

Место современных антигистаминных препаратов в лечении зудящих дерматозов

20 февраля в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция, посвященная проблемам профилактики, диагностики и лечения наиболее актуальных кожно-венерических заболеваний, приуроченная к празднованию 90-летия со дня основания ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины».



В рамках прошедшего мероприятия профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Татьяна

Викторовна Святенко представила доклад на тему: «Аллергодерматозы с локализацией на кистях рук. Дифференциальная диагностика и подходы к ведению пациентов».

— Распространенность экземы кистей (по разным оценкам) в общей популяции достигает 2,0-8,9%, при этом у женщин это состояние отмечается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Экзема преимущественно локализуется на кожных покровах кистей и лица, контактирующих с провоцирующими веществами. В клинической практике выделяют нескольких типов экземы кистей рук: атопическую, аллергическую, ирритантную (дерматит раздражения), нумулярную и гиперкератотическую, дисгидроз (помфоликс), Id-реакцию, экзему кончиков пальцев и простой хронический лишай.

В настоящее время ирритантный дерматит считается одним из самых распространенных типов воспалительной реакции кожи кистей рук. Первыми клиническими проявлениями этого состояния являются сухость, утолщение участков кожи, а также склонность к образованию мелких глубоких трещин, преимущественно в области суставных поверхностей и кончиков пальцев. Ладонная поверхность при этом приобретает красный оттенок, становится сухой и покрывается множеством трещин. В периоде обострения ирритантного дерматита появляются папулы, везикулы, пузырьки, формируется отек кожных покровов. Присоединение таких симптомов, как бляшки с трещинами и лихенификация, указывает на то, что заболевание перешло в хроническую стадию.

В свою очередь, аллергический контактный дерматит характеризуется соответствием зоны воспаления участку кожных покровов, подвергнутому контакту с аллергеном. При этом достаточно часто в клинической практике дифференцировать аллергическую и ирритантную экзему кистей рук не представляется возможным. К наиболее распространенным бытовым аллергенам, ответственным за возникновение контактного дерматита, относятся соединения никеля, дихромата натрия, ароматизаторы, формальдегид, ланолин. Необходимо отметить, что идентификация аллергена при помощи проведения кожного тестирования с его последующей элиминацией значительно изменяет характер течения экземы и ускоряет выздоровление пациента.

Атопический дерматит (АД) у взрослых протекает без характерной локализации, могут поражаться тыльные поверхности кистей, особенно пальцев, часто отмечается распространение сыпи на запястье. Одним из первых проявлений заболевания у взрослых является

эритема, к которой по мере прогрессирования процесса присоединяется лихенификация.

Монетовидная (нумулярная) экзема — это разновидность экземы, которая отличается появлением округлых высыпаний, обычно на тыльной поверхности кистей. В ряде случаев возникает необходимость дифференцировать это состояние с псориазическими очагами. Дисгидроз представляет собой симметричный везикулярный дерматит кистей рук и стоп, появлению высыпаний при котором предшествует зуд разной степени выраженности. В некоторых случаях дисгидроз сопровождается повышенной потливостью ладоней. Везикулы медленно разрешаются в течение 1 мес и замещаются чешуйками, при этом основные жалобы пациентов связаны с наличием зуда и болезненности.

Еще одним вариантом экземы кистей рук является экзема кончиков пальцев — сухая форма с преимущественной локализацией на ладонной поверхности кончиков пальцев, которая может носить идиопатический характер либо развиваться на фоне аллергической реакции. В ходе прогрессирования заболевания пораженные участки кожи отслаиваются, обнажая сухую, растрескавшуюся болезненную поверхность красного цвета. Экзема кончиков пальцев отличается торпидным характером течения и может сохраняться на протяжении длительного времени.

Гиперкератотическая экзема чаще отмечается у мужчин и сопровождается развитием утолщенных гиперкератотических очагов на ладонях, плотные чешуйки которых в отличие от омозололостей под поверхностным ороговевшим слоем содержат влагу и при отслойке обнажают болезненный кровоточащий участок. Зачастую причина, приведшая к развитию этой формы экземы, остается неуточненной.

Id-реакцию (кожную аутоенсибилизацию) следует рассматривать как аллергическую реакцию на грибы или другой антиген, возникающую в ходе воспалительного процесса и проявляющуюся везикулярными высыпаниями, чаще всего располагающимися на боковых поверхностях пальцев. Этот диагноз правомочен только в тех случаях, когда типичные проявления аутоенсибилизации возникают на фоне острого воспалительного процесса на отдаленных участках кожных покровов.

