

# **РЕТИНОИДЫ**

Альманах

Выпуск 19

# **RETINOIDS**

Almanac

Volume 19

**Дёготь березовый**  
*(очищенная субстанция)*  
**Ретиноиды в медицине**

**ЗАО ФНПП “Ретиноиды”**  
**Москва - 2005**

Альманах “Ретиноиды” – это неперiodическое тематическое издание, содержащее публикации об экспериментальных и клинических исследованиях отечественных лекарственных препаратов дерматотропного действия, материалы, отражающие жизнь ФНПП “Ретиноиды”, а также сведения об истории медицины в сфере фармакологии, физиологии, гистологии. Альманах адресован врачам-дерматологам, специалистам, занимающимся изучением фармакологических свойств витамина А и ретиноидов, аптечным работникам, а также студентам, аспирантам и преподавателям медицинских специальностей.

Альманах финансирует и издает ФНПП “Ретиноиды”. Точка зрения авторов публикаций не обязательно отражает точку зрения издателя. Все авторские права принадлежат ФНПП “Ретиноиды”, без согласования с руководством которого не могут быть ни переведены на другие языки, ни депонированы, ни размножены любым из способов ни весь альманах, ни его отдельные работы, ни их фрагменты.

© - “RETINOIDS” Ltd. All rights are reserved. Neither this book, nor any part of it may be transmitted, reproduced in any form or translated into other languages without official permission from the publisher. Authors’s conceptions does not necessary coincide with publisher’s point of view.

© – ЗАО ФНПП “Ретиноиды”,  
фармацевтическое научно-производственное предприятие

**111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2. ЗАО ФНПП "Ретиноиды"**  
**тел./факс (095) 234-61-18**

**www.retinoids.ru**  
**e-mail: retinoids@yandex.ru**

## **ДЁГОТЬ БЕРЕЗОВЫЙ** (*очищенная субстанция*)

Регистрационный номер Р № 001199/01-2002

**Описание.** Густая маслянистая жидкость черного цвета со специфическим запахом.

**Показания к применению.** Применяется в качестве субстанции для приготовления лекарственных форм.

**Форма выпуска.** Во флаконах по 20 г.

**Условия хранения.** В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

**Срок годности.** 5 лет.

**Производитель.** ЗАО Фармацевтическое научно-производственное предприятие “Ретиноиды”. Москва, ул. Плеханова, д.2. Тел.: (095)234-61-18, 234-61-17. Факс: (095)234-61-18, 234-61-19. *Почтовый адрес:* 111123, Москва 123, а/я №52, ЗАО ФНПП “Ретиноиды”, [www.retinoids.ru](http://www.retinoids.ru).

### ***Советы нашего дерматолога***

*Дёготь березовый* (*очищенная субстанция*) обладает антисептическим, антипаразитарным, противовоспалительным и противозудным действием, повышает чувствительность кожи к ультрафиолетовому облучению.

**Показания к применению.** Псориаз в стационарной и регрессирующей стадии; экзема и нейродермит вне обострения; пиодермии; себорея; симптоматический зуд кожи.

**Способ применения.**

*1-й способ.* Жидкость наносят тонким слоем на очаги поражения кожи 1-2 раза в день под повязку.

*2-й способ.* Жидкость наносят на очаги поражения 1 раз в день, постепенно увеличивая время аппликации с 10 до 30 мин. По истечении этого времени дёготь смывают с кожи теплой водой под душем с применением мыла или геля. Сухость кожи или ощущение стягивания могут устраняться применением индифферентных кремов или мазей.

*3-й способ.* В смеси со спиртом (1:1 или 1:2) *Дёготь березовый* применяется для дегтярных ванн (100 – 150 мл смеси на ванну).

**Побочные действия.** При длительном применении дёгтя на большие площади кожи возможно появление симптомов общей интоксикации (головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота), особенно у детей и лиц с тонкой кожей. В единичных случаях при нанесении на большие поверхности могут развиваться нарушения функции почек, поэтому в процессе лечения необходимо систематически проводить анализ мочи.

При длительном лечении дёгтем открытых участков кожи под воздействием света может развиваться стойкое окрашивание кожи в темный цвет (дегтярный меланоз).

**Противопоказания.** Заболевания почек, беременность, экзема и нейродермит в период обострения, прогрессирующая стадия псориаза, выра-

женная экссудация. С осторожностью назначают детям и лицам с склонностью к фолликулитам. Нельзя применять одновременно с дёгтем сульфаниламидные препараты, производные фенотиазина и другие средства, обладающие свойством повышать фоточувствительность кожи.

**Предупреждение.** При лечении *Дёгтем березовым* следует избегать солнечного облучения.

Проконсультироваться по поводу применения *Дёгтя березового (очищенной субстанции)* можно в Научном дерматологическом центре «Ретиноиды». Тел.: (095) 684-21-87; [www.cutis.ru](http://www.cutis.ru).

Проф. **В.И.Альбанова**

\*\*\*

## **БЕРЕЗА КАК ИСТОЧНИК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

*К.В. Ноздрин, Е.Г. Крутых, Ю.П. Арханчев, В.И. Ноздрин*  
ЗАО ФНПП «Ретиноиды» (Москва), Медицинский институт  
Орловского государственного университета

Родовое латинское название березы – *Betula*, семейства березовых – *Betulaceae*, от латинского слова *Beatus* (осчастливленный, блаженный). В индоевропейских языках оно означает «светлый», «белый». Но название может происходить также и от кельтского *betu* – береза.

На земле насчитывается около 140 видов берез, 70 из них встречается в России; наибольшее распространение имеет береза повислая – *Betula pendula* (бородавчатая, плакучая), которой нередко сопутствует береза пушистая – *Betula pubescens*. В Карелии встречается особый вид березы повислой – карельская береза. В подзоне южной тайги и в горно-лесном поясе Западной Сибири широко распространена береза Крылова, на севере таежной зоны и в лесотундре распространена береза Кузмищева, на лесных просторах Восточной Сибири – березы Каяндера и плосколистная. На Дальнем Востоке и на Камчатке произрастают березы Саянская и даурская, встречаются березы ребристая или желтая, шерстистая и железная.

Береза пушистая, отличающаяся от березы повислой более короткими, направленными вверх и в сторону ветвями, остается до старости с корой белого цвета у основания ствола, отличается опушенностью молодых побегов, более кожистыми овально-яйцевидными листьями и рядом других признаков. В природе эти виды часто гибридизируют. Береза плосколистная морфологически близка к березе манчжурской, от которой отличается в основном треугольно-яйцевидными листьями с усеченным основанием и наличием прицветных чешуек с длинно-клиновидным основанием. Береза плосколистная в более суровых климатических условиях и в районах вечной мерзлоты замещается кустарниковым видом (береза Эрмана). Береза манчжурская признается многими исследователями лишь подвидом березы плосколистной. На Дальнем Востоке и Камчатке рас-

тет береза железная (береза Шмидта) с твёрдой древесиной, более прочной в изделиях, чем металл (Артёмова, 2001; Калукин, 2002).

Береза – единственное дерево с белой корой – является символом России. Наши предки во времена язычества считали березу своей покровительницей, полагая, что после смерти в березу переселяется душа человека. Места поклонения называли священными рощами. Их оберегали, входя в такие рощи, старались думать о хорошем.

На большей части территории России распространена берёза повислая (бородавчатая), поэтому этот вид широко применяется в официальной и народной медицине. Береза повислая и береза пушистая - листопадные деревья высотой до 20 м. с гладкой, белой, легко расслаивающейся корой. У старых деревьев у основания стволов кора с глубокими трещинами, черно-серого цвета. Ветви обычно повислые, молодые побеги красно-бурые, голые, покрытые смолянистыми железками - бородавочками. Листья очередные, яйцевидно-ромбические или треугольно-яйцевидные с широким клиновидным или почти усеченным основанием, по краям двояко-острозубчатые, голые, молодые листья-клейкие. Цветки собраны в сережки. Мужские сережки длиной 5-6 см, повислые, по 2–3 на концах ветвей. Женские – цилиндрические, длиной 2-3 см, одиночные, на коротких боковых веточках (Самылина, Северцев, 2001).

Берёза повислая и берёза пушистая включены в ГФ XI издания как растения для получения лекарственного растительного сырья – почек и листьев. Их качество регламентируется отдельной фармакопейной статьёй, не вошедшей в ГФ. Почки и листья применяются официальной медициной в качестве мочегонного и желчегонного средств. Однако народный опыт применения этих растений с лечебной целью гораздо богаче и показывает, что и другие части берёзы могут быть использованы для производства лекарственных средств, обладающих рядом полезных эффектов. Они широко применяются при заболеваниях пищеварительной, дыхательной, нервной, мочеполовой систем, поражениях кожи (Герксгеймер, 1931; Артёмова, 2001).

**Почки.** Почки березы заготавливают зимой и ранней весной, до их распускания. Сушат почки на открытом воздухе или в сушилках при температуре 25-30 °С и хранят в матерчатых и бумажных мешках или в стеклянной таре в течение двух лет – таков срок их максимального хранения (Крылов, 1953). Почки берёзы содержат эфирное масло (3,5 – 6%), в состав которого входят бетулин и близкие по строению вещества, в них обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, воска и другие соединения (Самылина, Северцев, 2001). Почки содержат макро- и микроэлементы – К, Са, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Со, Сг, Al, Ва, V, Se, Ni, Sr, Pb, В. В них концентрируются Zn, Se.

*Лекарственные средства.* Из почек берёзы готовят **настой** и **отвар**, которые используют как мочегонное, потогонное, противовоспалительное и антисептическое средство. **Спиртовую настойку** почек принимают в каплях при простудных заболеваниях, болях в суставах, хронических заболеваниях пищеварительного тракта. Как наружное обезболивающее и противовоспалительное средство.

лительное средство спиртовую настойку берёзовых почек используют для втираний и компрессов при пролежнях, мелких ранах и эрозиях кожи, в виде полоскания полости рта при заболеваниях дёсен (Шмерко, 1993). **Настойка сложная Панкова**<sup>®</sup> содержит экстракты почек берёзы, чаги, арники, бессмертника, зверобоя, коры дуба, листьев крапивы, толокнянки, тысячелистника, шалфея, плодов черники, цветков календулы и пижмы. Рекомендуются для лечения хронических заболеваний пищеварительного тракта (Куцик, Зюзук, 2001).

**Сок.** Ранней весной, до распускания листьев, у берёзы наступает активный период сокодвижения. В это время осуществляют сбор берёзового сока. Берёзовый сок является секретом растительных клеток, обладающих возможностями синтеза различных биогенных стимуляторов, и может быть отнесён к типу жидкости с разнообразными биологическими функциями и сложным химическим составом. Из всех деревьев, произрастающих на территории Средней полосы России, берёза занимает лидирующее место по содержанию сахара, а её сок можно сгустить выпариванием до сиропа с его концентрацией до 60%. Помимо сахаров сок, как и почки, содержит и другие органические вещества, соли калия, железа, кальция, витамины и микроэлементы.

*Лекарственные средства.* Лечебное действие **Берёзового сока** (*Succus Betulae*) в значительной мере совпадает с действием лекарственных средств из берёзовых почек. Он также обладает миелостимулирующим действием, способствует выведению продуктов метаболизма и поэтому применяется для детоксикации, используется как продукт в составе лечебного питания (Калужкин, 2002; Осетров, 1993).

**Листья.** Сбор листьев берёзы проходит в период вегетации (июнь – июль). Сушат листья в сушилках при температуре 35 – 40 °С, хранят их в тканевых мешках или тюках в течение трех лет. Молодые листья берёзы содержат до 23% белковых веществ, до 12% липидов, около 0,8% эфирных масел, смолистые вещества, флаваноиды, каротиноиды, фенол-карбоновые кислоты, дубильные вещества, кумарины, а также витамины С, Е, РР (Самылина, Северцев, 2003). Как и в почки, в их состав входят макро- и микроэлементы, особенно Zn, Mn, Ba.

