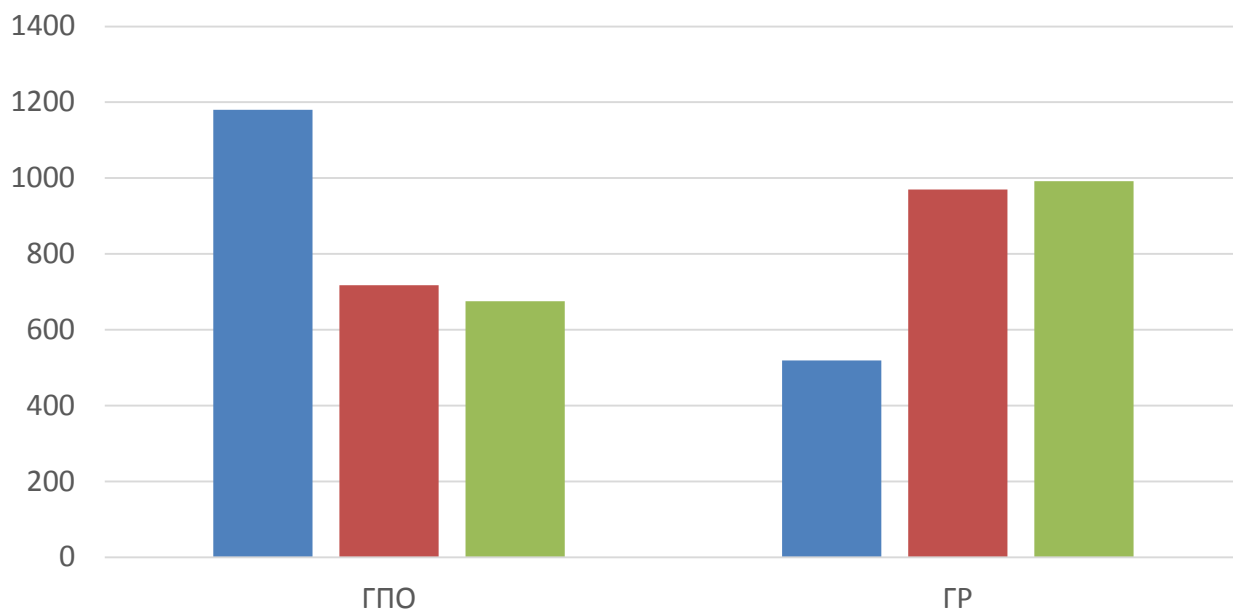
В основной группе после лечения наблюдалась позитивная тенденция изменения состояния АОС. Отмечалось повышение содержания СОД, ГР, SH-групп GSH и общей АОА сыворотки.

Диаграмма 43



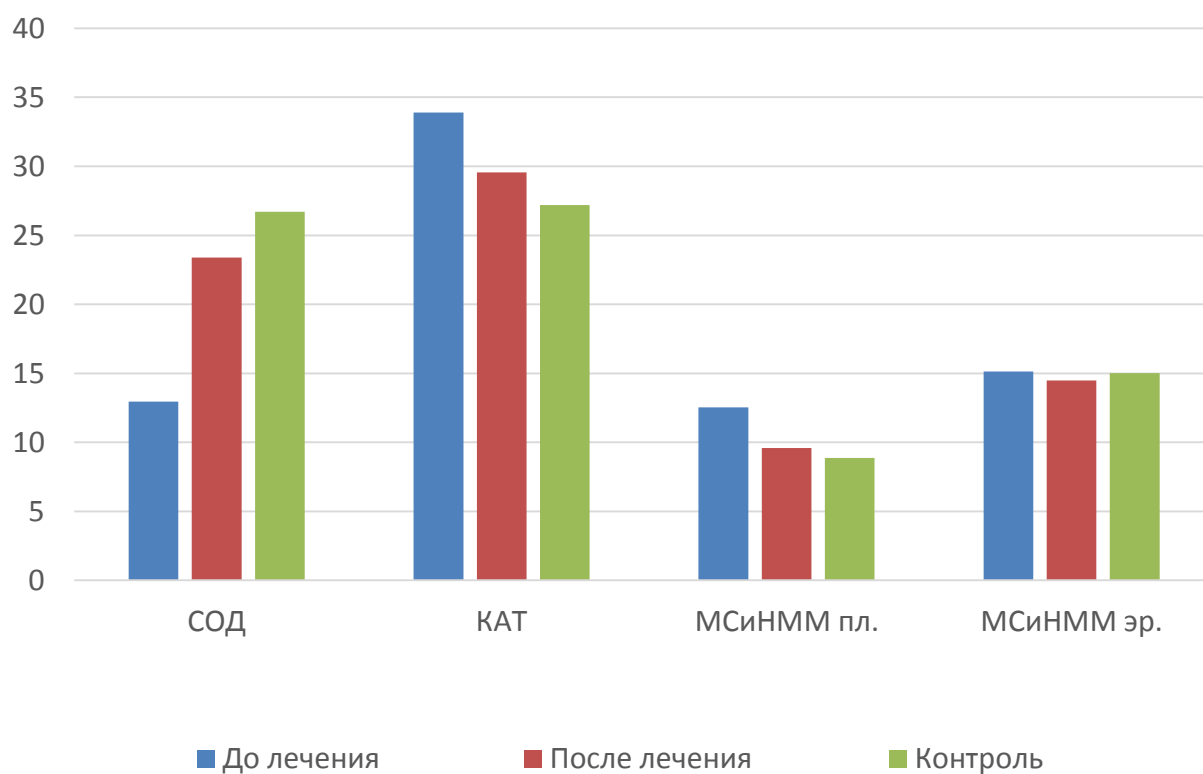
В то же время уровни КАТ и ГПО снижались. В этих условиях происходило уменьшение концентрации и МСиНММ в плазме в эритроцитах.

Диаграмма 44



Перечисленные показатели практически достигли уровней здоровых лиц и достоверно не отличались от них ($p > 0,05$), за исключением SH- групп, которые оставались ниже значений контроля ($p < 0,05$).

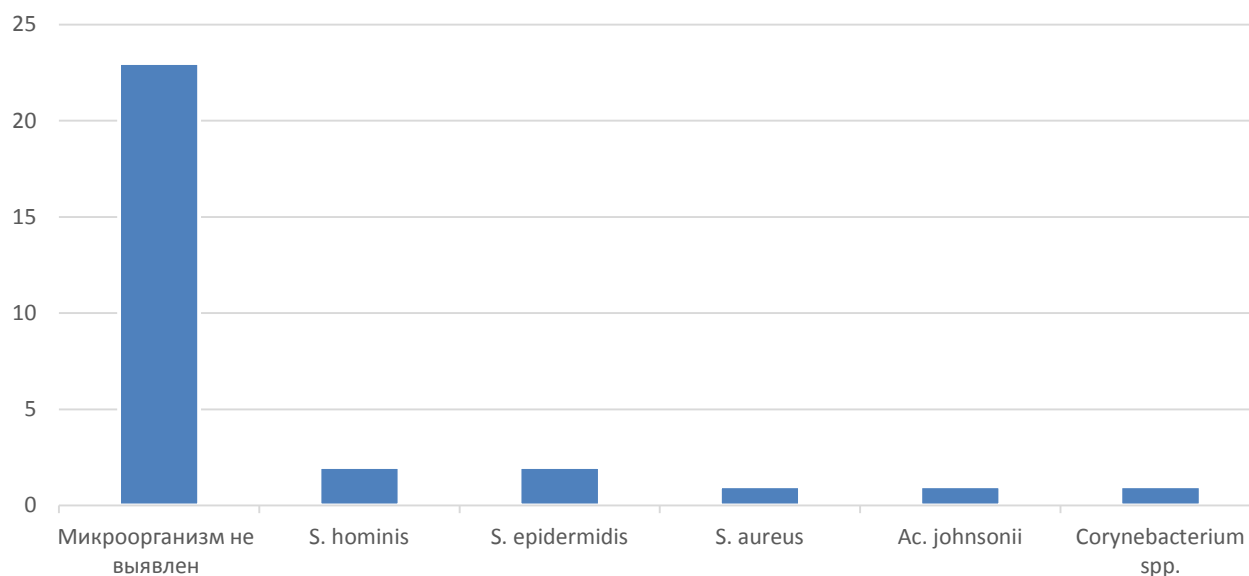
Диаграмма 45



Микробиота кожи здоровых доноров. У большинства представителей контрольной группы не было выявлено роста этиологически значимых возбудителей на коже.