Дифференциальная диагностика при манифестации симптомов АД кистей рук должна быть направлена на исключение таких состояний, как дерматофития кистей, кандидоз и псориаз.

На сегодняшний день в лечении тяжелых торпидных форм АД кистей рук используются системные кортикостероиды, цитостатики, методика фототерапии, а также антигистаминные средства, обладающие противозудным действием. Зуд можно определить как неприятное ощущение, вызывающее непреодолимое желание чесаться и приводящее к механическому повреждению кожных покровов, образованию эрозий, эксфолиаций, корок, лихенификации, рубцов,

гипер- и гипопигментации. В результате подобных изменений в поврежденных тканях интенсифицируется процесс высвобождения медиаторов воспаления, которые еще больше усиливают ощущение зуда. Доказано, что зуд может приводить к развитию невротического состояния, нарушению сна и в значительной степени ухудшает качество жизни больного. Большинство пациентов оценивают тяжесть заболевания именно по интенсивности этого симптома, а не на основании выраженности кожных проявлений. В связи с этим кожный зуд можно считать одним из ведущих факторов, определяющих степень тяжести зудящих дерматозов.

Согласно данным последних наблюдений, в патогенезе зуда ключевую роль играют такие медиаторы, как гистамин, простагландины, протеолитические ферменты, опиоидные пептиды и субстанция P. В свою очередь, нейропептиды, хемокины, цитокины и протеазы путем воздействия на процесс выделения гистамина тучными клетками замыкают сформировавшийся порочный круг. Кроме того, некоторые авторы указывают на то, что механические прuritогены могут оказывать непосредственное воздействие на рецепторы зуда, реализуемое без участия специфических медиаторов.

Установлено, что количество присутствующих в коже тучных клеток при зудящих дерматозах значительно увеличивается, в связи с чем повышается интенсивность выброса медиаторов воспаления — гистамина, триптазы, протеогликанов, эйкозаноидов (простагландин D2), лейкотриенов B4 и C4 и интерлейкинов (3, 4, 6, 9 и 10 типов). При этом следует учитывать то, что тучные клетки реализуют эффект зуда не только посредством медиаторов воспаления, но и за счет фактора роста нервов, который способствует гиперплазии нервных волокон, особенно при хронических формах зуда.

В настоящее время в арсенале врача имеется несколько групп препаратов, позволяющих инактивировать медиаторы, выделяемые тучными клетками, и тем самым значительно уменьшить

выраженность зуда — блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, антагонисты β-адренорецепторов, кортикостероиды, иммунодепрессанты.

Согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения, идеальный антигистаминный препарат должен обладать высокой активностью, отличаться быстрым началом и достаточной продолжительностью действия (до 24 ч), минимальным риском развития побочных эффектов и формирования толерантности, а также быть метаболически инертным (реализовать свое действие без участия системы цитохрома P450). Этим критериям соответствует современный высококачественный антигистаминный препарат Цетрин (цетиризин) производства компании Dr. Reddy's.

Крайне важной составляющей фармакологической эффективности любого антигистаминного препарата является показатель объема распределения действующего вещества в тканях. Увеличение данного параметра свидетельствует о том, что препарат активно покидает пределы сосудистого русла и накапливается в тканях, что не позволяет создать эффективную концентрацию действующего вещества в плазме и приводит к снижению результативности терапии. В частности, И.С. Гушин (2008) продемонстрировал, что объем распределения антигистаминного препарата в тканях >0,6 л/кг свидетельствует о том, что он активно связывается с клеточными структурами. В ходе данного исследования было установлено, что среди анализируемых препаратов именно цетиризин отличался наименьшим объемом распределения в тканях в сравнении с фексофенадином и дезлоратадином (0,56 vs 5,6 и 100 л/кг соответственно). Спустя 4 ч после применения цетиризин обеспечил занятость 90% H₁-гистаминовых рецепторов (соответствующий показатель для фексофенадина составил 95%, дезлоратадина — 71%) и превзошел по продолжительности действия препараты сравнения (И.С. Гушин, 2008). Степень блокады гистаминовых рецепторов спустя 24 ч после применения препаратов составила 57, 12 и 43% для цетиризина, фексофенадина и дезлоратадина соответственно.