*Лекарственные средства.* В промышленных условиях из листьев получают сухой экстракт, входящий совместно с танацехолом, силимаром и экстрактом зверобоя в комплексный препарат **Сибектан** (*Sybectanum*), обладающий гепатопротекторным, мембраностабилизирующим и др. действиями. **Урогран** (*Urogranum*) – гранулы, содержащие биологически активные вещества из листьев берёзы, травы золотарника и хвоща, из корней цикория и корневищ аира. Препарат назначают при острых и хронических воспалительных процессах мочевыводящих путей. **Бетагран** (*Betaganum*) – гранулы, содержащие биологически активные вещества из листьев берёзы, корней лопуха, стальника и ревеня, травы хвоща и гречихи, плодов бузины черной и

фасоли. Тонизирует периферические сосуды, угнетает функцию потовых желёз и проявляет дезинтоксикационное действие. **Ревмогран** (Rheumogran) – гранулы, содержащие биологически активные вещества из листьев берёзы и крапивы, коры вербы, травы горца птичьего и хвоща и др. Проявляет противовоспалительное, обезболивающее, потогонное и мочегонное действие. **Amagadon-Kapseln** (Amagadon) – капсулы, содержащие листья берёзы, цветки ромашки и шалфея и другие лекарственные растения. Применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических гастритах, запорах, диарее и как желчегонное. **Cystenol** – раствор, содержащий извлечения из листьев берёзы и толокнянки, травы хвоща и золотарника. Употребляется как антисептик для промывания мочевыводящих путей, при циститах, уретритах, в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах на мочевыводящих путях. Сходным действием обладают **Etmoren**, **Nephropur<sup>®</sup>tri**, **Urostei Tinktur**, **Urodil phyto**, **Haumann Blasen- und Nieren- Tee Solubitrat N**, **Blasen-Nieren-Tee Uroflex S**, **Harntee 400** и множество других зарубежных препаратов (Куцик, Зузук, 2001).

**Пыльца.** Бёреза образует около 6 млн. пыльцевых зёрен из одного цветка, которые содержат белки, липиды, минеральные соли, аминокислоты, витамины А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Е, Р, К, фолиевую кислоту; при этом витаминов в ней больше, чем в других частях растения. В пыльце содержатся Fe, К, Cu, Mn, Р и др. Пыльца эффективна как миелостимулирующее средство, применяется при заболеваниях нервной и эндокринной систем, при сердечно-сосудистых заболеваниях, хотя эти эффекты изучены не полностью. Однако иногда пыльца вызывает полиноз и другие аллергические реакции.

**Древесина. Лекарственные средства.** Древесина берёзы является сырьём для производства древесного уксуса и березового угля. **Древесный уксус** был известен еще древним египтянам, употреблявшим его при бальзамировании и мумификации. Он включен в фармакопеи VIII и IX изданий, представляет собой тёмно-бурую жидкость и служит как противогнилостное и прижигающее средство благодаря присутствию в нём фенолов и древесного спирта (метанол). Его употребляют для дезинфицирующих окуриваний, промывания и перевязки гнойных ран, пролежней, обморожений и др. Кроме простого древесного уксуса, в фармакопее значится ещё очищенный древесный уксус. Он менее токсичен за счёт отсутствия фенолов и метанола, но и слабее дезинфицирует. Его можно использовать для полосканий полости рта, принимать внутрь при рвоте и расстройствах пищеварительного тракта. Берёзовый уголь получается путем прокаливания древесины. Препарат из очищенного берёзового угля – **Карболен** (Carbolenum) - используется как сорбент при метеоризме, коликах, повышенной кислотности желудочного сока и, в особенности, при отравлениях бактериальными токсинами. Он препятствует всасыванию токсических веществ, выводит избыток холестерина. Карболен - эффективное противоаллергическое средство.

**Кора.** Кора берёзы служит источником разнообразных экстрактивных веществ. Наибольший интерес представляют пентациклические тритерпеноиды группы лупана, в частности бетулин и его аналоги. Содержание бетулина в коре составляет от 10 до 40% в зависимости от вида берёзы, места и условий произрастания, возраста дерева. Доступность и биологическая активность бетулина ставит его в ряд ценных природных соединений. Он обладает гепатопротекторным действием, которое связано с повышением уровня цитохрома Р-450 и снижением активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, противовоспалительным, антисептическим, антиоксидантным и другими свойствами. На основе бетулина создаются биологически активные добавки. Дальнейшее комплексное изучение этого вещества может завершиться созданием новой субстанции для производства различных лекарственных средств (Дьячук, Вишневецкая, 2002).

**Береста.** Береста – наружная часть коры берёзы, состоящая из легко отделяемых друг от друга тонких, полупрозрачных, гладких белых, желтоватых или красноватых слоев. Лучшую бересту получают со стволов берёзы диаметром не менее 20 см. До недавнего времени из нее изготавливали короба, корзины, посуду и др., в древности, до изобретения бумаги, на бересте писали грамоты, письма.

*Лекарственные средства.* Лекарственным средством, которое получают из бересты, является включенный в ГФ IX деготь березовый (деготь берестовый). Интерес к дёгтю возник не случайно – это во многом обусловила ситуация, возникшая в современной дерматологии. Известно, что глюкокортикоидные гормоны обладают выраженным противовоспалительным и противоаллергическим действием, в связи с чем их применяли по витальным показаниям при дерматозах первой группы и при других кожных заболеваниях, когда они становились препаратами выбора. В настоящее время в этих случаях дерматологи стараются либо вообще не прибегать к гормональным препаратам, либо при безуспешности других методов лечения назначать их на короткое время и в небольших дозах. Такой подход связан с тем, что кортикостероидные гормоны вызывают клиническое улучшение только на период их применения, поскольку при лечении гормонами возникают побочные явления и нередко грозные осложнения, число и тяжесть которых возрастает с дозой и длительностью их применения (Скрипкин, 2001). Естественной задачей стал поиск альтернативного лекарственного средства или группы препаратов, способных оказывать сходный с глюкокортикоидными гормонами эффект, но при этом не обладающих их побочным действием. Здесь кстати оказался принцип «хорошо забытого старого». Те кожные заболевания, которые сейчас лечат глюкокортикоидами, раньше с успехом лечили берёзовым дёгтем (Альбанова, 2002). Ранее также его рекомендовали для перорального применения при диспепсиях (Френкель, 1907).

Дерматотропная активность дёгтя берёзового бесспорна, однако клинических и лабораторных исследований, ставящих своей задачей изучение его



фармакологической активности, опубликовано мало. В зарубежной литературе чаще встречаются работы по биологической активности каменноугольного дёгтя. Причину использования именно этого дёгтя можно объяснить географической узостью ареала произрастания берёзы бородавчатой. Местное нанесение каменноугольного дёгтя на кожу безволосых хомячков вызывает увеличение толщины эпидермиса, увеличение количества чешуек и атрофию сальных желёз. В этих же исследованиях при помощи ультрафиолетовой флуоресцентной микроскопии было показано, что важную роль в проникновении дёгтя в кожу играют волосяные фолликулы (Foreman et al., 1979). Lavker и др. (1981) изучали влияние каменноугольного дёгтя на эпидермис человека и показали, что в 20% случаев при 40-дневном нанесении имеет место редукция толщины жизнеспособного эпидермиса; этому эффекту предшествовала его транзиторная гиперплазия, возникшая в течение первых 2 недель аппликации. Vern и др. (1988) в результате экспериментальных и клинических исследований препарата Бернитер, содержащего каменноугольный дёготь, установили, что он подавляет синтез ДНК в трансформированных человеческих кератиноцитах *in vitro*. Ряд работ по стандартизации и изучению фармакологических свойств дегтя березового очищенного опубликован сотрудниками ФНПП «Ретиноиды» (Архапчев и др., 2002; Осипов и др., 2002; Пронина и др., 2004). Были проведены исследования с целью получения фармакологической субстанции дегтя березового, очищенной от полициклических ароматических углеводородов, алломеланинов, скипидара и воды (Крутых и др., 2004). Полученную субстанцию стандартизировали по содержанию некоторых биологически активных соединений, входящих в состав дегтя и, возможно, определяющих его фармакологические свойства – фенол, салициловая кислота, гваякол и др. (Архапчев и др., 2003, 2004). Были получены данные, показывающие, что накожное нанесение в течение 2-х недель дегтя березового очищенного сопровождается усилением пролиферации кератиноцитов и увеличением толщины эпидермиса. Эффект является дозозависимым и сопровождается себостатическим и трихотропным действиями, а также повышением клеточной плотности дермы и суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла (Кинзирский и др., 2003; Ноздрин и др., 2003, 2004). Эти исследования положены в основу разработки новой субстанции **Дёготь березовый (очищенная субстанция)**, которая обладает антисептическим и местнораздражающим действием и предназначена для приготовления рецептурных прописей. Показанием к применению **Дёгтя березового (очищенная субстанция)** служат псориаз, себорея, микробная и себорейная экземы, нейродермит, ихтиоз, алопеция, герпетиформный дерматит Дюринга, паразитарные заболевания (Лукина и др., 2002; Альбанова, 2003). Новая субстанция может быть использована в составе **дегтярных мазей, мазей Вишневского, Вилькинсона** и др. (Машковский, 2002). Тяжесть побочных эффектов от применения дёгтей в целом меньше, чем от лечения кортикостероидами, и его применение в клинике может быть эффективно там, где другие средства не помогают или не могут быть использованы (Dodd, 1993).

Таким образом, различные части Березы повислой (почки, сок, листья, пыльца, древесина, кора, береста) служат сырьем для создания различных лекарственных средств, используемых в медицине. Одним из наиболее известных и давно применяемых в дерматологической практике препаратов является дёготь березовый. В России разработан и налажен промышленный выпуск новой субстанции **Дёготь березовый (очищенная субстанция)** для приготовления лекарств по рецепту врача.

### Литература

- Альбанова В.И.* Негормональные наружные препараты в лечении детей, страдающих атопическим дерматитом // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С.43–46.
- Альбанова В.И.* Наружное лечение атопического дерматита у детей // Мед. газета. – 2003. – № 7. – С.9.
- Артёмова А.* Берёза исцеляющая и омолаживающая. – СПб.: изд. Диля, 2001. – 160 с.
- Арханчев Ю. П., Альбанова В. И., Белоусова Т. А. и др.* Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) и способ лечения заболеваний кожи. Патент на изобретение № 2221587 от 20.01.04.
- Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Пронина Н.В. и др.* Содержание фенола О–, М–, Р–крезолов и салициловой кислоты у крыс после аппликации дёгтя березового // Тез. докл. X Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство».- М.- 7–11 апр. 2003. – С.574.
- Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Пронина Н.В.* Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии в исследовании химического состава берестового дегтя // В сб.: “Актуальные вопросы научно-практической медицины”. Орел, 2002.– Вып. № 6. – С.862–866.
- Герксгеймер К., Гофман Э.* Кожные болезни. - М.–Л.: Медгиз, 1931. – 348 с.
- Дьячук Г.И., Вишневецкая Т.Г.* Пищевые добавки на основе бетулина // Фармацевтическое обозрение.– 2002.– № 6.– С.53–54.
- Калукин А.В.* Древоцелительство. – М.: Советский спорт, 2002. – 224 с.
- Кинзирский А.С. Белоусова Т.А., Лаврик О.И. и др.* Морфологические проявления дерматотропного специфического воздействия дегтя березового очищенного на эпидермис и его дериваты в эксперименте // Сб.: Ретиноиды, М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 2003. – Вып.15. – С.61–69.
- Крутых Е. Г.* Гистоструктурные аспекты дерматотропной активности дегтя березового очищенного // Сб.: Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. III конференция молодых ученых России с международным участием.– М., 2004.– С. 98.
- Куцик Р.В., Зузук Б.М.* Берёза бородавчатая (Берёза повислая) // Провизор. – 2001. – № 10.– С.34–41.
- Лукина О.Г., Альбанова В.И., Арханчев Ю.П.* Эффективность применения высокоочищенного дегтя березового при хронических дерматозах // Мате-

риалы съезда: Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения.- СПб., 2002.- Вып. 6.- С.435–437.

*Машковский Д.М.* Лекарственные средства. М.: изд. Новая Волна, 2002. В 2 тт. – Т.2. – 576с.

*Ноздрин В. И., Белоусова Т. А., Арханчев Ю. П. и др.* Морфофункциональные закономерности действия дегтя березового очищенного на кожу в эксперименте // Морфологические ведомости.– 2004.– № 1–2.– С. 74.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С. и др.* Морфогенетический аспект действия на кожу дёгтя березового очищенного // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 5. – С.56–60.

*Ноздрин В. И., Белоусова Т. А., Лаврик О. И. и др.* Гистоструктура соединительнотканного слоя кожи крыс в условиях воздействия дегтя березового очищенного в эксперименте // Сб.: Ретиноиды, М.: изд. ФНПП «Ретиноиды». – 2003. – Вып.15. - С.69– 74.

*Ноздрин В. И., Кинзирский А. С., Белоусова Т. А. и др.* Закономерности изменения толщины эпидермиса животных при воздействии стимуляторов регенерации // Омский научный вестник. Приложение к выпуску 26. Март, 2004.– С.75-80.

*Осипов А.С., Арханчев Ю.П., Пронина Н.В. и др.* Исследование возможности применения ЖХВД для анализа лекарственного средства деготь березовый // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2002. – № 4. – С. 266-271.

*Осетров В.Д.* Альтернативная фитотерапия: рецептурный сборник. – Киев: Наукова думка. – 1993. – 271с.

*Пронина Н.В., Арханчев Ю.П., Осипов А.С. и др.* Использование методов ЖХВД и ХМС для определения и идентификации фенолов и салициловой кислоты, входящих в состав дегтя березового // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2004. - № 1.– С.40–44.