Среди единичных случаев выявления были выделены представители нормальной и условно-патогенной микробиоты.

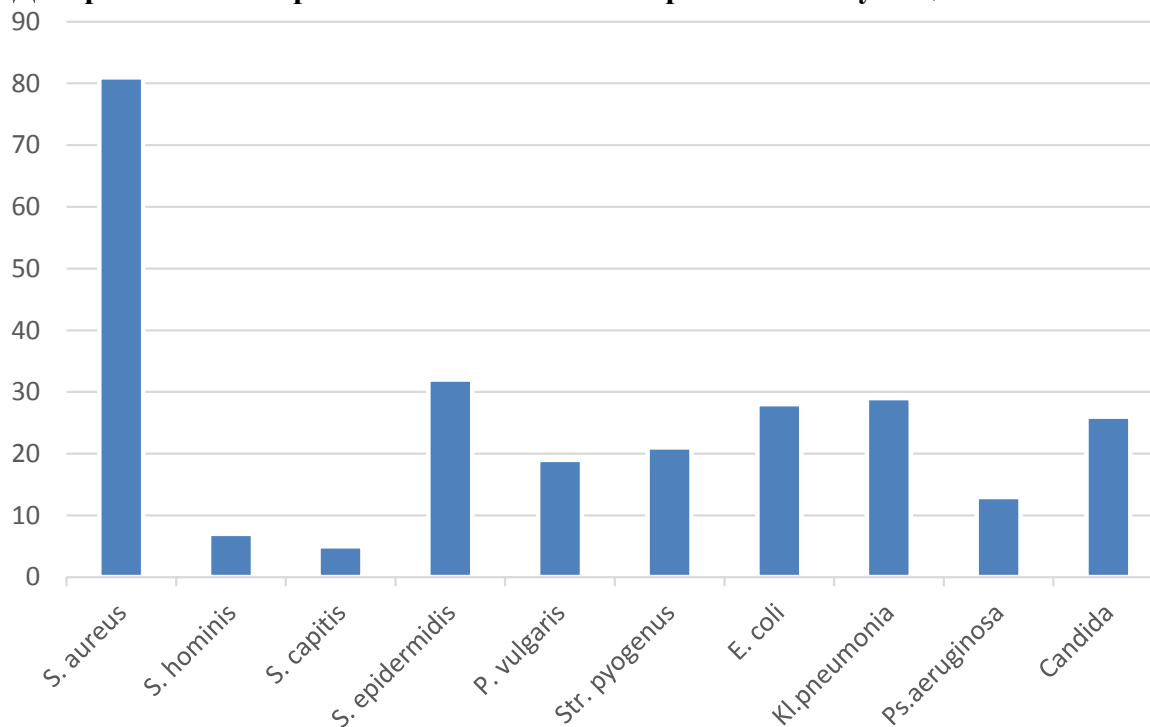
Диаграмма 46.



Качественный состав микробиоты кожи в очагах поражения у пациентов с МЭ до начала лечения

У больных МЭ при бактериологическом исследовании до начала терапии был получен рост следующих возбудителей: *S. aureus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenus*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *Kl. pneumonia*, *Ps. aeruginosa*, а также дрожжеподобные грибы *Candida*.

Диаграмма 47. Микробиота кожи в очагах поражения МЭ у пациентов



После лечения в группе сравнения отмечалось достоверное снижение микробной обсемененности ($p < 0,05$).

Среднее количество микроорганизмов, выделенных с кожи больных МЭ, после лечения уменьшилось в 3 раза.

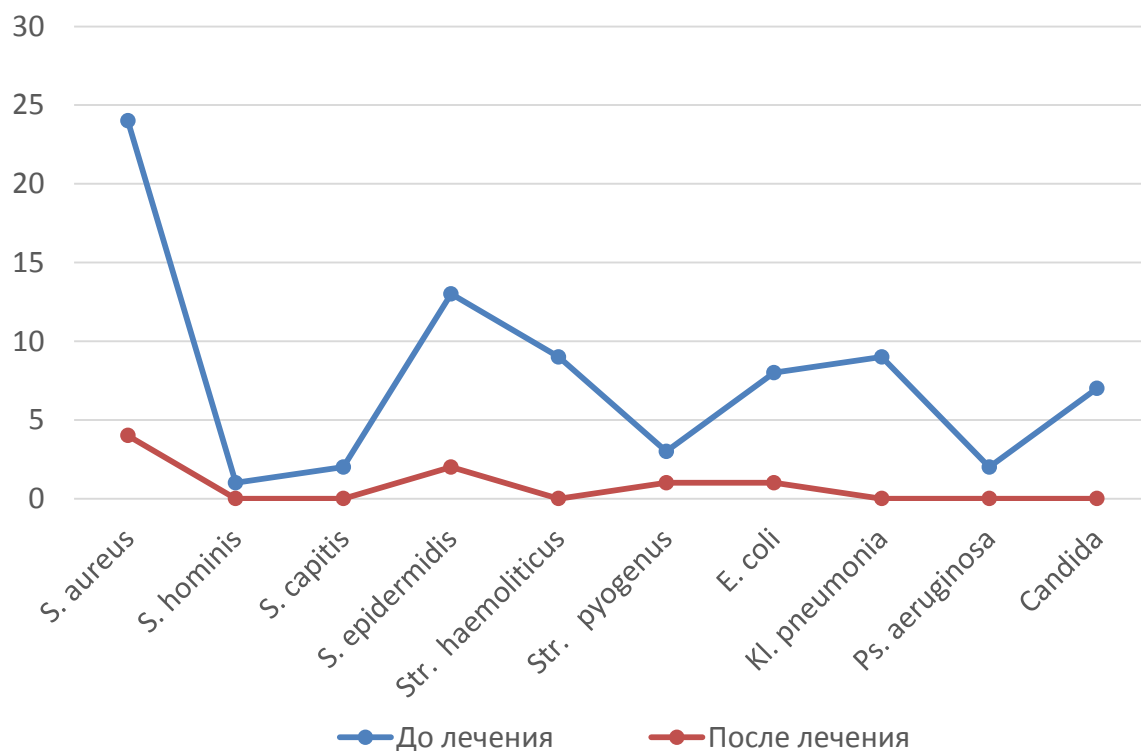
Диаграмма 48.



Микробиота кожи в очагах поражения МЭ у пациентов основной группы.

У пациентов основной группы также отмечалось снижение обсемененности кожи после лечения и данный показатель снизился более чем в 9 раз ($p < 0,05$).

Диаграмма 49.



Проведенное исследование подтверждает наличие выраженных отклонений в общем антиоксидантном статусе больных МЭ, характеризующихся снижением антиокислительной активности и накоплением продуктов перекисного окисления липидов.

Также больных МЭ в очагах поражения выявлен дисбиоз: преобладание патогенных микроорганизмов, в основном стафилококковой флоры.

По методу комплексной терапии МЭ с использованием антиоксиданта и переменного тока получен патент на изобретение «Способ лечения микробной экземы» №2699655, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 09 сентября 2019 г.



Глава 3. ТЕРАПИЯ ПАПУЛОСКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ : ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