Популярность цетиризина в лечении АД обусловлена его высокой эффективностью и безопасностью. Доказано,

ЦЕТРИН®

ШВИДКА ДОПОМОГА ПРИ АЛЕРГІЇ.
БУДЬ-ДЕ, БУДЬ-КОЛИ.

Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Тбл 10мг №20 та №30. Виробник «Др. Редді'с Лабора́торіс Лімітед», Індія. Тбл. РС № ІА/6789/02/01 від 01.02.13 №77. Реклама лікарського засобу призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомитись з інструкцією до медичного застосування. Цетрин призначений для дітей до 6 років. Підприємство безкоштовно надає інформацію за адресою: 03131, м. Київ, Столичне шосе, 103, оф. 11-6. Представництво «Др. Редді'с Лабора́торіс Лімітед» Тел: +380442075197. 18/02-18/12/2014-01X.

№ UA/6789/02/01 від 01.02.2013 № 77

Інформаційний матеріал підготовлений
за підтримки ТМ «Академія алергології ЦЕТРИН»
компанії «Др. Редді'с Лабора́торіс Лімітед»



что данный препарат обладает выраженным противозудным и противоэксудативным действием, влияет как на раннюю, так и на позднюю стадию аллергической реакции, уменьшает проницаемость капилляров, препятствует процессу миграции эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, устраняет спазм гладкой мускулатуры, кожные реакции и бронхоконстрикцию при бронхиальной астме легкой степени тяжести, вызванные выделением гистамина. Кроме того, цетиризин не оказывает антихолинергического, антисеротонинового и седативного действия, отличается быстрым началом (через 20 мин после приема) и большой продолжительностью действия (>24 ч), а также не вызывает эффекта толерантности при длительном применении.

При АД кистей рук также широко используется наружная терапия с применением топических стероидов (преимущественно на мазевой основе), ингибиторов кальциневрина, а при дисгидротической форме заболевания – техника ионтофореза, основанная на воздействии постоянного тока на неповрежденные участки кожи. На сегодняшний день ионтофорез является процедурой первой линии в комплексном лечении ладонного, подошвенного гипергидроза, дисгидроза, дисгидротической экземы. Учитывая то, что заболевание имеет хроническое течение, процедуры ионтофореза наряду с основным лечением позволяют сократить сроки обострения и удлинить межрецидивный период.

Учитывая то, что для экземы кистей рук типичен хронический характер, особую значимость в ведении пациентов приобретают превентивные мероприятия, направленные на профилактику рецидивов заболевания. Центральное место среди них занимает модификация образа жизни, предполагающая исключение тех видов производственной деятельности, которые связаны с влиянием повышенной влажности и раздражающих веществ, использование защитных виниловых или нитриловых перчаток, частое и обильное применение смягчающих препаратов (эмолентов), мытье рук очищающими средствами на безмыльной основе или самыми мягкими сортами мыла, а также ограничение контакта с шампунями, полирующими средствами, растворителями, лосьонами, кремами и др.



Доцент кафедры кожно-венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Марина Родионова Анфилова уделила

внимание аспектам диагностики и лечения вирусных экзантем.

– Одним из типичных представителей экзантем вирусной этиологии является пузырчатка полости рта и конечностей, причиной возникновения которой чаще всего является вирус Коксаки А16, несколько реже – вирусы Коксаки типов А5, А7, А9, А10, В1, В2, В3 и В5 или энтеровирус 71 типа. Заболевание отличается коротким инкубационным периодом (4-6 дней), при этом инфекция крайне контагиозна, регистрируются эпидемические вспышки. Продромальный период также длится недолго и сопровождается появлением лихорадки и недомогания, а также достаточно часто – кашля и диареи. Необходимо отметить, что характерным высыпаниям на коже предшествует сыпь на слизистой оболочке полости рта, локализуемая

преимущественно на щеках и языке, небе, небном язычке и дужках зева. Элементы сыпи представлены везикулами на гиперемизированном основании диаметром 4-8 мм, которые быстро лопаются с образованием эрозий. Характерные высыпания в большинстве случаев располагаются только на подошвах и ладонях, но у детей раннего возраста в процесс иногда вовлекаются боковые поверхности кистей и стоп, ягодицы, локти, колени, промежность.