*Самылина И.А., Северцев В.А. (ред.).* Лекарственные растения Государственной Фармакопеи.– М., изд. АНМИ, 2001. – 448 с.

*Самылина И. А., Северцев В. А. (ред.).* Лекарственные растения Государственной Фармакопеи.– М.: изд. АНМИ, 2003. – 534 с.

*Скрипкин Ю.К.* Кожные и венерические болезни. Учебник для врачей и студентов мед. ВУЗов. – М.: изд. Триада-фарм, 2001. – 688 с.

*Френкель М.* Фармакология.– Киев: изд. Сотрудник, 1907.– 314 с.

*Шмерко Е., Мазан И.* Лечение и профилактика растительными средствами: болезни мочеполовой системы. – Минск: изд. Лечприрода, 1993.– 134 с.

*Bern A., Wehrenberg O., Hevert F. et al.* Experimental and clinical demonstration of the antiproliferative effect of a highly purified coal tar fraction in a special gel vehicle // *Arzneimittelforschung*. – 1988. – V.38, №4. – P. 582 –586.

*Dodd W.A.* Tars. Their role in the treatment of psoriasis // *Dermatol. Clin.* – 1993. – V. 11, №1. – P. 131 – 135.

*Foreman M. I., Picton W., Lukowiecki G.A. et al.* The effect of topical crude coal tar treatment on unstimulated hairless hamster skin // *Br. J. Dermatol.* – 1979. – V. 100, №6. – P. 707–715.

*Lavker R.M., Grove G.L., Kligman A.M.* The atrophogenic effect of crude coal tar on human epidermis // *Br. J. Dermatol.* – 1981. – V. 105, №1. – P. 77–82.

\*\*\*

## **ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЁГТЯ БЕРЕЗОВОГО (очищенной субстанции) С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ НА МОРФОГЕНЕЗ КОЖНЫХ СТРУКТУР**

*В.И. Ноздрин, А.С. Кинзирский, Т.А. Белоусова, О.И. Лаврик, Е.Г. Крутых,  
С.А. Жучков*

ЗАО ФНПП “Ретиноиды” (Москва), Медицинский институт  
Орловского государственного университета

Лечебные свойства березы известны давно. В той или иной форме в народной и в официальной медицине используются лекарственные средства, приготовленные из ее коры, листьев, почек и даже паразитирующего на ее стволе гриба – чаги. Одним из таких продуктов является деготь березовый (ДБ), получаемый путем сухой перегонки бересты – наружного слоя коры дерева. ДБ имеет сильный специфический запах, из-за которого, по видимому, он фигурирует в пословицах (напр. «в каждой бочке меда есть ложка дегтя») и народных обычаях (пачканье ворот как форма выражения отрицательного отношения к человеку). Однако, несмотря на запах, ДБ вот уже около 2000 лет облегчает страдания человека, а в дерматологии в течение последних 100 лет он прочно занимает свое место и входит в состав многих лекарственных прописей. ДБ обладает дезинфицирующим, инсектицидным и местнораздражающим действием, улучшает кровоснабжение тканей, стимулирует регенерацию эпидермиса, усиливает процессы ороговения и применяется в составе различных мазей и линиментов для лечения экземы, псориаза, трихофитии гладкой кожи, чесотки и др. кожных заболеваний (Машковский М.Д., 1993). Широко известно, какую службу в хирургической практике сослужил Линимент бальзамический по А.В. Вишневскому, не утративший своей актуальности и в настоящее время. В середине прошлого века в связи с появлением на фармацевтическом рынке содержащих кортикостероиды препаратов популярность ДБ снизилась. Однако впоследствии, когда стали известны побочные эффекты и осложнения кортикостероидной терапии, интерес к ДБ возродился. Несмотря на столь длительную историю применения ДБ в лечебной практике, в современной отечественной литературе мы не встретили работ, посвященных морфологическим изменениям в коже, вызванным аппликациями ДБ. В зарубежной литературе исследования такого рода единичны (Salfeld K. et al., 1965; Schweikert H. et al., 1972.). Не-

сколько большее число работ посвящено морфологическим аспектам воздействия на кожу каменноугольного дегтя (Leong L.Y., 1990; Salfeld K. et al., 1965; Schweikert H. et al., 1972; Bernd A. et al., 1990; Thami G.P. et al., 2002 и др.). Причину более широкого использования именно этого дегтя можно объяснить географической узостью ареала произрастания берёзы бородавчатой (Букштынов А.Д. и др., 1981). Деготь каменноугольный (ДК) обладает сходной с ДБ активностью в отношении кожи, что определяет и сходные с ДБ показания к его назначению в клинике, в основном, для лечения псориаза и экземы.

ДБ представляет собой многокомпонентную природную композицию, состав которой полностью не установлен. В него входят фенолы, толуол, гваякол, крезол, креозол, теребен, ксиленол, салициловая кислота, бетулин (изучению фармакологических свойств бетулина в последнее время уделяется большое внимание), полициклические ароматические углеводороды (в частности, бензпирен) и пр. Исходя из перечисленного выше, следует, что при лечении препаратами ДБ можно ожидать появления нежелательных побочных эффектов. В связи с этим на Фармацевтическом научно-производственном предприятии «Ретиноиды» была проведена работа по очистке ДБ от ряда потенциально опасных компонентов, в результате которой был получен ДБ (*очищенная субстанция*) – ДБО. Соответственно исходную субстанцию мы будем называть ДБ неочищенный (ДБН).

**Цель исследования.** Выявить изменения гистоструктуры, наступающие под воздействием ДБН и ДБО, установить степень эквивалентности их дерматотропной активности и обсудить полученные результаты в свете возможного объяснения механизмов лечебного эффекта ДБ.

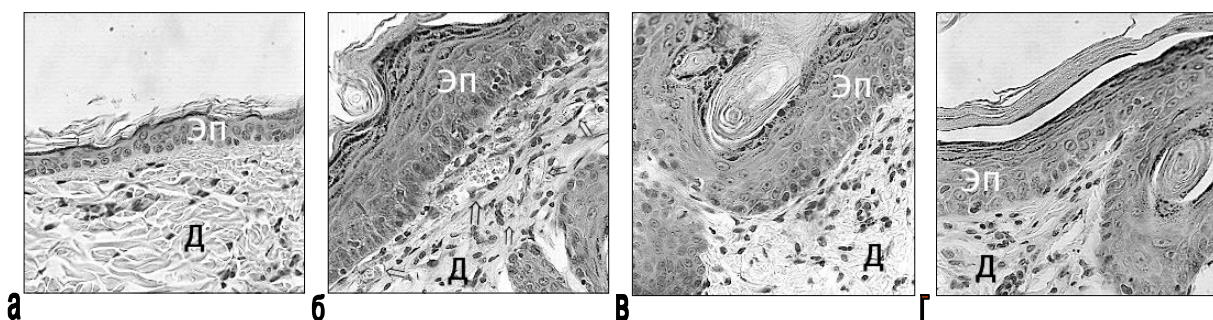
**Материал и методы исследования.** Эксперимент выполнен на половозрелых самках беспородных крыс. Животные были разбиты на 7 групп по 5-6 особей в каждой:

- интактный контроль;
- аппликации ДБН в дозе 0,05 г/сут.;
- аппликации ДБН в дозе 0,1 г/сут.;
- аппликации ДБН в дозе 0,25 г/сут.;
- аппликации ДБО в дозе 0,05 г/сут.;
- аппликации ДБО в дозе 0,1 г/сут.;
- аппликации ДБО в дозе 0,25 г/сут.

Всем животным удаляли волосяной покров в межлопаточной области спины. Аппликации ДБН и ДБО проводили ежедневно в течение 2-х недель. Для взятия материала животных усыпляли парами хлороформа. Фрагменты кожи фиксировали в расплавленном состоянии в 10% формалине, дегидратировали и заливали в парафин. Окрашенные гематоксилином и эозином гистологические срезы изучали с помощью светового микроскопа AXIOSCOP-2 (Zeiss). Морфометрические исследования провели с применением компьютерных технологий на аппаратно-программном комплексе

ДиаМорф (Россия) с использованием программы анализа видеоизображений СИТО. Определяли толщину эпидермиса (до рогового слоя), клеточную плотность дермы, долю (в %) полей зрения из области субэпидермальных участков дермы, содержащих сосуды микроциркуляторного русла, от общего числа полей зрения, а также долю суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла в общей площади дермы в расчете на одно поле зрения.

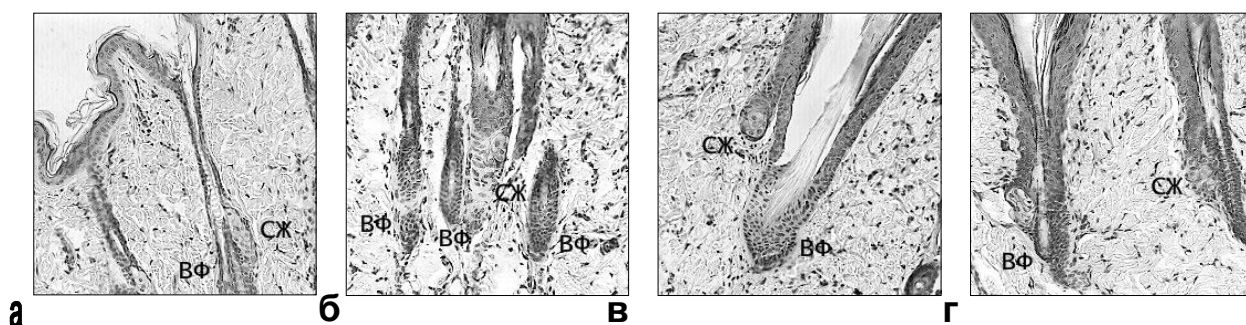
**Результаты и обсуждение.** Аппликации ДБН и ДБО вызывают визуально одинаковые изменения гистоструктуры кожи, развивающиеся во всех ее компонентах. Обращают на себя внимание частые митозы в базальном слое эпидермиса, значительное утолщение последнего и его гиперкератинизация (рис. 1). Признаки нарушения целостности дермоэпидермального соединения и дистрофические изменения кератиноцитов в виде их вакуолизации единичны. Межклеточные соединения между эпителиоцитами в некоторых участках выглядят несколько расширенными. Дерма отечна, обильно инфильтрирована лимфоцитами и другими мононуклеарами по всей ширине, но особенно под эпидермисом. Сосуды микроциркуляторного русла расширены, заполнены форменными элементами крови, встречаются признаки диапедеза эритроцитов (рис. 1).



**Рис. 1.** Фрагменты кожи крыс интактной (а) и через 2 недели после начала ежедневных аппликаций ДБО в количестве 0,05 г/сут. (б), 0,1 г/сут. (в) и 0,25 г/сут. (г). Эп – эпидермис, Д – дерма. Ув.: 40 x 0,5.

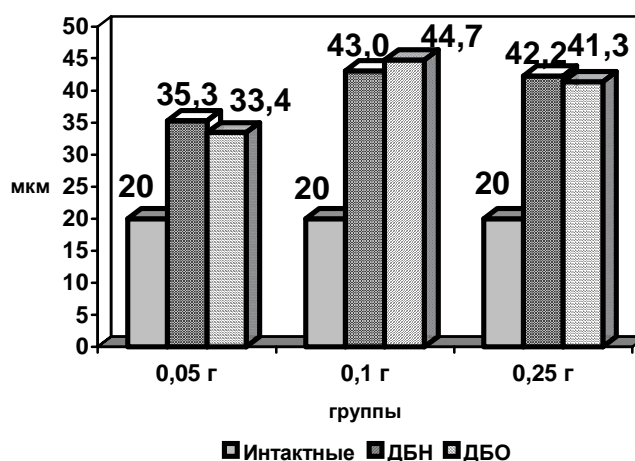
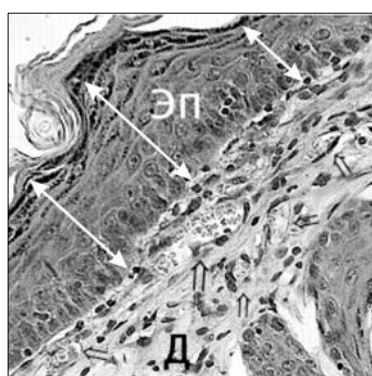
Обращает на себя внимания резкая редукция сальных желез вплоть до их полного исчезновения в препарате. Обнаруживаются также проявления трихотропного эффекта в виде разрастания волосяных луковиц и стенок волосяных фолликулов и глубокого проникновения рогового слоя в глубь фолликула, где корень волоса (а в устье фолликула и стержень) выглядят «замурованными» в пласты кератина (рис. 2).