3.1. Возможные алгоритмы топической терапии псориаза

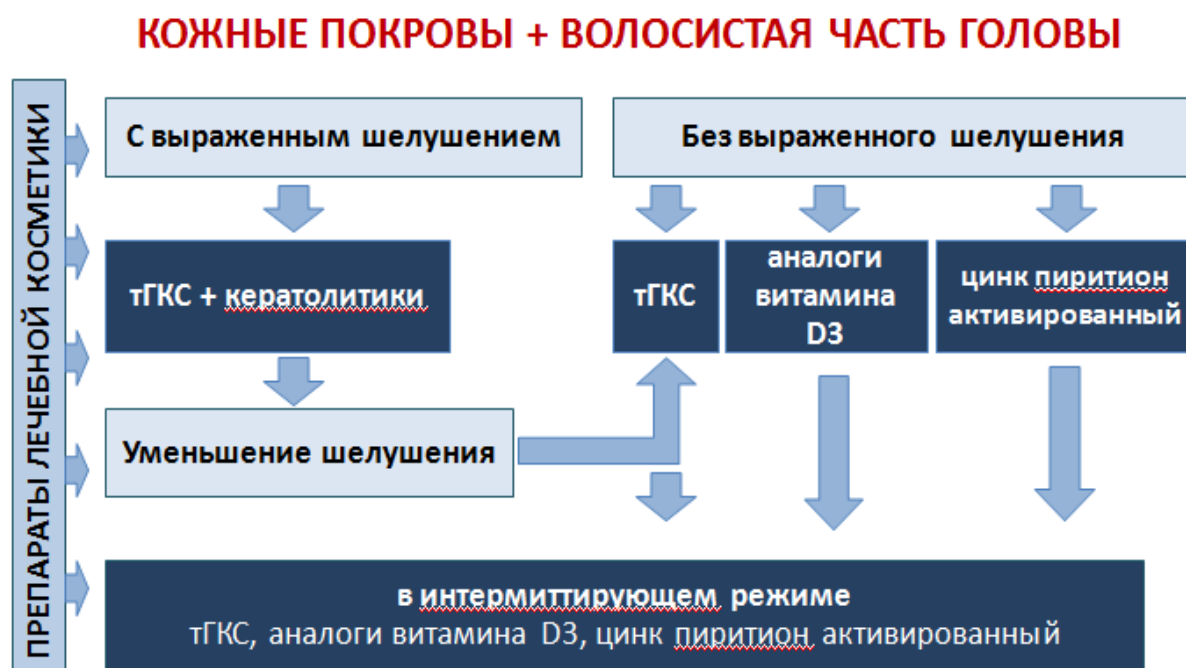
Современная терапия псориаза направлена на подавление пролиферативных процессов в эпидермисе и купирование воспалительных явлений в области очагов поражения. Оптимальное лечение псориаза должно, с одной стороны, достаточно быстро купировать обострения, а с другой — поддерживать длительность ремиссии.

Ведущую роль в комплексном лечении больных псориазом играет наружная медикаментозная терапия. Повышение эффективности местного лечения требует дифференцированного подхода и рационального использования наружных лекарственных препаратов и их различных форм с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса. Наружная терапия псориаза предполагает регулярное использование увлажняющих и восполняющих липиды средств, так как в местах псориазических высыпаний отсутствуют пото- и салоотделение. Кроме того, традиционно используют мази и/или кремы, содержащие редуцирующие (ихтиол, деготь, нафталанская нефть) и кератолические (салициловая кислота) компоненты.

Основными задачами местной терапии псориаза являются: подавление пролиферации кератиноцитов; ликвидация воспалительной реакции в дерме; нормализация дифференцировки кератиноцитов; восстановление функции эпидермального барьера.

К средствам наружной терапии псориаза относятся: топические глюкокортикостероидные средства; препараты для наружной терапии, содержащие аналоги витамина D3; препараты, содержащие цинк пиритион активированный; препараты, содержащие салициловую кислоту, нафталанскую нефть, ихтиол, деготь березовый.

Схема 5. Общий алгоритм топической терапии псориаза



Топические глюкокортикостероиды.

В 1952 г. Sulzberger и Witten впервые сообщили об успешном применении 2,5% гидрокортизоновой мази для наружного лечения кожного дерматоза. Природный гидрокортизон — исторически первый глюкокортикоид, примененный в дерматологической практике, впоследствии он стал стандартом для сравнения силы разных глюкокортикоидов. Гидрокортизон, однако, недостаточно эффективен, особенно при тяжелых дерматозах, вследствие относительно слабого связывания со стероидными рецепторами клеток кожи и медленного проникновения через эпидермис.

Развитие наиболее важных местных биологических эффектов, отмечаемых в результате использования тГКС, происходит за счет известных их механизмов действия:

- механизм противовоспалительного эффекта тГКС многоплановый, но до настоящего времени все еще недостаточно исследованный на молекулярном уровне. Согласно упрощенной теории, он осуществляется благодаря диффузии свободных кортикостероидов через клеточную мембрану и связыванию их с цитоплазматическими рецепторами, которые транслоцируются в ядро. Комплекс «гормонрецептор» соединяется с рецепторным участком одной нити ДНК, относящимся к конкретному гену, и активирует транскрипцию данного гена. Специфическая мРНК доставляется из ядра к рибосомам. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует активность фермента фосфолипазы А₂ циклооксигеназы-2 и приводит к угнетению синтеза эйкозаноидов, подавлению синтеза простагландинов, тромбоцитарного фактора и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Вместе с тем новейшие исследования показывают, что механизм их действия гораздо более сложен и в нем помимо рецепторов участвуют различные молекулы, передающие сигналы, а также транскрипционные молекулы, например, AP-1, NF-κB и I-κB. Кроме того, противовоспалительное действие поддерживается и за счет стабилизации клеточных мембран;

- противоаллергическое действие проявляется в результате подавления синтеза и секреции медиаторов аллергии, дегрануляции тучных клеток, базофилов и эозинофилов; — иммуносупрессивное действие заключается в индукции апоптоза Т- и В-лимфоцитов, угнетении их пролиферации, снижении продукции антител и ряда цитокинов, супрессии функциональной активности гранулоцитов и макрофагов. Непосредственно иммунодепрессивное воздействие ТКСГ объясняют прежде всего предотвращением миграции лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии и транскрипции генов провоспалительных цитокинов с усилением их влияния на экспрессию генов ряда веществ, участвующих в развитии воспаления с подавлением активности прежде всего IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF-α, ИНФ-γ;

- антипролиферативное действие выражается в ингибировании синтеза коллагена, мукополисахаридов, снижении миграционной активности клеток, что может быть причиной нежелательной лекарственной реакции, проявляющейся в варианте атрофии кожи.

Таб.5.Топические глюкокортикостероидные препараты

Слабой степени активности	
Нефторированные	Фторированные
Гидрокортизона ацетат Преднизолон	
Умеренной степени активности	
Алклометазона дипропионат	Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид
Высокой степени активности	
Мометазона фураат Метилпреднизолона ацепонат Гидрокортизона бутират	Бетаметазона валерат Флуоцинолона ацетонид Флутиказона пропионат Бетаметазона дипропионат
Очень высокой степени активности	
	Клобетазола пропионат

Создание галогенированных соединений (включение в молекулу галогенов — фтора или хлора) позволило увеличить противовоспалительный эффект и уменьшить системное побочное действие при местном применении вследствие меньшей абсорбции ЛС. Наиболее низкой всасываемостью при аппликации на кожу отличаются соединения, содержащие в своей структуре два атома фтора — флуметазон, флуоцинолона ацетонид и др.

Наряду с повышением терапевтического действия при использовании фторированных глюкокортикоидов увеличивается и частота развития побочных явлений.

В последние годы путем модификации молекулы стероида получены местные глюкокортикоиды нового поколения, которые не содержат атомов фтора, но при этом характеризуются высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности (например мометазон в виде фураата — синтетический стероид, который начал выпускаться с 1987 г. в США, метилпреднизолона ацепонат, который применяется в практике с 1994 г.).

Чувствительность к ТГКС зависит от клинической формы и локализации псориаза: высокочувствителен к ним интертригинозный псориаз, менее чувствителен обычный псориаз с локализацией на туловище и конечностях, малочувствителен псориаз ладоней, подошв, ногтевых пластин. При высокочувствительных к ТГКС разновидностях псориаза эффективны слабодействующие, при менее чувствительных — умеренно действующие, при малочувствительных — сильные и очень сильные ТГКС.

С целью стандартизации количества нанесенного препарата на пораженный участок кожи было предложено его дозировать, что позволит избежать ситуаций, при которых лечение может оказаться неэффективным в результате использования слишком малых доз препарата либо привести к развитию побочных эффектов при избыточном его нанесении. За одну единицу принимают количество препарата, нанесенное на концевую фалангу указательного пальца (ЕКП) взрослого человека, что составляет 0,5 г мази или крема. Нанесение ТГКС производится из расчета количества единиц в зависимости от локализации поражения: на лицо и шею; одну руку и кисть; одну ногу и стопу; туловище спереди; туловище сзади, включая ягодицы, для ребенка 3-6 месяцев рекомендуется 1; 1; 1,5; 1 и 1,5 ЕКП соответственно. В возрасте 1-2 года — 1,5; 1,5; 2; 2; 3; от 3 до 5 лет — 1,5; 2; 3; 3 и 3,5; от 6 до 10 — 2; 2,5; 4,5; 3,5; 5 ЕКП соответственно. Старше 10 лет ЕКП на лицо и шею, одну руку, одну кисть, одну ногу,

одну стопу, туловище спереди; туловище сзади, соответственно, составит: 2,5; 3; 1; 6; 2; 7 и 7 ЕПК.

В зависимости от характера и локализации псориазных высыпаний топические глюкокортикостероидные препараты применяются в виде различных лекарственных форм — мазей, кремов или лосьонов.