К вирусным экзантемам также относится инфекционная эритема – заболевание, вызываемое парвовирусом В19, инкубационный период которого длится 4-5 дней. Поскольку исчезновение вируса из крови при инфекционной эритеме совпадает с появлением сыпи, больные, у которых выявлены высыпания, не считаются опасными. Развитию экзантемы на лице может предшествовать продромальный период с умеренно выраженными симптомами в виде субфебрильной температуры тела, озноба, недомогания, миалгии и фарингита. Классическим является симптом «нашлепанных щек», характеризующийся возникновением ярко-красных пятен на щеках. Через 1-4 дня после появления на лице сыпь распространяется на туловище и конечности (особенно на разгибательные поверхности). Эритематозные пятна и папулы имеют тенденцию к слиянию, после чего частично бледнеют, образуя характерный кружевной сетчатый рисунок, особенно заметный на сгибательных поверхностях рук. Заболевание может сопровождаться выраженным зудом, а после исчезновения сыпь обычно рецидивирует в течение нескольких недель в результате действия солнечного света, физических нагрузок или горячих ванн. Артралгия и артрит – частые проявления инфекции, вызванной парвовирусом В19, у подростков и взрослых (особенно женского пола). Суставные симптомы, как правило, кратковременны, поражение обычно затрагивает крупные суставы и протекает по типу олиго- или полиартрита. В редких случаях артралгия может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет. Необходимо учитывать, что парвовирус В19 обладает тропностью к клеткам-предшественникам эритроцитов, в связи с чем пациенты с сопутствующими заболеваниями крови имеют повышенный риск развития апластических кризов. При инфицировании беременных женщин парвовирусом В19 в первой половине беременности возможна передача инфекции плоду, что может привести к развитию анемии, неиммунной водянке и даже внутриутробной смерти плода (1-9% случаев).

Еще одной нозологией, входящей в группу вирусных экзантем, является синдром папулезно-геморрагической сыпи в виде перчаток и носков, который развивается на фоне инфицирования организма парвовирусом В19, вирусами герпеса 6 и 7 типов, кори или цитомегаловирусом. Инкубационный период длится около 10 дней, при этом за 2-3 дня до появления высыпаний больные начинают предъявлять жалобы на наличие миалгии, артралгии, увеличение лимфатических узлов, анорексию, усталость. Кроме этого, могут отмечаться лейкопения и тромбоцитопения. Типичными проявлениями заболевания считаются быстро нарастающие эритема и отек ладоней и подошв с последующим появлением петехий и более крупных геморрагических элементов с четкими контурами на запястьях и лодыжках. Иногда высыпания локализуются на локтях, коленях, ягодицах, тыльной поверхности стоп и кистей, больные жалуются на зуд, жжение и/или боль в местах высыпаний. На слизистой оболочке

неба, задней стенки глотки, языка и внутренней поверхности губ одновременно с высыпаниями на коже появляются везикулы и мелкие эрозии.

Помимо перечисленных экзантем в клинической практике крайне часто отмечается детская розеола (т. н. внезапная экзантема), формирующаяся в результате инфицирования вирусом герпеса человека 6 или 7 типа. Это состояние, как правило, встречается у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет и имеет инкубационный период 9-10 дней. Характерный признак заболевания – повышение температуры тела до фебрильных цифр (38-41 °С) без сыпи. Лихорадка сохраняется 3-5 дней, при этом общее состояние ребенка не изменяется или сопровождается повышением возбудимости. Розеолезная сыпь появляется через 1-2 дня после прекращения лихорадки. Характерные высыпания в виде бледно-розовых пятен и папул на шее и туловище. Сыпь также может появиться на проксимальных отделах конечностей и на лице. Приблизительно в 2/3 случаев на мягком небе и язычке обнаруживается экзантема в виде красных папул (пятна Нагаямы), к которой могут присоединяться такие симптомы, как фарингит, тонзиллит и увеличение лимфатических узлов. К неврологическим осложнениям инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6 и 7 типов, относятся фебрильные судороги и в редких случаях – энцефалит.

В свою очередь, этиология односторонней латероторакальной экзантемы в настоящее время не установлена, однако имеются данные, свидетельствующие в пользу вирусной природы данного заболевания. В его клинической картине появлению сыпи часто предшествуют повышение температуры тела до субфебрильных цифр, а также изменения со стороны верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Морфология сыпи может быть разной, при этом экзантема чаще всего локализуется на одной стороне грудной клетки около подмышечной впадины, в паховой области или на конечности и сопровождается зудом. Самопроизвольное разрешение высыпаний начинается на 3-й неделе, завершаясь к 5-8-й неделе.