Морфометрические исследования подтвердили визуальные наблюдения. Так, толщина эпидермиса через две недели аппликаций ДБН и ДБО оказалась достоверно выше, чем в контроле при использовании всех доз; дозозависимость эффекта проявляется в диапазоне от 0,05 до 0,1 г/сутки, а при дальнейшем повышении дозы практически не изменяется. При этом показа-



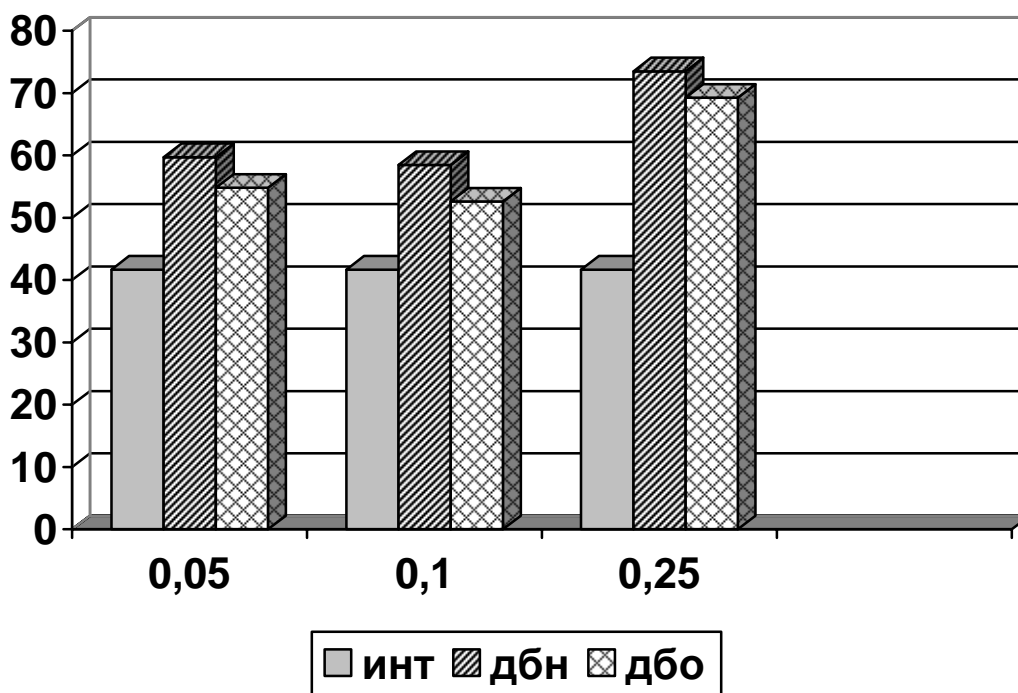
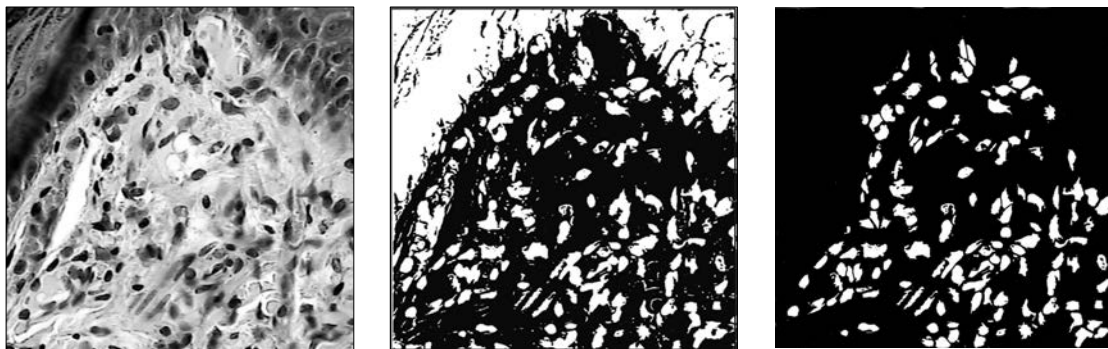
**Рис. 2.** Фрагменты кожи крыс интактной (а) и через 2 недели после начала ежедневных аппликаций ДБО в количестве 0,05 г/сут. (б), 0,1 г/сут. (в) и 0,25 г/сут. (г). ВФ – волосяные фолликулы, СЖ – сальные железы. Ув.: 20 х 0,5.

тели обоих дегтей для каждого количества наносимой субстанции практически не отличались друг от друга (рис. 3).



**Рис. 3.** Толщина (в мкм) эпидермиса (до рогового слоя) кожи крыс через 2 недели аппликаций ДБН и ДБО. Слева демонстрируются измеряемые параметры.

Показатель клеточной плотности дермы был определен для субэпидермальных участков и подразумевал общее количество клеток, приходящееся на поле зрения микроскопа. Во всех опытных группах этот параметр был достоверно выше, чем в контроле; при этом при отсутствии различий между показателями, установленными для доз 0,05 и 0,1 г/сут., при дальнейшем увеличении дозы клеточная плотность дермы дозозависимо возрастает. Обращает на себя внимание, что, так же, как и в отношении толщины эпидермиса присущие каждой дозе показатели клеточной плотности дермы при аппликациях обоих дегтей не обнаруживают статистически значимых различий, то есть ДБН и ДБО биоэквивалентны и по этому параметру (рис.4).

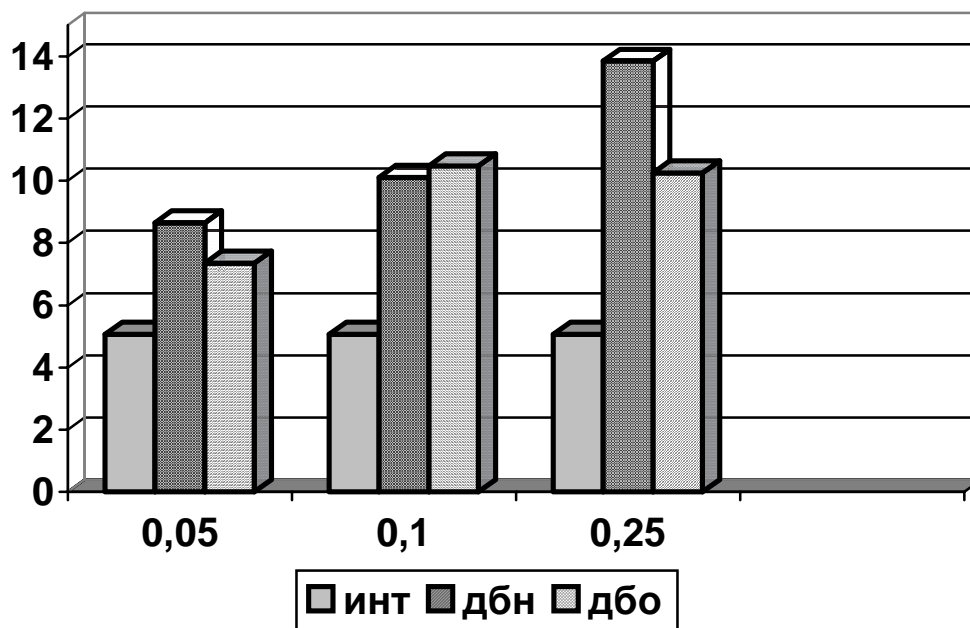
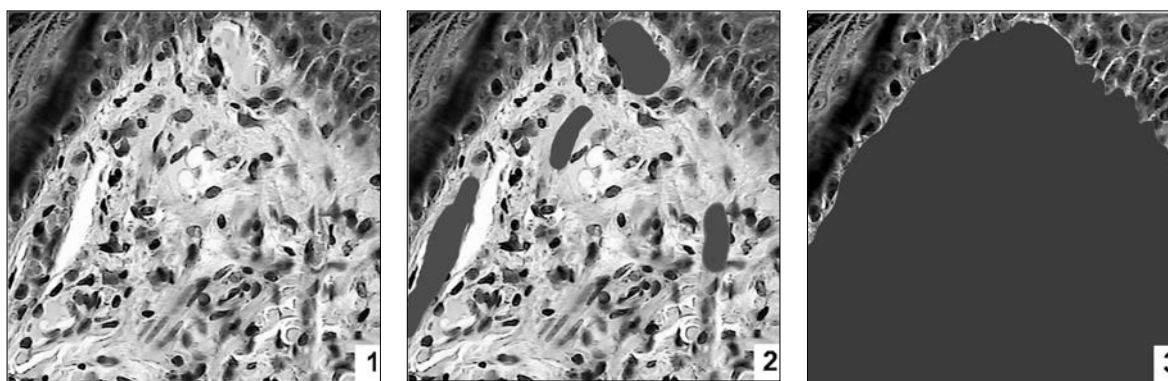


**Рис. 4.** Клеточная плотность дермы через 2 недели аппликаций ДБН и ДБО. Сверху показаны этапы выделения клеток соединительной ткани, подлежащих подсчету.

Морфометрические исследования сосудов микроциркуляторного русла позволили установить, что количество полей зрения субэпидермальных участков дермы, в которых обнаруживаются сосуды, достоверно и практически одинаково увеличивается под влиянием аппликаций ДБН и ДБО во всех использованных дозах. Накожное нанесение ДБ в течение 2-х недель вызывает достоверное увеличение доли суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла в общей площади дермы в пересчете на поле зрения микроскопа (рис. 5). Выраженность сосудистой реакции на воздействие ДБН достоверно увеличивается в диапазоне доз от 0,05 до 0,25 г/сутки, а при аппликациях ДБО – до дозы 0,1 г/сутки, не меняясь в дальнейшем (рис.5).

Таким образом, имеет место тенденция более выраженной реакции сосудов микроциркуляторного русла на воздействие ДБН.





**Рис. 5.** Доля (в %) суммарной площади сосудов микроциркуляторного русла от общей площади дермы в поле зрения микроскопа через 2 недели аппликаций ДБО и ДБН. Сверху демонстрируются этапы выделения определяемых площадей.

Проведенное исследование показало, что ДБ в условиях накожных аппликаций приводит к увеличению толщины эпидермиса с усилением его кератинизации, что, по всей вероятности, является отражением гиперпролиферативного процесса. Похожий эффект был получен Foreman M.I. и др. (1990) при аппликациях необработанного ДК на кожу безволосых хомячков (утолщение эпидермиса, возрастание индекса метки в клетках базального слоя, увеличение количества рогового вещества, атрофия сальных желез) и Thami G.P. и др. (2002) при аппликациях ДБ на неповрежденную кожу морских свинок (акантоз, гиперкератоз, дерматит, лимфоцитарные инфильтраты в верхних слоях дермы). Гиперплазия эпидермиса через 2 недели аппликаций ДК была продемонстрирована и в образцах кожи человека (Leong H.Y., 1990); при этом автор отметил транзитный характер гиперпластического процесса, в связи с чем конечный эффект от воздействия ДК на эпидермис был охарактеризован им как атрофогенный. Непродолжительность акантоза, вызванного аппликациями ДК и ДБ, была продемонстрирована и в опытах на

животных (Salfeld K. et al., 1965; Schweikert H. et al., 1972). Наш эксперимент не включал сроки исследования, которые могли бы позволить составить собственное мнение о продолжительности гипертрофии эпидермиса и о возможности развития впоследствии антипролиферативного эффекта. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что ДБ обладает способностью в определенном интервале доз стимулировать процессы пролиферации эпидермиса, уменьшать выработку кожного сала и модифицировать процесс волосообразования. Это действие сопровождается расширением сосудов микроциркуляторного русла подлежащей соединительной ткани и ее инфильтрацией клетками мононуклеарного ряда. Известно, что функционально гетерогенные популяции лимфоцитов и макрофагов через свои цитокины способны контролировать процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителиальных клеток (Земсков В.М. и др., 1990, 1997).

Таким образом, на этом основании можно полагать, что сосудистая реакция, клеточная инфильтрация и утолщение эпителиально-клеточного пласта эпидермиса являются взаимообусловленными процессами, и ДБ эти процессы активизирует, что лежит в основе его специфической дерматотропной активности. ДБО в дозе 0,25 г/сутки вызывает достоверно менее выраженное увеличение доли микроциркуляторного сосудистого русла в общей площади дермы по сравнению с аналогичным количеством ДБН, что может характеризовать его как субстанцию с менее яркой провоспалительной активностью в сравнении с неочищенным дегтем.

### Литература

1. Букиштынов. Д. и др. Леса. – М.: изд. Мысль, 1981. – 316с.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. и др. Клиническая иммунология и аллергология. Воронеж: изд. Воронежского гос. университета, 1997. – 160 с.
3. Земсков В.М., Субботин С.М. Молекулярные механизмы влияния адгезии на активацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток // Иммунология. – 1990. – №2. – С. 9–12.
4. Земсков В.М., Субботин С.М., Скляр Л.Ю. и др. Роль межклеточных контактных взаимодействий при реакции макрофагов на активаторы, содержащие и не содержащие последовательность Arg-Gly-Asp // Бюлл. эксп. биол. – 1990. – №2. – С. 194 – 196.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства // М.: Медицина, 1993. В 2 тт. – Т.2. – С. – 479.
6. Bernd A., Theilig C., Muller K. et al. Antiproliferative activity of a highly purified coal tar preparation in comparison with clobetasol – 17 – propionate // *Arzneimittelforschung*. – 1990. – В. 40, N 7. – S. 782–787.
7. Foreman M.I., Picton W., Lukowiecki G.A. et al. The effect of topical crude coal tar treatment on unstimulated hairless hamster skin // *Br. J. Dermatol.* – 1979. – V. 100, № 6. – P. 707 – 715.