Комбинированная терапия глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с салициловой кислотой назначается при выраженном шелушении кожи. Добавление салициловой кислоты способствует значительному повышению эффективности топических глюкокортикостероидных препаратов.

Схема 6. Чувствительность к топическим глюкокортикостероидам зависит от формы и локализации псориаза.



Правила использования топических глюкокортикостероидных препаратов

Топические глюкокортикостероидные препараты рекомендуется назначать короткими интермиттирующими курсами, избегая длительного применения.

— В детском возрасте лечение следует начинать с топических глюкокортикостероидных препаратов слабой или средней степени активности.

— Детям первых лет жизни не рекомендуется применять топические глюкокортикостероидные препараты на кожу лица, шеи и естественных складок, а также назначать фторсодержащие препараты.

— При наличии проявлений вторичной инфекции необходимо использовать топические комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибактериальные и противогрибковые средства.

Дозы и схемы применения.

Лечение топическими глюкокортикостероидными препаратами предполагает их ежедневные аппликации 1—2 раза в день в течение 3—4 недель. При уменьшении выраженности симптомов можно сократить кратность их применения или назначить лечение другими средствами наружной терапии.

Побочные реакции.

При лечении топическими глюкокортикостероидными препаратами могут наблюдаться такие побочные реакции, как жжение, зуд, эритема, фолликулит, угревидные высыпания, потница, вторичные инфекции, гипертрихоз, периоральный дерматит, гипопигментация, стрии, атрофия кожи.

В области кожных складок возможно развитие вторичной инфекции.

Нанесение глюкокортикостероидных препаратов на кожу лица может также привести к развитию розацеа, периорального дерматита и акне.

Использование нефторированных топических глюкокортикостероидных препаратов, обладающих преимущественно негеномным механизмом действия, позволяет уменьшить риск развития местных побочных реакций.

При длительном применении глюкокортикостероидных препаратов или нанесении их на большую поверхность кожи может наблюдаться системное действие препаратов, которое приводит к подавлению функции коры надпочечников. В связи с этим предпочтение следует отдавать препаратам с минимальной системной биодоступностью.

К факторам, ограничивающим применение тГКС, относятся:

- Противопоказания к применению тГКС - повышенная чувствительность к стероидам; бактериальная, вирусная или грибковая инфекции; детский возраст до 6 месяцев жизни.
- Резистентность к тГКС-влияние стафилококковых суперантигенов, увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов типа β (мощного ингибитора глюкокортикоидов), дефицит антимикробных пептидов.
- Отношение пациента к тГКС - кортикофобия, кортикофилия.

.Препараты, содержащие аналоги витамина D3.

Для лечения псориаза широко используется синтетический аналог 1,25-дигидроксихоликальциферола (витамина D3) — кальцитриол, разработанный исключительно для топического применения. Кальцитриол дает минимальные побочные эффекты и оказывает интенсивное противопсориатическое действие. Механизм действия кальцитриола основан на взаимодействии со специфическими рецепторами в кератиноцитах, что вызывает торможение пролиферации, ускоряет морфологическую дифференцировку псориазных клеток, ингибирует активность интерлейкина-1, снижает продукцию интерлейкина-2, то есть оказывает влияние на патогенетические механизмы возникновения псориаза.

Препараты, содержащие аналог витамина D3, наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 6—8 недель. При длительном лечении суточная доза не должна превышать 15 г, а еженедельная — 100 г крема или мази. Не рекомендуется наносить препарат на обширные участки кожи, площадь которых превышает 30% поверхности тела. Возможно проведение повторных курсов лечения при последующих обострениях.

Применение комбинированного препарата кальцитриола и кортикостероида бетаметазона дипропионата позволяет ускорить достижение клинического эффекта. Препарат в лекарственной форме мази назначают взрослым 1 раз в день на срок не более 4 недель. Максимальная суточная доза составляет не более 15 г, максимальная недельная доза — 100 г. Препарат в форме геля назначается взрослым 1 раз в день. Рекомендуемая продолжительность курса лечения 4 недели при псориазе волосистой части головы и 8 недель при поражении кожи других частей тела. Площадь нанесения препарата не должна превышать 30% поверхности тела. Препарат должен оставаться на коже в течение ночи или дня для достижения оптимального терапевтического эффекта. Возможно повторное применение препарата под наблюдением врача.

Побочные реакции.

Препараты, содержащие аналоги витамина D3, хорошо переносятся больными. Основными побочными реакциями являются локальное раздражение кожи в местах нанесения препаратов с развитием эритемы, высыпаний, зуда и чувства жжения.

К редким побочным реакциям относится обострение псориаза.

При адекватном применении аналоги витамина D3 не вызывают нарушения метаболизма кальция. Если их назначать в дозах, превышающих максимальные, или на длительный срок, могут наблюдаться повышение всасывания кальция в кишечнике, резорбция костной ткани, образование мочекаменных камней в почках и почечная недостаточность. При применении комбинированного препарата, содержащего кальцитриол и бетаметазон, могут возникнуть реакции, характерные для топических глюкокортикостероидных препаратов.

Препараты, содержащие цинк пиритион активированный.

К фармакологическим действиям и фармакодинамическим эффектам цинк пиритион активированный относятся:

- Противовоспалительная активность - активация апоптоза, снижение количества нейтрофилов в дерме эпидермисе, уменьшение лимфоцитарной инфильтрации, угнетение синтеза цитокинов.
- Противогрибковая активность в отношении *Malassezia* spp - связь с фосфолипидами мембран клеток и хелатирование катионов металлов.
- Антибактериальная активность - связь с фосфолипидами мембран клеток и хелатирование катионов металлов.

Препарат в лекарственной форме аэрозоль распыляют на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. Для достижения стойкого эффекта применение препарата рекомендуется продолжить в течение 1 недели после исчезновения клинических симптомов.

Препарат в лекарственной форме крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в день в течение 1–1,5 месяцев.

Препарат в лекарственной форме шампунь наносят на влажные волосы с последующим массажем кожи головы, далее необходимо промыть волосы, повторно нанести и оставить шампунь на голове в течение 5 минут, затем тщательно промыть волосы большим количеством воды. Применять 2–3 раза в неделю; курс лечения – 1–2 недели. В период ремиссии шампунь может использоваться 1–2 раза в неделю в качестве средства профилактики рецидивов.

Побочные реакции.

Аллергические реакции.

Препараты, обладающие кератолитическим действием.

Салициловая кислота оказывает антисептическое, противовоспалительное, отвлекающее, кератолитическое (в высокой концентрации) и кератопластическое (в низкой концентрации) действие. Подавляет секрецию сальных и потовых желез.

Рекомендовано назначение как самостоятельных форм:

салициловая кислота 2–5% мазь на очаги поражения кожи с выраженным шелушением

так и в сочетании с топическими глюкокортикостероидными препаратами:

бетаметазон + салициловая кислота мазь, крем, лосьон для наружного применения наносить на пораженные участки кожи 2 раза в сутки

или

бетаметазон 0,1% + салициловая кислота 5% мазь наносить тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки.

В прогрессирующую стадию псориаза рекомендуется применение наружных средств, содержащих салициловую кислоту в низкой концентрации – 2%. В стационарную и регрессирующую стадии возможно назначение средств с более высокой концентрацией салициловой кислоты – 3% и 5%.

Противопоказания

Гиперчувствительность, почечная недостаточность, младенческий возраст.

Побочные действия:

Местное раздражение (зуд, жжение в месте нанесения), аллергические реакции.

Препараты, обладающие кератопластическим действием.

В стационарную стадию больным с плотными инфильтрированными бляшками рекомендуются:

5-10% мазь, содержащая ихтиол; наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки

или

нафталанская нефть 5-10% мазь наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки

или

деготь березовый мазь 5-10% наносить на очаги поражения 1–2 раза в сутки.

Ихтиол, нафталан, деготь березовый относят к традиционным средствам рассасывающей терапии.

Нафталан (Naphthalanum) – густая сиропообразная жидкость черного цвета с зеленоватой флюоресценцией. Деготь березовый (Oleum Rusci) – продукт сухой перегонки бересты березы – густая маслянистая жидкость черного цвета со специфическим запахом.

Несмотря на то что при применении дегтярных препаратов терапевтический эффект наступает не очень быстро, он сохраняется длительно, также отсутствуют привыкание и синдром «отмены». В процессе лечения хронических кожных заболеваний

данными препаратами восстанавливаются защитные

свойства кожи, что особенно важно при псориазе. Однако

при использовании дегтярных препаратов (особенно в завышенных концентрациях, длительно, на большие площади, у маленьких детей) был отмечен ряд побочных эффектов: токсическое воздействие на почки (нефриты), комедогенный эффект, фотосенсибилизация.