Папулезный акродерматит у детей (синдром Джанотти-Крости) – это вирусная экзантема, которая впервые была описана в связи с вирусным гепатитом В. Впоследствии была доказана ее взаимосвязь с рядом других инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, энтеровирусами, вирусом гепатита А, цитомегаловирусом, аденовирусом, ротавирусом, парвовирусом, вирусом герпеса человека 6 типа, вирусом краснухи и респираторно-синцитиальным вирусом. Данный вид экзантемы характерен для детского возраста и сопровождается появлением сыпи с локализацией на разгибательных поверхностях конечностей, лице и ягодицах. Заболевание имеет острое начало и проявляется формированием симметрично расположенной папулезной сыпи эритематозной или телесной окраски, при слиянии отдельных элементов которой образуются отечные бляшки, особенно на локтях или коленях. Иногда высыпания сопровождаются зудом, а в некоторых случаях – ухудшением общего состояния и повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Как правило, при синдроме Джанотти-Крости отмечается увеличение периферических лимфатических узлов. Если заболевание ассоциируется с вирусным гепатитом В, то у пациента могут обнаруживаться гепатомегалия и изменение показателей функциональных проб печени.

В 1969 г. Chery и соавт. впервые сообщили о 4 случаях гемангиомоподобной

экзантемы у детей в возрасте 8-11 мес, которая впоследствии была названа внезапным псевдоангиоматозом. Клинические проявления этого заболевания включают наличие бессимптомных макул и папул диаметром 3-4 мм с периферическим беловатым ореолом, возникающих на коже лица и конечностей. Заболевание разрешается в течение нескольких недель без образования рубцов. Первоначально считалось, что болезнь может поражать только детей, однако на сегодняшний день в литературе описаны случаи внезапного псевдоангиоматоза у взрослых.

Одним из наиболее известных вирусных заболеваний, сопровождающихся экзантемой, безусловно, является корь – инфекция, вызываемая РНК-содержащим вирусом семейства Paramyxoviridae, рода Morbillivirus. Большой корью становится заразным за 1-2 дня до начала продромального периода (за 3-5 дня до появления сыпи) и прекращает выделять вирус через 4 дня после появления сыпи. Длительность инкубационного периода от момента заражения до появления первых симптомов заболевания составляет 8-12 дней. Типичные продромальные симптомы кори предшествуют появлению сыпи на 2-4 дня и включают высокую температуру тела, кашель, насморк и конъюнктивит. Патогномичным симптомом кори считается появление высыпаний на слизистой оболочке полости рта (пятна Коплика-Филатова), которые в последнее время наблюдаются не всегда. Высыпания появляются за ушами и по границе роста волос на голове и быстро распространяется на нижние отделы тела. Постепенно изолированные красные папулы и пятна сливаются. Сыпь сохраняется 4-7 дней и обычно оставляет после себя отрубевидное шелушение.

На сегодняшний день в лечении вирусных экзантем в педиатрической практике широко применяются антигистаминные препараты, в частности Цетрин (цетиризин), который позволяет устранить один из наиболее сильно беспокоящих пациентов симптомов – зуд. Эффективность и безопасность цетиризина были неоднократно подтверждены в ходе клинических исследований. В частности, G. Grant в 1995 г. при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии продемонстрировал, что назначение пациентам цетиризина сопровождалось полной блокадой гистаминовых рецепторов в коже. В ходе исследования было установлено, что после однократного приема цетиризина в дозе 10 мг пиковая концентрация препарата в плазме крови соответствовала 300 мкг/мл, а постоянная концентрация действующего вещества в крови достигалась в течение 3 сут. При этом длительный прием препарата не приводил к его аккумуляции. Важным преимуществом Цетрина является то, что помимо антигистаминного эффекта он также обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием. Параллельно с селективной блокадой H₁-гистаминовых рецепторов цетиризин подавляет высвобождение эйкозаноидов из тучных клеток и макрофагов, снижает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, селектина Р). Кроме того, Цетрин обладает способностью уменьшать клеточную инфильтрацию в ранней и поздней фазах аллергической реакции, а также снижать скорость продукции простагландинов и лейкотриенов, особенно С4, бронхоконстрикторная активность которого в 1000 раз выше, чем у гистамина.

Подготовил **Антон Пройдак**