8. *Leong L.Y.* How I use coal tar in dermatology // Singapore Med. – 1990. – V. 31, № 6. – P. 614 – 615.

9. *Salfeld K., Orth F.* The effect of some anti-eczema agents on the normal guinea pig skin // Arch. Klin. Experiment. Dermat. – 1965. – V. 221. – P. 368 – 382.

10. *Schweikert H., Schnyder U.W.* Tar-induced acanthosis of the guinea pig nipple: I. Histological observations // Arch. Dermatol. Forsch. – 1972. – V. 243, № 1. – P. 31 – 38.

11. *Schweikert H., Schnyder U.W.* Tar-induced acanthosis of the guinea pig nipple: II. Enzyme histochemical observations // Arch. Dermatol. Forsch. – 1972. – V. 243, № 1. – P. 38 – 46.

12. *Thami G.P., Sarkar R.* Coal tar: past, present and future // Clin. Exp. Dermatol. – 2002. – V. 27, № 2. – P. 99 – 103.

\*\*\*

## **НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ ДЁГТЕМ БЕРЕЗОВЫМ (очищенной субстанцией)**

*В.И. Альбанова*

Научный дерматологический центр «Ретиноиды» (Москва)

Издавна применяемый в дерматологии березовый дёготь обладает восстанавливающим, ороговению, противомикробным, противопаразитарным, подсушивающим, обезболивающим действием, уменьшает покраснение и успокаивает зуд. При уплотнении кожи оказывает рассасывающее действие. Березовый дёготь используется как в чистом виде, так и в составе готовых лекарственных препаратов (серно-дегтярная мазь, мазь Вишневского, мазь Вилькинсона и др.) и лекарственных прописей для лечения многих кожных болезней.

В состав дёгтя, соответствующего требованиям ГФ IX, входят полициклические ароматические углеводороды. В связи с этим применение дёгтя при хронических дерматозах ограничивается – его не наносят на обширные участки поражения и практически не назначают детям. Разработанный на ФНПП «Ретиноиды» способ очистки березового дёгтя от полициклических ароматических углеводородов, алломеланинов, скипидара, воды и др. позволяет резко снизить содержание в нем указанных веществ, что делает применение этого эффективного лекарственного вещества менее опасным.

Широкое применение лечения дёгтем сдерживается его резким запахом и темно-коричневым цветом – он при смазывании кожи пачкает постельное белье и одежду. Эти недостатки преодолены разработкой в Научном дерматологическом центре «Ретиноиды» нового способа лечения – краткосрочным нанесением березового дёгтя 1 раз в день с последующим его удалением с кожи (Патент № 2221587 от 20.01.04). Способ применяется преимущественно для лечения псориаза и нейродермита. Лечение проводится в амбулаторных усло-

виях. **Дёготь березовый** (очищенная субстанция) наносят на очаги поражения 1 раз в день, постепенно увеличивая время аппликации с 10 до 30 минут. По истечении этого времени препарат смывают теплой водой под душем с применением мыла или геля. Сухость кожи или ощущение стягивания могут устраняться применением индифферентных кремов или мазей. При обширном поражении кожи, протекающем с нарушением общего состояния и выраженными субъективными ощущениями, назначается комбинированная терапия. Она может включать антигистаминные, десенсибилизирующие, седативные, дезинтоксикационные средства, витамины. Из комбинации с березовым дёгтем исключают фотосенсибилизирующие и мочегонные средства.

Наш опыт лечения более 200 пациентов показал, что новый способ применения **Дёгтя березового очищенного** может использоваться длительное время без явлений привыкания, не дает побочных реакций и безопасен. Субъективная оценка нового способа больными псориазом показала, что они охотно применяют для лечения природные средства, к которым относится березовый дёготь, отмечено также удобство и нетрудоёмкость новой методики, возможность совмещать лечение с работой и учебой.

### Литература

1. *Лукина О.Г., Альбанова В.И., Арханчев Ю.П.* Эффективность применения высокоочищенного дёгтя березового при хронических дерматозах // Материалы VI международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». С-Петербург, 2002. - С. 435–437.

2. *Альбанова В.И.* Негормональные наружные препараты в лечении детей, страдающих атопическим дерматитом // Педиатрия. – 2002. - № 5. - С. 43-46.

3. *Арханчев Ю.П., Альбанова В.И., Белоусова Т.А. и др.* Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) и способ лечения заболеваний кожи. Патент на изобретение № 2221587 от 20.01.04.

\*\*\*

# СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В ДЁГТЕ БЕРЕЗОВОМ

*Ю.П. Арханчев, Н.Н. Хромых*  
ЗАО ФНПП “Ретиноиды” (Москва)

Цель работы – исследовать качественный состав и количественное содержание полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) в различных образцах дёгтя берёзового. Дёготь берестовый (Томск) и дёготь берёзовый (С. Петербург) приобретали в аптеках г. Москвы. Дёготь берёзовый (Пермь) поступал на ЗАО ФНПП “Ретиноиды” в качестве образца сырья. Дёготь берёзовый Зилаирского лесхоза (Башкортостан) покупали как сырьё для производства субстанции **Дёготь берёзовый очищенный** (субстанция). Полученный из Зилаира дёготь подвергали очистке от воды, механических примесей и ПАУ. Хромато-масс-спектрометрический анализ компонентов анализируемых образцов проводили на приборе HP- 5973 фирмы Agilent Technologies (Hewlett Packard, США) с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS (30 м X 0,25 мм X 0,25 мкм) в режиме программирования температуры термостата колонок от 50° до 300 °С при скорости программирования 10 °С/мин. Температура инжектора составляла 280 °С, ионизирующее напряжение - 70В, скорость сканирования - 1 спектр/с. Диапазон регистрируемых масс в режиме полного ионного тока 50-450. Идентификацию компонентов производили по полным масс-спектрам с учётом диссоциативной ионизации различных классов органических соединений, по данным библиотечного поиска в Wiley Data Base (260 тысяч соединений) и по характеристическим ионам для отдельных соединений. Около 1,0 г (т.н.) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 20 мл н-гексана и энергично перемешивают в течение 10-15 час. После отстаивания в течение 25–30 мин 1,0 мкл надосадочной жидкости вводят в колонку газового хроматографа.

На основании полученных результатов по полным масс-спектрам с учётом диссоциативной ионизации, по данным библиотечного поиска и по характеристическим ионам для отдельных соединений было установлено, что во всех проанализированных образцах присутствуют ПАУ (табл.). С помощью имеющихся в лаборатории стандартных образцов ПАУ было идентифицировано и определено количественное содержание 16 различных ПАУ. Результаты, представленные в табл., отражают суммарное содержание ПАУ в сырье различного происхождения и в очищенной субстанции.

Концентрация ПАУ в берестовом дёгте (Томск) составляет 325,1 мг/100 г, берёзовом дёгте (С. Петербург) – 148,9 мг/100 г, берёзовом дёгте (Пермь) – 94,2 мг/100 г, в **Дёгте берёзовом** (очищенная субстанция) ЗАО ФНПП “Ретиноиды” – 7,3 мг/100 г.

## Содержание некоторых ПАУ в образцах дёгтя березового

Вещество	Содержание ПАУ (мг/100 г)			
	Дёготь берестовый (Томск)	Дёготь берёзовый (С.Петербург)	Дёготь берёзовый (Пермь)	Дёготь берёзовый ("Ретиноиды")
Naphtalene	183,3	61,6	41,1	3,48
Acenaphthylene	2,54	3,37	6,37	1,22
Acenaphthene	1,49	25,9	7,61	0,42
Fluorene	26,7	14,6	11,7	0,83
Anthracene, phenantrene	74,2	27,3	17,8	0,95
Fluoranthene	3,27	1,24	0,86	–
Pyrene	2,69	–	–	0,21
Benzo(a)anthracene	8,78	2,70	–	0,05
Chrysene	9,13	2,40	1,57	0,06
Benzo(b,k)-fluorantrene	5,29	0,52	0,77	–
Benzo(e)pyrene	–	–	–	0,03
Benzo(a)pyrene	1,75	0,99	0,04	0,02
Perylene	4,65	1,66	1,03	0,02
Dibenz(a,h)-anthracene	–	0,35	0,47	–
Benzo(ghi)perylene	–	3,00	2,43	–
Indene(1,2,3-cd)-pyrene	1,28	3,32	2,47	–
Всего ПАУ:	325,1	148,9	94,2	7,3

Таким образом, разработанный на ЗАО ФНПП "Ретиноиды" метод очистки дёгтя берёзового позволяет значительно снизить содержание в нём ПАУ.

\*\*\*

## СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В МАСЛЯНОМ РАСТВОРЕ

*К.В. Ноздрин, Г.М. Родионова, К.С. Гузев, А.С. Осипов, Л.Н. Поляченко*  
ЗАО ФНПП «Ретиноиды» (Москва)

Ретинола пальмитат (РП) – биологически активная форма витамина А, успешно применяется для лечения гипо- и авитаминоза витамина А, заболеваний глаз, заболеваний кожи, связанных с нарушением процессов ороговения, салоотделения и заживления, в составе комплексной терапии при инфекционных и простудных заболеваниях, при рахитах, гипотрофиях, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, циррозе печени, а также местно при ожогах и обморожениях. Характерной особенностью РП, затрудняющей разработку лекарственных форм, является его неустойчивость к воздействию кислорода воздуха и света. Чтобы предотвратить окисление, РП растворяют в растительных маслах (соевом, кукурузном), содержащих некоторое количество природных стабилизаторов. С целью дополнительного повышения устойчивости препарата к раствору РП в масле добавляют антиоксиданты как природные ( $\alpha$ -токоферол), так и синтетические: бутилокситолуол (БОТ) и бутилоксианизол (БОА). Однако, как показывает опыт, принятые меры оказываются недостаточными, чтобы уберечь РП от разрушения на протяжении всего срока годности препарата. Другой возможностью повышения стабильности препарата является его хранение в атмосфере газа.

Целью настоящего исследования является изучение стабильности препарата при хранении во флаконах, заполненных разными индифферентными по отношению к РП газами.

В задачи исследования входило изучение влияния различных газов на стабильность раствора ретинола пальмитата, а также выбор наиболее подходящего из них.

### **ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования служили серийные образцы масляного раствора РП по 100000 МЕ/мл, изготовленные в ЗАО ФНПП «Ретиноиды» и упакованные в соответствии с ФСП № 42-066-0716-01. Атмосферу во флаконе над масляным раствором заполняли азотом ( $N_2$ ), аргоном (Ar) и углекислым газом ( $CO_2$ ). Контролем служили растворы РП, хранящиеся без продувки при температуре + 4 °С (К-1), в открытом флаконе при +40 °С и свободном доступе воздуха (К-2), в закрытом, но периодически открываемом перед анализом флаконе без продувки при +40 °С, (К-3). Замещение воздуха во флаконах проводили через резиновую трубку с медным наконечником диаметром 5 мм в течение 5 сек. при давлении газа + 0,25 атм. Анализ содержания РП, БОТ и БОА проводили по методикам ФСП 42-0066-0716-01.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования, представленные в таблице 1, показали, что хранение образцов во флаконах, заполненных индифферентным по отношению к РП газом, позволяет в значительной степени предотвратить окисление и увеличить срок годности препарата. Наилучшим условием содержания РП в масляном растворе является его хранение при +4 °С (контроль 1). В течение 14 недель содержание в нем анализируемых компонентов практически не изменилось. Хранение образцов при +40 °С в условиях открытого доступа воздуха и при периодическом открывании флаконов ведет к быстрому разрушению РП и антиоксидантов. Причем при свободном доступе воздуха изучаемые компоненты полностью разрушаются через 8 недель, а при периодическом открывании через 14 недель разрушается около половины РП, около 1/3 и 2/3 первоначальных количеств БОА и БОТ соответственно (контроли 2 и 3).

Таблица 1.

Содержание РП, БОТ и БОА в препарате «Ретинола пальмитат» в процессе ускоренного старения при +40 °С (n = 7 – 9).