Также негативным аспектом использования дегтя является низкая комплаентность пациентов из-за неприятного запаха дегтя, его маслянистой консистенции способности окрашивать кожу и пачкать одежду.

Средства базового ухода, эмоленты.

Индифферентные топические средства (например, ланолиновый крем) больным псориазом, особенно в фазе прогрессирования дерматоза, способствуют смягчению кожи, уменьшению явлений сухости и зуда, а также оказывают антиирритантное действие.

При псориазе нарушения кожного барьера характеризуются дисбалансом ключевых компонентов натурального увлажняющего фактора в виде недостаточного содержания свободных керамидов C3 и C5b, а также повышения количества связанных керамидов на фоне избытка гидрокислот и свободных керамидов C2, C3a, C4. В результате нарушаются сцепление между корнеоцитами рогового слоя эпидермиса и процессы десквамации верхних слоев эпидермиса.

Эмоленты ограничивают трансэпидермальную потерю воды из более глубоких слоев кожи и позволяют увлажнить верхние слои эпидермиса, поддерживая влагосвязывающую способность рогового слоя.

В связи с этим в межприступный период больным в качестве второстепенного элемента общей терапии рекомендовано систематическое увлажнение кожи гидратирующими средствами. Из средств поверхностного увлажнения при псориазе широко применяются разнообразные косметические продукты на основе термальной воды. Их можно найти в линейках практически всех известных брендов лечебной косметики – Vichy, La Roche-Posay, Avene, Uriage и др. Регулярное нанесение на кожу данных средств уменьшает ее огрубленность, снижает воспаление и улучшает внешний вид.

Более глубокому смягчению кожи, повышению ее пластичности способствуют средства, содержащие мочевины, молочную кислоту, глицерин, которые обладают способностью проникать в глубокие слои эпидермиса и удерживать там влагу (Топикрем для тела 10, Дардиа Липо бальзам, Uriage Кератозан, La Roche-Posay Исо-Уреа и т.п.). При этом мочевина обладает и кератолическими свойствами, снижая чрезмерное ороговение эпидермиса.

Большого внимания заслуживают также препараты, которые ослабляют шелушение, покраснение, иссушение кожи за счет восстановления липидных пластов ее рогового слоя. Примером такого средства может служить та же линия Дардиа, в состав которой, помимо мочевины и молочной кислоты, входят триглицериды средней длины цепи, стабилизирующие липидный баланс эпидермиса (эффект «липидной мантии»). Хороший регенерирующее-увлажняющий эффект присущ и такому средству, как Локобейз Рипеа и Липокрем, которое содержит основные строительные компоненты эпидермиса - церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты – в физиологическом соотношении. Входящие, помимо них, в состав средства глицерин и жидкий парафин оказывают выраженное гидратирующее действие, увлажняя кожу и препятствуя трансдермальной потере влаги. Из других комплексных смягчающе-увлажняющих средств следует упомянуть термальное молочко Псориан Merck, в котором церамид, глицерин, термальная вода дополнены экстрактом карите.

3.2 Фототерапия псориаза

Ультрафиолетовое излучение подразделяют на три области: длинноволновые лучи (400—320 нм) - УФА, средневолновые (320—280 нм) - УФБ и коротковолновые - УФЦ. В длинноволновом диапазоне выделяют спектр УФА-1 (340-400 нм) и УФА-2 (320-340 нм).

Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Т.Б. Фитцпатрика) и степени загара (таблица 2).

Таблица 5. Типы кожи по классификации Т.Б. Фитцпатрика

	Данные анамнеза¹	Цвет необлученной кожи
	Всегда обгорает, никогда не загорает ²	Белый

	Обычно обгорает, загорает минимально (с трудом) ³	Белый
	Иногда умеренно обгорает, загорает умеренно	Белый
	Обгорает минимально, загорает всегда хорошо	светло-коричневый
	Обгорает редко, загорает всегда хорошо ⁴	Коричневый
	Никогда не обгорает, загорает всегда хорошо ⁴	темно-коричневый или черный

Примечание.

¹Указание больного на реакцию кожи (солнечный ожог и загар) при первом облучении солнцем в начале лета в течение примерно 45–60 мин.

² Больные с голубыми или карими глазами, светлыми или рыжими (иногда темными) волосами; на коже нередко имеются веснушки.

³ Больные с голубыми, зелеными или карими глазами, светлыми, рыжими или темными волосами; на коже нередко имеются веснушки.

⁴При наличии указаний на солнечные ожоги тип кожи таких больных следует классифицировать более низкой категорией. Тип кожи больных с эритродермической формой псориаза классифицируют как I тип кожи.

УФБ облучение.

Основным показанием для УФ-Б облучения является псориаз. УФ-Б облучение может быть широко- и узкоспектральным.

УФ-Б облучение с длиной волны 311—313 нм, как правило, наиболее эффективно в отношении псориаза. При использовании широкого спектра возникает эритема кожи, и пациент получает лишь небольшую часть полезной энергии. Узкоспектральные лампы производят только облучение с длиной волны 311—313 нм, что обеспечивает их избирательное действие.

УФ-Б волны поглощаются нуклеиновыми кислотами, изменяют антиген-представляющую активность клеток. При псориазе уменьшается активность естественных киллеров, пролиферация Т-лимфоцитов, выработка цитокинов. Через 4—6 часов после сеанса УФ-Б облучения возникает эритема, которая достигает максимума через 12—18 часов и держится в среднем 48 часов.

Курс терапии считается эффективным при уменьшении высыпаний на 90%. Эффект может быть достигнут быстрее при лечении совместно с метотрексатом, кальципотриолом, увлажняющими средствами. Если у пациента отмечается выраженная сухость кожи, то перед началом процедуры УФ-Б облучения рекомендуется смазывать кожу увлажняющими средствами, которые, однако, не должны обладать фотосенсибилизирующими свойствами.

УФА облучение.

Простое УФ-А излучение не вызывает лечебного эффекта. В настоящее время имеются УФ-А-1 лампы, которые обладают более узким спектром и максимальной длиной волны 370 нм.

УФ-А облучение становится эффективным методом лечения псориаза и других заболеваний кожи при одновременном применении псоралена. Комбинация фотосенсибилизирующих препаратов и УФ-А известна как ПУВА, или

фотохимиотерапия. ПУВА рекомендуется при хроническом длительно существующем псориазе или хронической экземе. Дополнительные показания: распространенный красный плоский лишай, гнездная алопеция, некоторые виды Т-клеточных лимфом, другие воспалительные заболевания. Вследствие повышенного риска фотоповреждения кожи и развития злокачественных новообразований кожи ПУВА не применяется у детей.

Псоралены – группа натуральных фотокумаринов, получаемых из *Ammi majus* – растения, произрастающего в Египте. Основные представители – метоксален (оксорален, пувапсорален), бергаптен (псорадерм), триметилпсорален (трипсор).

В коже псорален взаимодействует с УФ-А излучением и вызывает замедление пролиферации кератиноцитов, подавляет иммунные реакции. Применение ПУВА вызывает воспаление кожи (фототоксичность) и меланогенез, проявляющийся загаром. Воспалительная реакция достигает пика через 48—96 часов, длится от нескольких дней до нескольких недель и затрагивает как эпидермис, так и дерму.

Местно псорален применяется наружно на кожу, которая будет подвергаться облучению, в виде крема, лосьона или ванны (3 мг/л). При бальнео-ПУВА-терапии псорален распределяется равномерно по поверхности кожи. При этом виде ПУВА-терапии отмечается меньше побочных эффектов, таких как тошнота или рвота. Ванна применяется в течение 15 минут, затем производится УФ-А облучение.

Общий курс составляет 25—30 облучений в течение 2—3 месяцев. Общее количество процедур ПУВА не должно превышать 300.

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;
- во время сеанса фототерапии (при ПУВА-терапии – в течение всего дня) необходимо защищать глаза фотозащитными очками с боковой защитой, применение некоторых позволяет избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;
- губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;
- следует исключить использование других фотосенсибилизирующих препаратов и косметических средств: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазин, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, толудинового синего, бенгальского розового, метилового оранжевого, антралина, каменноугольного дегтя, антибактериальных и дезодорантных мыл, ароматических масел и др.;
- в процессе курса лечения, а также в течение 1–2 месяцев после его окончания целесообразно интенсивное увлажнение кожи наружными средствами.

Не рекомендуется:

- назначение более 1–2 курсов в год или большого количества сеансов за короткий период;
- облучение половых органов у мужчин.

Всем больным, получающим длительную многокурсовую ПУВА-терапию, необходимо проведение регулярных осмотров дерматолога с целью раннего выявления и своевременного лечения опухолей кожи.

Абсолютные противопоказания к фототерапии:

- непереносимость УФ-излучения;

- непереносимость псораленовых фотосенсибилизаторов (для ПУВА-терапии).
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм; дерматомиозит; пигментная ксеродерма; красная волчанка; синдром Горлина; синдром Блюма; синдром Кокейна; трихотилодистрофия; порфирии; меланома в анамнезе или на момент лечения; плоскоклеточный или базально-клеточный рак кожи в анамнезе или на момент лечения; диспластические меланоцитарные невусы;
- детский возраст (для ПУВА-терапии);
- беременность и лактация (для ПУВА-терапии).

Относительные противопоказания к фототерапии

- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе, циклоспорином);
- предраковые заболевания кожи;
- применение других фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе, пищевых продуктов и косметических средств);
- тяжелые повреждения кожи солнечным светом или УФ-излучением;
- возраст менее 7 лет;
- пузырчатка, буллезный пемфигоид;
- катаракта или отсутствие хрусталика (для ПУВА-терапии);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- выраженная дисфункция печени и почек (для ПУВА-терапии);
- состояния заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии;
- низкая комплаентность.

При длительной многокурсовой ПУВА-терапии увеличивается риск развития плоскоклеточного рака кожи.

Факторы, повышающие риск канцерогенного действия ПУВА-терапии:

- общее количество сеансов более 200;
- кумулятивная доза УФА более 1100 Дж/см^2 ;
- облучение половых органов у мужчин;
- большое количество сеансов за короткий период;
- I и II типы кожи;
- предшествующие опухолевые процессы кожи;
- терапия ионизирующим и рентгеновским излучением;
- лечение препаратами мышьяка;
- другие канцерогенные факторы (курение, инсоляция, лечение циклоспорином, метотрексатом и др.).

Осложнения ПУВА-терапии и способы их предотвращения и лечения:

1. Анорексия, тошнота, рвота, головокружение – принимать метоксален вместе с пищей, разделить дозу метоксала на три приема и применять через 15 минут, снизить дозу метоксала на 10 мг, заменить 8-МОР на 5-МОР.
2. Острая фототоксическая реакция (эритема, выраженный зуд в течение нескольких недель) – аспирин или индометацин для уменьшения воспаления после облучения, местные кортикостероиды, увлажняющие средства.
3. Поражения глаз (фотокератит, фотофобия, слезотечение) – применение глазных капель.
4. Герпес – лечение противовирусными препаратами.
5. Ухудшение течения заболевания – исключить другие причины ухудшения, отменить процедуры.
6. Астма, гепатит, гипертрихоз, отеки суставов – симптоматическое лечение.

Курсы ПУВА-терапии можно сочетать с приемом ретиноидов (ре-ПУВА-терапия). Этот позволяет снизить дозу облучения.

3.3.Инновационный подход к терапии десквамативных дерматозов волосистой части головы

Десквамативные дерматозы волосистой части головы – это группа полиморфных дерматозов соответствующей локализации, объединяемых выраженным шелушением и зудом. К ним относится:

Рис. 26.Псориаз



Рис. 27. Себорейный дерматит



Рис.28 Себорейная экзема



Рис.29. Атопический дерматит



Частоту поражения кожи скальпа определяют высокая плотность волосяных фолликулов, снижение ультрафиолетовой экспозиции, частое раздражение и травматизация кожи головы.

Наиболее распространенными десквамативными дерматозами волосистой части головы являются себорейный дерматит (Рис30) и псориаз волосистой части головы (Рис 31).

Рис.30



Рис. 31



Псориаз волосистой части головы – это тяжёлое проявление дерматоза, которое сопровождается выраженной десквамацией, инфильтрацией, интенсивным зудом и упорным течением.

Различают 3 степени тяжести псориаза волосистой части головы: легкая (Рис32), средняя (Рис.33) и тяжелая (Рис.34).

Рис.32



Рис.33



Рис.34.



При псориазе значительно нарушается функция эпидермального барьера.

Риск развития псориаза связан с мутациями генов в хромосоме 1q21, приводящих к дефекту синтеза белка филлагрина, обеспечивающего процесс нормальной кератинизации.

В очагах поражённых псориазом резко снижается количество керамидов и изменён их качественный состав за счёт увеличения фракций, содержащих сфингозин. В результате чего наблюдается нарушение кератинизации, гиперкератоз, снижение активности сальных желез и изменение структуры гидролипидной мантии кожи.

Течение всех десквамативных дерматозов волосистой части головы значительно утяжеляется в случае контаминации малассезиозной флоры.

Malassezia обладает патогенными свойствами, индуцирующих воспаление. Под действием ферментов *Malassezia* триглицериды гидролизуются с образованием арахидоновой и олеиновой кислот, что приводит к дефекту связей между кератиноцитами (спонгиоз) и, следовательно, нарушается эпидермальный барьер. Создавая благоприятные условия, *Malassezia* путем инвазии проникает в ростковый слой эпидермиса, инициируя воспалительную реакцию через синтез кератиноцитами цитокинов, хемокинов и АМП. Наиболее активным соединением является малассезин, вызывающий апоптоз меланоцитов. Индолы *Malassezia* снижают иммунный ответ клеток Лангерганса. Так же в своей оболочке содержит биополимер Зимозан, который выделяется и попадает в дерму, активируя тучные клетки.

Схема 7. Механизм формирования клинической картины себорейного дерматита



В формировании клинической картины себорейного дерматита последовательны следующие механизмы: размножение *Malassezia*, развитие воспалительной реакции, ускоренная регенерация эпидермиса, вследствие чего и появляются чешуйки.

Себорейный дерматит волосистой части головы

Рис.35



Рис.36.



Терапия при десквамативных дерматозах волосистой части головы подразумевает следующую тактику.

Алгоритм лечения псориаза волосистой части головы включает основной курс лечения, который составляет 2-4 недели и поддерживающий курс, включающий 2 вида терапии: интермиттирующую и постоянную. Интермиттирующая проводится по мере необходимости при возникновении симптомов, а постоянная – регулярно, например, 2 раза в неделю, при частых обострениях.

Основной курс различается в зависимости от степени тяжести заболевания. При легкой степени используют шампуни, рецептуры с окклюзивными свойствами (крем, мазь), растворы, лосьоны и пены.

При среднетяжелой и тяжелой степени так же используют аналоги витамина D₃, крема и мази, растворы, лосьоны, гели, а так же глюкокортикостероиды (сильного и очень сильного действия), фото-или лучевую терапию, системную терапию, и при необходимости отшелушивание (салициловая кислота).



Поддерживающая терапия включает в себя использование глюкокортикостероидов (сильного и очень сильного действия) и/или аналоги витамина D₃, а так же рецептуры короткого контакта.

Алгоритм лечения СД волосистой части головы так же различается в зависимости от степени тяжести заболевания.

При легком течении применяют наружное лечение: топические глюкокортикостероидные средства, препараты пиритиона цинка, ТИК, противовоспалительные и антисептические средства для местного использования, аэрозоли, содержащие антибактериальные препараты, топические противогрибковые препараты.

При средней степени тяжести применяют наружное лечение в комплексе с системной терапией, которая включает в себя: антигистаминные препараты, гипосенсибилизирующую терапию; и немидикоментозное лечение – селективную фототерапию.

При тяжелом течении к системной терапии помимо выше перечисленных подключают противогрибковые препараты.

Существуют факторы, ограничивающие применение тГКС, к ним относятся:

- противопоказания к применению топическим ГКС (повышенная чувствительность к стероидам, бактериальное, вирусное или грибковое осложнение и детский возраст до 6 месяцев жизни);
- резистентность к тГКС, из-за влияния стафилококковых суперантигенов и повышенной экспрессии глюкокортикоидных рецепторов типа β (мощного ингибитора глюкокортикоидов);
- Отношение пациента к тГКС (кортикофобия и кортикофилия);

Для других топических препаратов существуют так же ограничения.

Применение кальципотриола ограничивает гиперкальциемия, гиперкальциурия, эритема, зуд, чувство жжения, стойкая гиперпигментация.