Содержание РП (МЕ/мл)						
Образец	Срок хранения (нед.)					
	1	3	5	8	11	14
K1	112847 ± 3385,2	–	–	–	113637 ± 4545,4	111828 ± 4198,5
K2	96972 ± 3694,4	48305 ± 1932,2	12230 ± 464,7	4209 ± 122,3	0	0
K3	105813 ± 4129,0	99117 ± 3198,1	91050 ± 3690,6	82279 ± 2256,7	70803 ± 2272,0	53352 ± 1765,3
Ar <sub>2</sub>	101655 ± 4612,8	103743 ± 4023,3	90790 ± 4111,6	87885 ± 2559,1	88677 ± 2747,2	82267 ± 2171,6
N <sub>2</sub>	99515 ± 3209,7	106567 ± 4442,9	91014 ± 3506,9	91540 ± 3002,1	88023 ± 2552,9	82134 ± 2010,9
CO <sub>2</sub>	99125 ± 2290,4	96319 ± 2789,8	96150 ± 2963,1	96968 ± 3767,5	91586 ± 3360,3	85315 ± 2633,1
Содержание БОА (мг/мл)						
K1	0,55 ± 0,016	–	–	–	0,53 ± 0,015	0,50 ± 0,018
K2	0,54 ± 0,018	0,36 ± 0,012	0,21 ± 0,008	0	0	0
K3	0,54 ± 0,012	0,50 ± 0,014	0,46 ± 0,013	0,4 ± 0,012	0,39 ± 0,013	0,36 ± 0,013
Ar <sub>2</sub>	0,55 ± 0,015	0,50 ± 0,018	0,49 ± 0,019	0,47 ± 0,02	0,48 ± 0,019	0,47 ± 0,029
N <sub>2</sub>	0,53 ±	0,52 ±	0,48 ±	0,46 ±	0,41 ±	0,39 ±



	0,014	0,016	0,014	0,013	0,011	0,014
CO <sub>2</sub>	0,53 ± 0,017	0,52 ± 0,02	0,50 ± 0,021	0,51 ± 0,018	0,48 ± 0,017	0,44 ± 0,016
Содержание БОТ (мг/мл)						
K1	1,04 ± 0,026	–	–	–	1,04 ± 0,036	1,03 ± 0,04
K2	0,96 ± 0,022	0,095 ± 0,003	0,11 ±0,005	0	0	0
K3	0,99 ± 0,027	0,85 ± 0,034	0,77 ± 0,021	0,65 ± 0,018	0,42 ± 0,015	0,33 ± 0,012
Ar <sub>2</sub>	1,05 ± 0,041	1,06 ± 0,041	0,94 ± 0,033	1,01 ± 0,045	1,03 ± 0,038	1,00 ± 0,041
N <sub>2</sub>	1,05 ± 0,029	1,01 ± 0,027	0,98 ± 0,04	1,03 ± 0,042	1,01 ± 0,041	1,02 ± 0,044
CO <sub>2</sub>	1,01 ± 0,033	0,905 ± 0,036	0,79 ± 0,026	0,81 ± 0,032	0,83 ± 0,022	1,00 ± 0,039

Обозначения: K1 – контроль 1; K2 – контроль 2; K3 – контроль 3.

Деструкцию веществ в препарате под действием кислорода воздуха подтверждают хроматограммы ВЭЖХ, приведенные на рис. 1– 4. Так, на рис. 1 и 2 представлены хроматограммы исходного раствора РП в масле, на рис. 3 и 4 – хроматограммы того же раствора через 8 недель хранения при температуре +40 °С в условиях свободного доступа воздуха. На хроматограмме рис. 3 – присутствуют лишь следы РП. На рис. 4 отсутствуют пики РП, БОТ и БОА. Необходимо отметить, что на рис. 3 отсутствуют пики продуктов разложения РП; их пики можно наблюдать на хроматограмме на рис. 4. Это можно объяснить тем, что указанные соединения имеют максимум поглощения в области более коротких длин волн.

Таким образом, хранение препарата в холодильнике плотно закрытым несколько предотвращает его окисление.

Использование индифферентных по отношению к РП газов ведет к значительному повышению устойчивости компонентов лекарственного средства. Так, на протяжении эксперимента РП и БОА сохраняется на уровне 80%, а БОТ - на уровне 100%. Следовательно, для повышения устойчивости раствора РП в масле целесообразно использовать индифферентный газ.

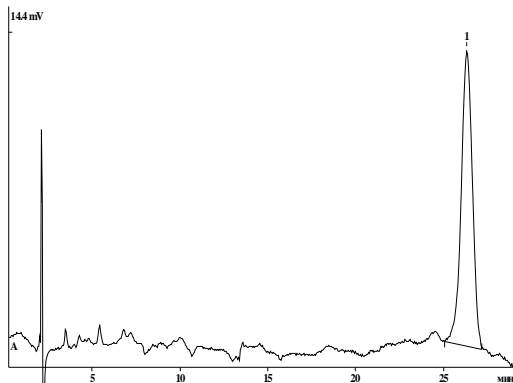


Рис. 1. Хроматограмма РП в свежеприготовленном препарате. 1 – пик РП

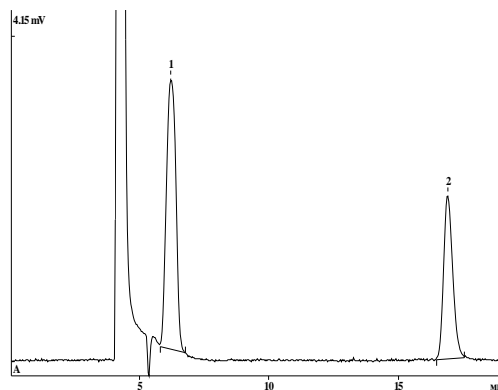


Рис. 2. Хроматограмма БОТ и БОА в свежеприготовленном препарате. 1 – пик БОА; 2 – пик БОТ

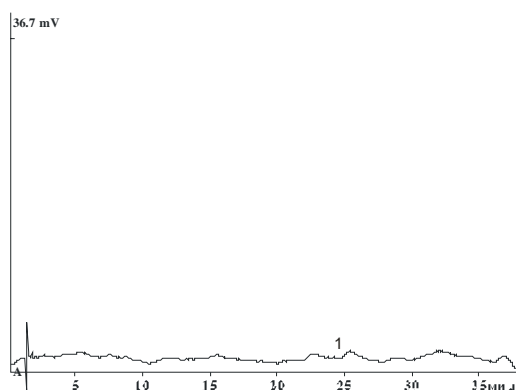


Рис. 3. Хроматограмма РП в растворе через 8 недель хранения в условиях свободной аэрации.

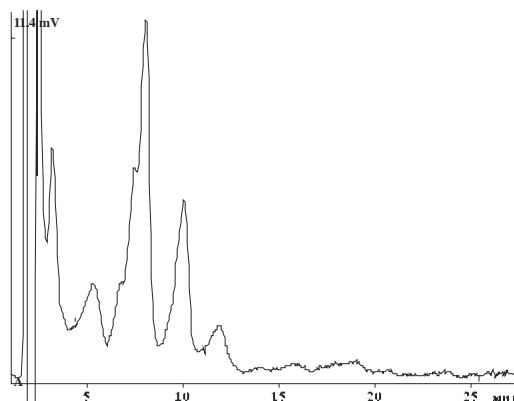


Рис. 4. Хроматограмма БОТ и БОА в растворе через 8 недель хранения в условиях свободной аэрации.

Расчет сроков хранения РП, БОА и БОТ можно провести на основе полученных данных графическим способом (Рис. 5-7).

В качестве критерия устойчивости компонентов раствора РП в масле следует взять срок пересечения линии, указывающей концентрацию компонента, с линией, указывающей срок его хранения. Из данных таблицы 2 видно, что наиболее предпочтительным является углекислый газ. Он максимальным образом тормозит окисление РП и БОА. Аргон и азот обладают примерно равными антиокислительными свойствами по отношению к лекарственному препарату, но почти в 2 раза меньше, чем углекислый газ. Объяс-

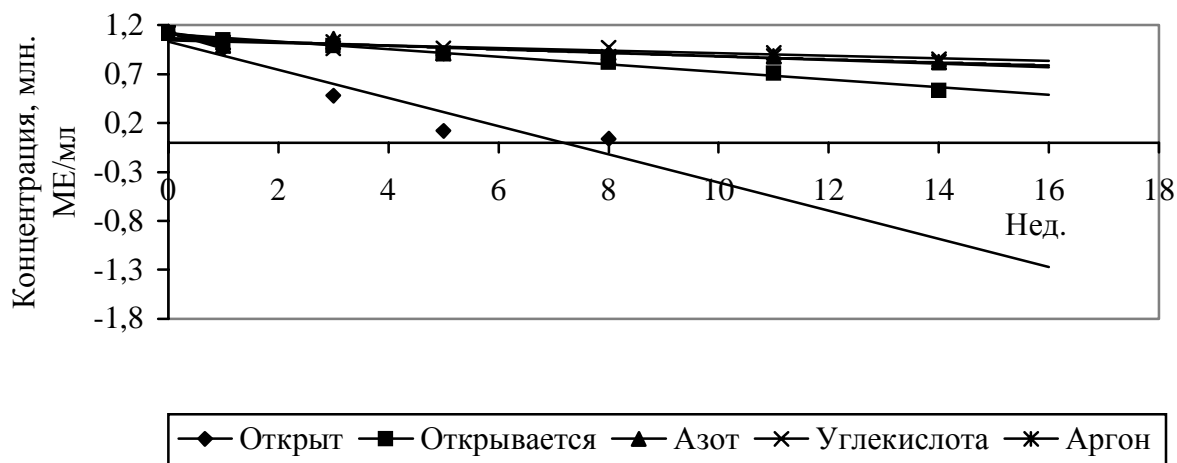


Рис. 5. Зависимость концентрации РП в препарате от срока и условий его хранения.

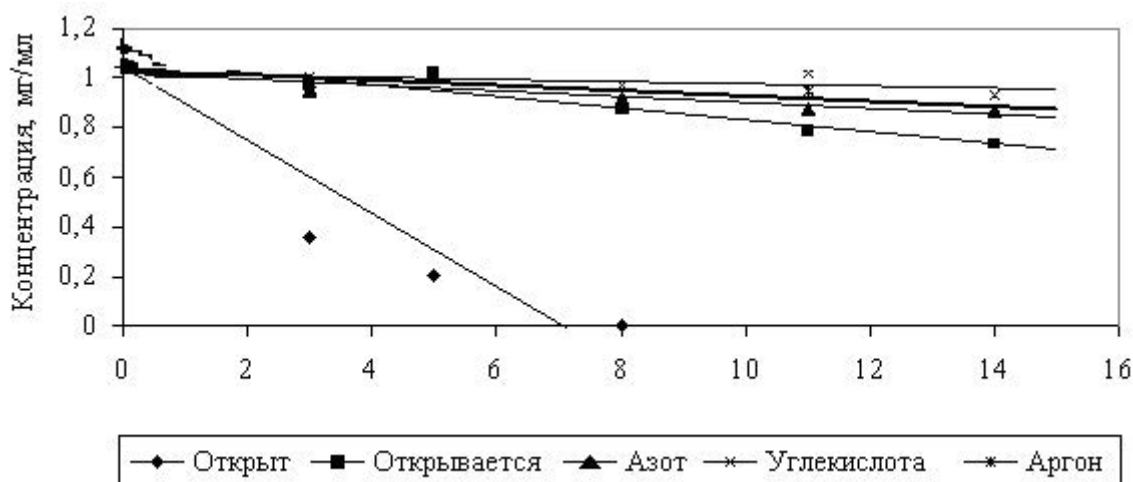


Рис. 6. Зависимость концентрации БОТ в препарате от срока и условий его хранения.

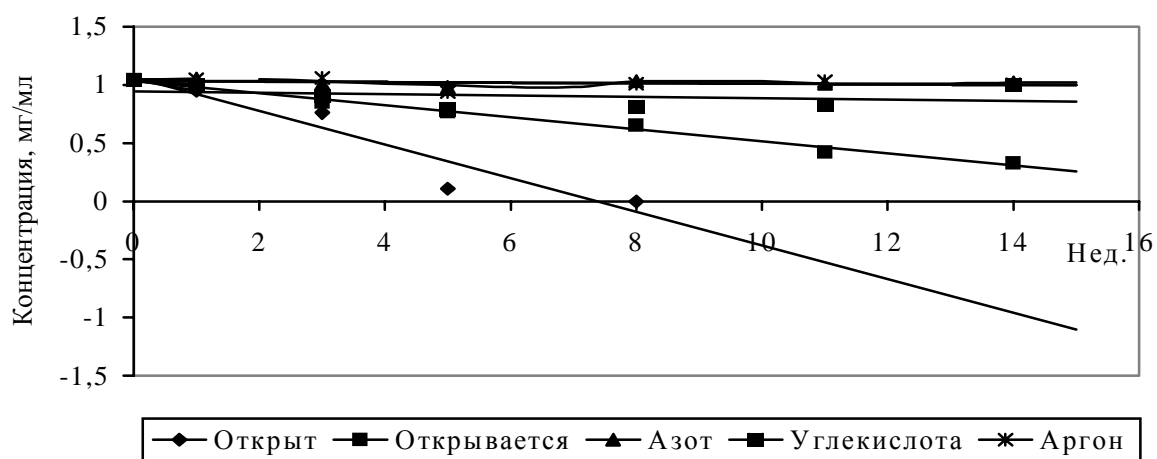


Рис. 7. Зависимость концентрации БОА в препарате от срока и условий его хранения.

нить это можно тем, что углекислый газ наиболее тяжелый (М.м. 44) по сравнению с аргонем (М.м. 39) и азотом (М. м. 28), диффузия его через

пробку происходит медленнее, поэтому углекислый газ способен дольше защищать препарат от разрушения.

Таблица 2.

Расчетный срок разрушения компонентов препарата в условиях эксперимента.

Образец	Срок разрушения компонентов препарат (нед.)		
	РП	БОА	БОТ
<b>Контроль 2</b>	7	7	6
Контроль 3	28	40	19
Аргон	56	75	35
Азот	53	59	46
Углекислый газ	91	83	42

Анализ этих данных свидетельствует, что заполнение пространства над препаратом аргоном или азотом увеличивает стабильность препарата более чем в 7 раз, а углекислым газом – в 13 раз. Однако, при выборе индифферентного газа нужно брать в расчет еще и степень безопасности работы с теми или иными газами. Так, по степени опасности углекислый газ, аргон и азот относятся к 4 классу (ГОСТ 12.1.007.90) – они не токсичны и не взрывоопасны. Однако следует учитывать, что при вдыхании аргона и углекислого газа наступает кислородное голодание, сопровождающееся удушьем, что может привести к потере сознания. Такое свойство дополнительно усиливается еще и тем, что эти газы тяжелее воздуха и могут накапливаться у пола, в застойных зонах и внутренних объемах оборудования. Для выявления подобных эффектов рекомендуется использовать газоанализаторы с автоматической регистрацией их концентраций и специальные вытяжные устройства. Азот не требует использования в производстве дополнительного оборудования.

## **ВЫВОДЫ**

1. Хранение образцов во флаконах, заполненных индифферентными по отношению к РП газами, позволяет повысить стабильность ретинола пальмитата.

2. Анализ требований к безопасности, предъявляемых к персоналу, работающему с газами, позволил остановиться на азоте, обладающем минимальными токсическими свойствами.

\*\*\*

## **РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

*В.И. Альбанова*

Научный дерматологический центр «Ретиноиды» (Москва)

Ретинол или витамин А [выпускаемый в виде 2-х лекарственных препаратов – ретинола пальмитата (РП) и ретинола ацетата] издавна используется в лечении различных кожных болезней. Многие помнят, как капельки

масляного раствора помещали на кусочек черного хлеба, чтобы не было так неприятно во рту после приема препарата. В последние годы произошли изменения (правда, они касаются преимущественно раствора ретинола пальмитата в масле 100000 МЕ/мл) – раствор изготавливается на высококачественном очищенном масле и не имеет неприятного привкуса, расширены показания к применению препарата, изучена его фармакокинетика, скорректированы дозы.

### **Ретинола пальмитат**

Ретиноиды (Россия)

Ретинол (Retinol)

Дерматотропные средства

Форма выпуска – р-р для приема внутрь в масле 100000 МЕ/мл

### **Показания**

- Нарушения процессов ороговения, салоотделения и заживления.
- Ихтиоз, ихтиозиформные эритродермии.
- Кератодермии.
- Болезнь Девержи.
- Угри.
- Болезни волос.
- Себорея.
- Облысение.
- Нейродермит.
- Псориаз.
- Семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли.
- Вариабельная эритрокератодермия.
- Врожденная пахионихия.
- Лейкоплакии.
- Буллезный эпидермолиз.
- Туберкулез кожи.
- Ульэритема надбровная.
- Фолликулярный дискератоз Дарье.
- Фолликулярный кератоз.
- Состояния, сопровождающиеся сухостью кожи или замедленной эпителизацией.

**Способ применения и дозы** – внутрь, после еды 1 р/сут (поздно вечером).

Интерес дерматологов к витамину А возрос, поскольку в больших дозах (не менее 100000 МЕ в сутки для взрослых) он проявляет ранее неизвестные лечебные свойства. Другими словами, в небольших дозах витамин А действует иначе, чем в больших. В настоящее время малые дозы витамина используются при гипо- и авитаминозе А, в то время как большие – для лечения кожных заболеваний в качестве основной терапии.

Действие ретинола можно разделить на местное и общее. Местное действие на кожу включает в себя торможение процессов ороговения и стимуляцию синтеза гликозаминогликанов, снижение салоотделения и усиление пролиферации эпителиоцитов. Исходя из местного действия на кожу, можно сказать, что применение ретинола показано при любых заболеваниях кожи, связанных с нарушением ороговения, салоотделения и заживления. Общее действие проявляется в стимуляции гуморального и клеточного иммунитета и функции макрофагов, усилении эритро- и миелопоэза, активации эпителизации во внутренних органах, улучшении темновой адаптации, сдерживании роста небольших эпителиальных опухолей.

В последние 2 десятилетия после проведения ряда научных исследований значительно расширен спектр кожных заболеваний, при которых витамин А оказался эффективен, а во многих случаях и незаменим. Это:

*наследственные нарушения кератинизации* – обычный и X-сцепленный ихтиозы, ихтиозиформные эритродермии, эритрокератодермии, ладонно-подошвенные кератодермии, фолликулярные кератозы и дискератоз, пороке-ратоз, врожденная пахионихия, надбровная рубцующаяся эритема;

*мультифакториальные заболевания* – псориаз, красный волосяной лишай Девержи, атопический дерматит;

*болезни с нарушением салоотделения* – себорея, угри;

*предраковые заболевания* – солнечный (актинический) кератоз, лучевые поражения кожи, пигментная ксеродерма;

*эрозивные и язвенные процессы* – буллезная токсидермия, буллезный эпидермолиз, язвы кожи различного происхождения, ожоги, неинфицированные раны, семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли;

*аллергодерматозы* – роговая экзема, экзема и нейродермит в подострой и хронической стадии.

Принятый внутрь РП не претерпевает изменений и усваивается без дополнительной подготовки, что определяет его высокую биодоступность. После всасывания он поступает в печень, где запасается в комплексе с липопротеином. В крови ретинол находится в комплексе с ретинол-связывающим белком и преальбумином, опознается клетками-мишенями (эпителиоцитами кожи, глаз и желудочно-кишечного тракта) посредством рецепторов. Рецепторные белки клеточных поверхностей высвобождают витамин А из комплексов с транспортным белком и переносят внутрь клетки, где он связывается с внутриклеточными белками. Его активность на клеточном уровне модулируется двумя типами ядерных рецепторов, которые способны менять экспрессию генов. Витамин А оказывает дозозависимое влияние на процессы пролиферации быстро обновляющихся эпителиальных тканей, активирует в клетках синтез гликопротеидов, стимулирует их дифференцировку. Витамин А оказывает влияние и на клетки мезенхимной природы – фибробласты, макрофаги. Он активирует хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов, выброс ими лизосомных ферментов, стимулирует реакции гуморального иммунитета, пролиферацию Т-лимфоцитов, изменяя

субпопуляционные соотношения этих клеток в сторону преобладания Т-хелперов. Период полувыведения ретинола - около суток. Витамин выводится почками, где он частично реабсорбируется. Полное выведение происходит примерно в течение месяца.

Суточная потребность в витамине А взрослого человека весом 60 кг составляет 5000 МЕ (1,5 мг), по данным зарубежных авторов – 10000 МЕ (3 мг). Соответственно она увеличивается при большем весе. Потребность беременных женщин – 6600 МЕ (2 мг), кормящих – 8250 МЕ (2,5 мг), детей до 1 года – 1650 МЕ (0,5 мг), 1- 6 лет – 3300 МЕ (1 мг), с 7 лет – такая же, как у взрослых. Рассмотрим теперь, можно ли покрыть эту потребность за счет продуктов питания. Витамин А – жирорастворимый витамин; он содержится в печени рыб, крупного рогатого скота и свиней, сыре, сливочном масле, сметане, сливках, в меньшей степени – в яичном желтке и цельном молоке. Для обеспечения суточной потребности взрослого человека в витамине А необходимо 150 г говяжьей печени, или 750 г сыра, или 500 г сливочного масла, или 1250 г сметаны. Продукты, содержащие витамин А, очень калорийны, и всякая попытка хотя бы частично удовлетворить потребность в нем за счет продуктов, чревата увеличением веса. Существует два пути преодоления гиповитаминоза:

- употребление продуктов, содержащих предшественник витамина А – бета-каротин, или искусственно обогащенных витаминами;

- дополнительный прием витамина А отдельно или в составе поливитаминных комплексов.

Поскольку витамин А депонируется в печени, прием его может быть курсовым. Хорошими источниками бета-каротина являются летнее коровье молоко и сливки, морковь, тыква, сладкий красный перец, петрушка, кресс-салат, шпинат, зеленый лук, шиповник, дыня, абрикосы. Содержание бета-каротина в овощах и фруктах зависит от условий их выращивания и сроков хранения. Кроме того, только пятая часть каротина, содержащегося в продуктах, усваивается организмом, при этом лучше - в присутствии жиров. По данным американских исследователей, для достаточного обеспечения организма бета-каротином нужно употреблять 5–6 порций овощей и фруктов в день, так что при обычном нашем питании снабжение организма витамином А за счет бета-каротина маловероятно. В условиях городской жизни в России человек не получает необходимого количества ретинола по нескольким причинам, среди которых можно назвать несбалансированное и недостаточное питание, частое употребление алкоголя, небольшую долю витаминизированных продуктов среди всех продуктов питания, недостаточную санитарную грамотность населения, высокую стоимость витаминных и поливитаминных препаратов.

Проявления гиповитаминоза А многообразны и хорошо знакомы врачам. В первую очередь это нарушения зрения – снижение способности к темновой адаптации, воспаление глаз, покраснение, ощущение жжения в глазах, ячмени, кроме того – усталость, утомление, частые инфекционные

заболевания, потеря или снижение обоняния, огрубение, сухость, шелушение кожи, тусклые и ломкие волосы, расслоение ногтей, реже развивается фринодерма – сгруппированные гиперкератотические фолликулярные папулы, близкие по морфологии к шиповидному лишая. Увеличение потребности в витамине А отмечено у беременных и кормящих женщин, курильщиков, любителей смотреть телевизор, часто употребляющих алкоголь людей.

При гиповитаминозе А рекомендуются следующие суточные дозы РП: взрослым до 33000 МЕ (10 капель масляного раствора из глазной пипетки), детям до 1 года – 1650 МЕ (1 капля через день), 1-7 лет – 3300 МЕ (1 капля ежедневно), детям старше 7 лет – до 5000 МЕ.

Ретинол в составе лекарственных препаратов находится в виде двух соединений – ацетата и пальмитата. РП – естественное для организма соединение, именно в этом виде он усваивается в кишечнике. Ретинола ацетат, прежде чем усвоиться, должен пройти в организме ряд преобразований, в результате которых он превращается в пальмитат. Совершенно очевидно, что назначение РП предпочтительнее. Раствор РП в масле 100000 МЕ/мл выпускается Фармацевтическим научно-производственным предприятием «Ретиноиды», ретинола ацетат в капсулах по 3300 МЕ, 5000 МЕ, 33000 МЕ выпускается Ай Си Эн «Октябрь», ОАО «Нижфарм» и Ай Си Эн «Марбиофарм». Количество витамина А в препарате измеряется в Международных Единицах (МЕ) или миллиграммах. 1 мг РП соответствует 1817 МЕ, 1 мг ретинола ацетата соответствует 2907 МЕ. Препараты с ретинола ацетатом врачам хорошо известны, раствор РП чаще используется в качестве альтернативного препарата, хотя и обладает рядом преимуществ – в первую очередь лучшей биодоступностью, точностью дозировки и отработанной методикой применения при кожных заболеваниях. Раствор РП (витамина А) в масле 100000 МЕ/мл (Р №000550/01-2001) представляет собой стабилизированный раствор без вкуса и запаха, применяется в дерматологии внутрь для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями процессов ороговения, салоотделения и замедленной эпителизацией. Лечебные дозы для взрослых – в среднем 100000-300000 МЕ (1–3 мл) в сутки. Продолжительность курса лечения от 4 до 12 недель. Препарат отпускают в аптеках без рецепта врача.

#### ***Показания к системной терапии витамином А***

- распространенные высыпания;
- тяжелые формы дерматозов;
- поражение помимо кожи ногтевых пластинок и волос;
- неэффективность местной терапии ретинол-содержащими препаратами или ретиноидами;
- затрудненность самостоятельной местной терапии (локализация высыпаний в средней части спины, необходимость обработки стоп при заболеваниях позвоночника и т.д.).