Препараты цинка вызывают избыточную сухость кожи в местах нанесения. При применении препаратов дегтя ограничения связаны со специфическим запахом средства, нефротоксичностью, канцерогенным действием и окрашивающим свойством.

Главными задачами терапии десквамативных дерматозов волосистой части головы является быстрое устранение клинических проявлений и сохранение длительной ремиссии.

Перспективным направлением является разработка новых алгоритмов использования наружных средств патогенетического действия.

Алгоритм топической терапии всех десквамативных дерматозов волосистой части головы должен включать Наружное лечение, Системную терапию, Немедикаментозная терапия (обострение/ремиссия) в сочетании со средствами современной профессиональной косметологии.

Косметический уход является обязательным компонентом комплексного патогенетического лечения хронических дерматозов. Дает возможность больным самостоятельно эффективно контролировать состояние кожного процесса в межрецидивный период. Данный уход продолжается по завершению основного курса терапии.

Косметический уход позволяет добиться положительного эстетического результата, продлить сроки ремиссии и снизить риск рецидивов.

Препараты лечебной косметики содержат в своем составе биологически совместимые биоактивные компоненты. При этом наиболее перспективными являются комбинированные средства, в которых совмещены возможности базового ухода за кожей, противовоспалительный и разрешающий эффекты.

Существует несколько видов технологий изготовления препаратов лечебной косметики, к которым относятся: технология «двойного эмульгирования», технология микронизации, технология «дерма-мембранной структуры» и липосомальные технологии.

В липосомальных технологиях используются липосомы «микроконтэйнеры», состоящие из фосфолипидов. Липосомальная форма обеспечивает одновременную быструю транспортировку гидрофильных и липофильных соединений в глубокие слои

кожи. Благодаря высокой степени сродства липосом с живыми клетками отсутствует необходимость применения ПАВ, являющихся сильными раздражителями.

Представителем липосомальной линии является лечебная косметика «АЙСИДА». АСД – антисептический стимулятор Дорогова, продукт сухой возгонки сырья животного происхождения до низкомолекулярных компонентов, аналогичных по структуре продуктам метаболизма живых клеток. Содержит две фракции АСД: водорастворимую- АСД 2 и жирорастворимую- АСД 3.

Таблица 6. Свойства низкомолекулярных компонентов АСД

Низкомолекулярные компоненты АСД	Свойства
Ацетат метиламина	Активатор синтеза биологических аминов
Метилмочевина	Активный компонент синтеза производных жирных кислот
Метилмеркаптан	Донор кофактора синтеза глутатиона, метионина, холина, креатинина
Циклопентан	Продукт синтеза пуринов и пиримидинов
Асфальтены	Ингибиторы радикальных реакций
Декан	Участник процессов синтеза жирных кислот, липидов, каротиноидов
Толуол	Бактерицидный и бактериостатический агент, участник синтеза ароматических углеводов
Уксусная кислота	Активный структурный компонент коэнзима А

Механизмы воздействия низкомолекулярных компонентов.

Противовоспалительное действие заключается в угнетении синтеза цитокинов (ИЛ-1,6,8; ФНО-альфа) и синтеза синтез циклооксигеназы 2 типа и простагландинов. Противозудный эффект достигается снижением уровня чувствительности рецепторов клеток к иммуноглобулину Е (Ig E), уменьшение чрезмерной выработки IgE, а так же

активация гистаминазы и повышения связывания гистамина и серотонина. Регенеративное действие проявляется пролиферативной стимуляцией эпидермальных клеток, синтеза коллагена и эластина и увеличением апоптоза поврежденных клеток и замещение их нормальными структурными элементами. Антиоксидантный эффект блокирует инициацию каскада реакций перекисидного окисления липидов в мембранах и ядрах клеток. Гидратирующее действие проявляется в восстановлении структуры и функции липидного слоя, Нормализации барьерной функции кожи и увеличении способности кожи удерживать влагу.

Рис.37



Рис.38



БАЛЬЗАМ ДЛЯ СУХОЙ КОЖИ ГОЛОВЫ КОЖИ ГОЛОВЫ

Способ применения бальзама для сухой кожи головы и бальзама для жирной кожи головы. Обострение: после мытья головы нанести на влажную кожу волосистой части головы на 60 минут. Применять 2 раза в день. Смывать нейтральным шампунем. Ремиссия: наносить 1 раз в день, длительно.

Способ применения шампуня для всех типов волос. Нанести на влажные волосы, взбить в пену, помассировать кожу головы, оставить на 3 минуты. Далее смыть большим количеством тёплой воды.

Состав бальзама для сухой кожи головы АСД 0,6%: вода деминерализованная с ионами серебра, экстракт листа крапивы, экстракт хны, глицерин, масло репейное, оливковое масло, липофолк, карбопол, касторовое масло, нипагин, нипазол, эфирное масло лаванды, эфирное масло лимонника китайского, Coenzyme Q10

Состав бальзама для жирной кожи головы АСД 0,6%:

вода деминерализованная с ионами серебра, экстракт корня лопуха, экстракт листьев крапивы, экстракт хны, глицерин, липофолк, карбопол, касторовое масло, нипагин, оливковое масло, нипазол, эфирное масло цитронеллы, эфирное масло лимонника китайского, Coenzyme Q10

Состав шампуня для всех типов волос АСД 0,5%:

вода, глицерин, Д-пантенол, коко-глицозид и глицерилолеат, экстракт ромашки, экстракт календулы, экстракт зеленого чая, аллантоин, эфирное масло монарды.

Благодаря сбалансированному составу данные средства эффективно устраняют воспаление и зуд, препятствуют развитию вторичной инфекции за счет блокирования роста и размножения микроорганизмов, восстанавливают и длительно увлажняют кожу.

Лечебная косметика «АЙСИДА» при десквамативных дерматозах волосистой части головы включает комплексную терапию, комбинированное местное лечение и поддерживающую терапию (реабилитацию).

Выбор средств по уходу за кожей у пациентов с десквамативными дерматозами волосистой части головы.

Показания к применению бальзама для сухой кожи головы «Айсида»: Псориаз волосистой части головы, Сухая себорея, Сухая и раздражённая кожа головы.

Свойства бальзама: успокаивает сухую раздражённую кожу головы, питает и увлажняет кожу, препятствует образованию перхоти и убирает шелушение кожи головы, предупреждает выпадение волос, оказывает противозудное действие и повышает эффективность лечебных шампуней (pH 5,5).

Бальзам для сухой кожи головы в комплексной терапии псориаза.

Больной Б., 46 лет

Рис.39 До начала терапии Рис.40 14-й день терапии Рис.41 28-й день терапии



Показания к применению бальзама для жирной кожи головы «Айсида»: жирная кожа головы, жирная себорея.

Свойства бальзама: имеет выраженный кератолитический эффект, нормализует выработку кожного сала, снижает склонность к зуду, питает кожу головы, препятствует выпадению волос и образованию перхоти, повышает эффективность лечебных шампуней (pH 5,5).

Бальзам для жирной кожи головы в комплексной терапии псориаза

Больной С., 53 года

Рис.42. До начала терапии



Рис.43 14-й день терапии



Показания к применению шампуня для всех типов волос «Айсида»: зуд, раздражение и шелушение кожи, изменение структуры волос, выпадение волос и образование перхоти.

Свойства шампуня: смягчает и увлажняет кожу и волосы, придаёт волосам яркость, оказывает тонизирующее действие, оказывает выраженное действие на регенерацию клеток кожи, укрепляет корни волос, устраняет зуд, шелушение и нормализует выработку кожного сала.

Шампунь для всех типов волос в комплексной терапии псориаза.

Больной Н., 51 год

Рис.44. До начала терапии



Рис.45 14-й день терапии



Рис.48. 28 день



Дополнительные преимущества «Айсида»:

- Не имеет противопоказаний
- Безопасность при длительном применении
- Применяется на любой стадии лечения
- Не содержит консервантов и красителей
- Не имеет возрастных ограничений

Применение препаратов космецевтической линии «Айсида» при десквамативных дерматозах волосистой части головы патогенетически обоснованно, позволяет добиться устойчивых положительных эстетических результатов в лечении и может быть рекомендовано в качестве основного лечебно-косметического ухода.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.

1. В течении атопического дерматита выделяют:
 - a) сезонные стадии
 - b) стадии возрастной эволюционной динамики**
 - c) стадии в зависимости от осложнения
 - d) стадийность не выявляется
2. Для младенческой стадии атопического дерматита характерно:
 - a) выраженный экссудативный компонент**
 - b) выраженная лихенификация
 - c) локализация: лицо (периорбикулярная, периоральная области), локтевые сгибы, запястья, тыльная поверхность кистей
 - d) верно все перечисленное
3. К клинико-морфологическим формам атопического дерматита относится:
 - a) экссудативная
 - b) эритематозно-сквамозная
 - c) лихеноидная
 - d) верно все перечисленное**
4. К обязательным диагностическим критериям атопического дерматита относится:
 - a) начало заболевания в раннем детском возрасте
 - b) эозинофилия периферической крови**
 - c) гиперлинеарность ладоней
 - d) белый дермографизм
5. Линии Дени-Моргана определяются при:
 - a) розовом лишае Жибера
 - b) атопическом дерматите**
 - c) опоясывающем лишае
 - d) псориазе
6. Разновидностями микробной экземы являются все, кроме:
 - a) варикозной
 - b) паратравматической
 - c) нумулярной
 - d) себорейной**
7. При остром мокнущем экзематозном процессе целесообразным является назначение:
 - a) влажно-высыхающих повязок**
 - b) 20% ихтиоловой мази
 - c) взбалтываемой взвеси
 - d) тетрациклиновой мази
8. Для экземы характерным является:
 - a) мономорфизм элементов
 - b) эволюционный полиморфизм**
 - c) отсутствие вторичных элементов
 - d) ничего из перечисленного
9. При остром течении экземы патогистологическая картина в эпидермисе представлена:
 - a) гранулёмом

- b) **спонгиозом**
 - c) акантозом
 - d) акантолизом
10. Разновидностью микробной экземы является:
- a) пруригинозная
 - b) дисгидротическая
 - c) **нумулярная**
 - d) роговая
11. Противопоказаниями для использования ПУВА-терапии при псориазе является:
- a) гиперчувствительность к псоралену
 - b) фотосенсибилизация
 - c) беременность
 - d) **все правильно**
12. В прогрессирующей стадии псориаза используется:
- a) **мази с топическими глюкокортикостероидами**
 - b) эмульсию перметрина
 - c) гель бензоила пероксид
 - d) эритромициновую мазь
13. УФО и южные курорты летом показаны больным с:
- a) прогрессирующей стадией псориаза
 - b) летней формой псориаза
 - c) **зимней формой псориаза**
 - d) псориатической эритродермией
14. ПУВА (фотохимиотерапия) при псориазе основана на сочетании применения:
- a) **фотосенсибилизаторов и длинноволновых УФ-лучей (UVA 320-400нм)**
 - b) фотосенсибилизаторов и коротковолновых УФ-лучей (UVC 100-280нм)
 - c) фотосенсибилизаторов и средневолновых УФ-лучей (UVB 280-320нм)
 - d) фотосенсибилизаторов и электротерапия
15. В прогрессирующей стадии псориаза не показано назначение топических препаратов, содержащих:
- a) **топические глюкокортикостероиды**
 - b) перметрина
 - c) аналоги витамина D
 - d) цинк пиритион активированный

ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ

- 1) b)
- 2) a)
- 3) d)
- 4) b)
- 5) b)
- 6) d)
- 7) a)
- 8) b)
- 9) b)
- 10) c)
- 11) d)
- 12) a)
- 13) c)
- 14) a)
- 15) a)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6
2. Мордовцев В. Н., Бутов Ю. С., Мордовцева В. В. Клиническая дерматология: учебник / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. т. 2. С. 212—233. — ISBN 978-5-9704-1100-1
3. Раднаев Г. Г. Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях : учебное пособие/ Г. Г. Раднаев. — Иркутск: ИГМУ, 2017. — 64 с.
4. Сергеев, А.Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека/ А.Ю. Сергеев, А.В. Караулов, Ю.В. Сергеев // Иммунол., аллергол., инфектол

Дополнительная:

1. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Под ред. Н.Г. Короткого. - М., 2007. - 703 с.
2. Глюкокортикостероиды для местного применения в современной стратегии терапии воспалительных дерматозов в педиатрической практике / С.В. Батыршина текст – электронный //Практическая медицина. – 2014. – Т.9. – С. 94. - Режим доступа URL: <http://pmarchive.ru/glyukokortikosteroidy-dlya-mestnogo-primeneniya-v-sovremennoj-strategii-terapii-vospalitelnyx-dermatozov-v-pediatricheskoj-praktike/>
3. Аналоги витамина D3 в терапии больных псориазом / И. В. Петрова и др. текст: электронный. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2018. – Т16. №4. – С. 49-54 Режим доступа DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF16449-54>
4. Опыт терапии больных псориазом с использованием селективного ингибитора сигнальных путей — препарата апремиласт. / Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В. Текст: электронный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. - 94(6). – с.67–76. Режим доступа DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94- 6-67-76>
5. Адыювантная топическая терапия при псориазе / Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Игонина И.А. и др. Текст:электронный. // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2018. - № 5. - С. 55–59. Режим доступа URL: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Adyuvantnaya_topicheskaya_terapiya_pri_psoριαze/
6. Потекаев Н. Н., Померанцев О. Н.Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. Клиническая дерматология и венерология. 2013;11(6): 4-6. - Режим доступа URL:<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21104174>((дата обращения 30.03.2020)
7. Тлиш М. М., Попандопуло Е. К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 651–656. Режим доступа URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/etiopatogeneticheskie-aspekty-razvitiya-mikrobnoy-ekzemy>
8. Холден К., Остер Л. Экзема и контактный дерматит. М.: МЕДпрессинформ, 2011; 111с. - Режим доступа URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004500315>

9. Чалая Е.Л., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К. и др. Диагностическое значение нарушений в системе врожденного иммунитета при микробной экземе. Российский журнал кожных и венерических болезней 2016; 19 (2), 122 Режим доступа URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-narusheniy-v-sisteme-vrozhdennogo-immuniteta-pri-mikrobnoy-ekzeme>
10. Абрахимова М.А. и соавт. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. Медицинский вестник Башкортостана 2014, №1, 109-117. - Режим доступа URL: https://mvpb-bsmu.ru/files/journals/1_2014.pdf
11. Белоусова Т.А., М.В.Каиль-Горячкина. Персонализированный подход к выбору средств базовой терапии при сухой коже. «CONSILIUM MEDICUM»; №2; 2017; стр. 38-42. - Режим доступа URL: <https://medi.ru/info/13390/>
12. Григорьян С.А. Особенности течения и лечения микробной экземы, ассоциированной с кандидозом кожи и слизистых оболочек. Автореф. дисс. канд. мед. наук. С-П, 2007. - Режим доступа URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003057517>
13. Никонов И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. Практическая медицина. 2011, №6- Режим доступа URL: <https://mfvt.ru/sostoyanie-biocenoza-kozhi-pri-mikrobnoj-ekzeme/>
14. Е.Н. Волкова, Д.А. Ланге, Ю.А. Родина, М.В. Тарасова, Метилпреднизолон ацепонат в комплексной терапии хронических дерматозов: анализ тактических ошибок применения, «Клиническая дерматология и венерология», 2010, №5, с. 84-88. - Режим доступа URL: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/viewFile/1582/959>
15. И.А. Клемёнова, С.А. Есенин Эволюция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2011;5:46-50. - Режим доступа URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2011/5/downloads/ru/031997-2849201158>

Интернет-ресурсы:

1. Вестник дерматологии и венерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.vestnikdv.ru/jour>.
2. Клиническая дерматология и венерология. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://mediasphera.ru>.
3. Российский журнал кожных и венерических болезней. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://www.medlit.ru/journalsview/skindisease>.
4. Логодерм: информационно-диагностическая система по дерматовенерологии. Текст: электронный. Официальный сайт.-: <https://logoderm.ru/>.

Оглавление

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ С НАРУШЕНИЕМ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ	7
Глава 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ АЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ.	12
2.1. Стратегия и тактика топической терапии	12
2.2. Алгоритм снижения стероидной нагрузки при атопическом дерматите у детей	42
2.3. Лечение хронических дерматозов осложненных вторичной инфекцией....	48
2.4. Перспективы использования антиоксиданта и переменного тока в комплексной терапии микробной экземы	61
Глава 3. ТЕРАПИЯ ПАПУЛОСКВАМОЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ.....	73
3.1. Возможные алгоритмы топической терапии псориаза.....	73.
3.2. Фототерапия псориаза	81
3.3. Инновационный подход к терапии десквамативных дерматозов волосистой части головы	84
КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.	95
ОТВЕТЫ К КОНТРОЛЬНЫМ ТЕСТАМ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98