***Способ применения.*** Учитывая особенности механизма действия РП, а именно – его способность стимулировать процессы пролиферации и диффе-



ренцировки эпителиально-клеточных структур кожи, при назначении лечения важно знать оптимальные сроки приема лекарственного препарата. Эпителиальные клетки, на которые преимущественно действует ретинол, делятся ночью и в ранние утренние часы, поэтому желательно, чтобы именно в это время концентрация препарата в крови была выше, чем в другое время суток. Изучение фармакокинетики РП показало, что после перорального введения препарата максимальное содержание его в крови достигается через 1 час и удерживается в терапевтической концентрации в течение 4 часов, после чего к 6 часам достигает исходного уровня. В связи с этим РП внутрь рекомендуется принимать поздно вечером перед сном или в ранние утренние часы. Жирорастворимые витамины лучше усваиваются в присутствии дополнительных жиров пищи. Мы рекомендуем во время вечернего приема препарата съесть или бутерброд с маслом, или 2 - 3 столовых ложки сметаны, или салат, заправленный растительным маслом или сметаной. В ранние утренние часы препарат принимают во время или после завтрака. Изучение фармакологических свойств РП показало его высокую биодоступность при приеме внутрь, поэтому применение инъекционных форм препаратов витамина А рекомендуется значительно реже (например, при ситуациях, когда всасывание в кишечнике затруднено). К тому же в настоящее время в аптеки они не поступают. Наш опыт лечения кожных болезней препаратами витамина А связан с применением РП в различных лекарственных формах. Замена РП на ретинола ацетат возможна, но делать это следует с осторожностью.

Лечебное действие в дерматологии оказывают при пероральном приеме дозы не менее 100000 МЕ РП в сутки для взрослых, детям назначают 5000-10000 МЕ/кг массы тела в сутки. Суточная доза РП зависит от массы тела больного и заболевания. Существует опыт применения дозы до 600000 МЕ в сутки. В дозе до 300000 МЕ препарат назначают один раз в день в вечернее время перед сном, свыше 300000 МЕ – утром после завтрака и вечером перед сном, причем вечером назначают 300000 МЕ, а всю остальную дозу утром.

Масляный раствор РП дозируют каплями из глазной пипетки – в одной капле содержится 3300 МЕ. При назначении больших доз может быть использован одноразовый шприц объемом 1–5 мл, в который из флакона набирают 1–3 мл раствора, выливают в ложку и принимают внутрь. В ближайшее время ФНПП «Ретиноиды» будет выпускать РП во флаконах с дозатором, как у препарата «Валокордин».

Эффективность терапии оценивалась по динамике изменений клинических признаков, регистрируемой ежедневно в течение всего периода лечения в стационаре, а у амбулаторных больных – 1 раз в неделю. До и в процессе лечения производились клинический и биохимический анализы крови, включая определение трансаминаз. В связи с получением новых данных об эффективности высоких доз ретинола при кожных заболеваниях Фармакологическим комитетом МЗ России 15 февраля 2001 г. была одобрена новая Инструкция по медицинскому применению раствора РП в масле 100000 МЕ/мл.

При заболеваниях кожи разрешены к применению дозы 100000-300000 МЕ в сутки и продолжительность курса – до 12 недель.

### **Наследственные нарушения кератинизации**

Одновременно с применением РП наружно назначали индифферентные мази, на наиболее шелушащиеся участки 0,5-1% салициловую мазь или 5% мазь с мочевиной. Применялись солевые и масляно-молочные ванны. Длительность лечения – от 1 до 3 месяцев, длительность наблюдения – от одного месяца до 8 лет.

**Обыкновенный аутосомно-доминантный ихтиоз.** Под наблюдением находилось 22 больных в возрасте 6-19 лет. Шестеро детей младшего возраста одновременно страдали атопическим дерматитом. Заболевание начиналось с первого года жизни в виде сухости и шелушения кожи. Во всех случаях наблюдалось сезонное улучшение в летнее время, особенно от инсоляции и купания в море. Клинические проявления к началу лечения характеризовались сухостью кожи, мелко- и среднепластинчатым шелушением всего кожного покрова за исключением локтевых сгибов, подмышечных впадин, паховых складок, подколенных ямок, области половых органов, фолликулярным кератозом, преимущественно выраженным на разгибательных поверхностях конечностей. На ладонях и подошвах имелось углубление кожных линий, усиление складчатости. Пото- и салоотделение были снижены.

Доза РП у взрослых составляла 100000–300000 МЕ (однократно на ночь), для детей – 5000 МЕ/кг массы тела. Лечение продолжали до достижения выраженного клинического эффекта (1–3 месяца), затем препарат отменяли. Из 10-и больных, наблюдение за которыми проводилось регулярно в течение 3 месяцев, у 3-х за месяц произошло полное разрешение высыпаний, значительное улучшение у 2-х больных наблюдалось через месяц, у 3-х – через 2 месяца, у 1-го – через 3 месяца. В одном случае через неделю терапии РП в дозе 200000 МЕ наблюдалось обострение атопического дерматита, в связи с чем лечение пришлось прекратить. В случаях полного разрешения высыпаний в дальнейшем применяли только смягчающие кремы, при значительном улучшении назначали мази Видестим<sup>®</sup> или Радевит<sup>®</sup>, содержащие РП, вплоть до полной ремиссии. В летнее время, как правило, лечение не назначали, рекомендовали пребывание у моря. В октябре-ноябре с началом сезонного обострения, применяли мази Видестим<sup>®</sup> или Радевит<sup>®</sup>, при отсутствии успеха или при обращении в период, когда шелушение становилось значительным, повторно применяли курс РП. Эффективность лечения не ослаблялась, дозы сохраняли прежними.

**Видестим<sup>®</sup>**

Ретиноиды (Россия)

Ретинол (Retinol)

Дерматотропные средства

Форма выпуска - мазь 0,5%

*Основные эффекты* – эффективен при воспалительных заболеваниях и состояниях кожи, сопровождающихся сухостью и замедленным заживлением.

### **Показания**

- Трещины, эрозии и ссадины.
- Дерматиты.
- Экземы.
- Атопический дерматит.
- Нейродермит (вне обострения).
- Хейлит.
- Возрастные изменения кожи.
- Заболевания кожи, связанные с нарушением процесса ороговения.
- Дерматозы (для активизации восстановительных процессов).
- Атрофия кожи после длительного применения кортикоидных препаратов.

**Способ применения и дозы** – местно, наносить тонким слоем на пораженные участки кожи, предварительно обработанные антисептиком, 1–2 р/сут (вечером или утром и вечером), курс лечения 4–12 нед.

***Х-сцепленный рецессивный ихтиоз.*** Под наблюдением находилось 6 больных (все мужского пола) в возрасте от 1-го года до 13-и лет. Заболевание начиналось с рождения или первого месяца жизни с сухости кожи. Темноватый цвет чешуек выявлялся несколько позже и был более выражен на разгибательных поверхностях конечностей. При осмотре вся кожа сухая, шелушится. Шелушение среднепластинчатыми чешуйками от светло- до темнокоричневого цвета выражено на разгибательных поверхностях конечностей, туловище. На внутренних поверхностях конечностей кожа суха и складчата. Кисти и стопы мало изменены. Сезонная динамика была выражена у всех больных, однако, полного разрешения высыпаний в летнее время даже после пребывания у моря не наблюдалось.

РП назначали в дозе 5000-10000 МЕ на 1 кг массы тела, исходя из клинического эффекта, переносимости и дозы, применявшейся ранее (у лиц, получавших повторные курсы). Улучшение (уменьшение сухости, шелушения, посветление чешуек) наступало на второй неделе лечения, более выраженный эффект – к концу первого месяца. Значительное улучшение наблюдалось у 5-и больных, улучшение – у одного через 1 месяц лечения. Полного разрешения высыпаний достигнуть не удастся, остается мелкопластинчатое шелушение, сухость кожи. При попытке продления курса лечения дальнейшего улучшения не наблюдается. В связи с этим после достижения клинического эффекта больным предлагалось применение 2 раза в день мазей Радевит<sup>®</sup> или Видестим<sup>®</sup>. Курсы лечения повторяли 2 раза в год весной и осенью,

когда больные либо самостоятельно прекращали применение назначенных мазей, либо их эффекта оказывалось недостаточно для поддержания достигнутого результата в период сезонного обострения. У 2-х больных, практически постоянно применявших мази с РП, удавалось избежать повторных курсов его перорального применения в течение 2 лет.

***Ихтиозиформные эритродермии.*** Ихтиозиформные эритродермии представляют собой редкие моногенные наследственные нарушения кератинизации, крайне сложные для лечения, начинающиеся с рождения и существующие в течение всей жизни больного. До введения в клиническую практику ретиноидов, никакого эффективного лечения больным не предлагалось. Различают 3 основных формы ихтиозиформных эритродермий – пластинчатый ихтиоз (ПИ), небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию (НВИЭ) и буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию (БВИЭ).

*Пластинчатый ихтиоз* – самая тяжелая форма ихтиозиформной эритродермии, наследуемая аутосомно-рецессивно. Ребенок рождается либо в коллодийной пленке, либо в состоянии эритродермии. После отторжения пленки развивается генерализованное пластинчатое шелушение, выворот век (эктропион) и губ (экслабион). Под нашим наблюдением находилось 11 больных пластинчатым ихтиозом в возрасте от 1-ой недели до 27-и лет. У больных до 1 года была выражена эритродермия, среднепластинчатое шелушение всего кожного покрова, у детей старше года нерезко выражена эритродермия и шелушение более крупными чешуйками. У взрослых больных кожа не гиперемирована, преобладает шелушение средними и крупными чешуйками. На животе, спине и разгибательных поверхностях конечностей чешуйки крупные, блюдцеобразные, приподнятые с краев, цепляются за одежду и при этом травмируются в местах прикрепления, где часто наблюдаются мелкие трещинки и болезненность. У всех больных наблюдался ладонно-подошвенный гиперкератоз с плотными чешуйками на поверхности кожи, более заметный у взрослых. Кончики пальцев плотные, часто трескаются, ногтевые пластинки изогнутые, ломкие. Волосы диффузно разрежены. Эктропион и экслабион выражены во всех случаях.

РП назначали в суточной дозе 400000-600000 МЕ, у детей – из расчета 10000 МЕ на кг массы тела. У всех больных было отчетливое улучшение, выразившееся в уменьшении шелушения и гиперкератоза ладоней и подошв, сокращении размеров чешуек, смягчении кожи. К 10-му дню от начала лечения лучше стали отделяться чешуйки, а к 3–4-ой неделе уменьшалось шелушение. Полный клинический эффект (значительное улучшение) у разных больных наступало в различные сроки – от 1 до 4 месяцев. Разрешения высыпаний не наступало ни в одном случае. Ориентиром к прекращению лечения высокими дозами служило отсутствие клинической динамики в течение 2 недель. После этого доза РП сокращалась вдвое, и дальнейшее лечение проводилось длительное время (2 - 8 месяцев). После прерывания приема РП через 3–4 недели наступало обострение. Некоторое ухудшение наблюдали и при сокращении дозы до 100000-200000 МЕ. У большинства больных уда-

лось стабилизировать процесс без повышения дозы РП за счет интенсификации наружной терапии. На несколько месяцев возможна замена перорального приема РП на наружное применение препаратов Радевит® и Видестим®, однако универсальный характер поражения кожи обуславливает большой расход мази и требует немало времени на смазывание. Следует также отметить, что лечение РП не оказывает влияния на эктропион и экслабион.

### **Радевит®**

Ретиноиды (Россия)

Дерматотропные средства

Форма выпуска и состав – мазь, витамины А, Д, Е

Основные эффекты

- Оказывает смягчающее и увлажняющее действие при легко раздражимой коже (в том числе с повышенной чувствительностью к косметическим средствам).
- Предотвращает раннее старение кожи.
- Предотвращает рецидивы хронических воспалительных и аллергических заболеваний кожи.

### **Показания**

- Ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы.
- Себорейный дерматит.
- Трещины, эрозии и ожоги кожи.
- Неинфицированные раны и язвы.
- Экзема.
- Дерматит.
- Нейродермит.
- Аллергический контактный дерматит (все – вне стадии обострения).
- Псориаз.
- Сухость кожи.
- Атрофия кожи после длительного применения кортикоидных препаратов.

**Способ применения и дозы** – местно, нанести на ночь тонким слоем на поврежденную поверхность, предварительно обработанную антисептиком, при сильном шелушении кожи – под окклюзионную повязку, 2 р/сут.

*Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия* характеризуется также универсальным характером поражения кожи с рождения и ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Под нашим наблюдением находилось 23 больных в возрасте от 1-ой недели до 51-го года. У всех больных с рождения имелись сухость, покраснение и мелкопластинчатое шелушение всего кожного покрова, умеренно выраженный выворот век (эктропион), губ

(экслабион) и деформация ушных раковин, ладонно-подошвенный гиперкератоз. Потоотделение было снижено, отмечались дистрофические изменения ногтевых пластинок, волосы тусклые, ломкие, разрежены. Больных беспокоили озноб, чувство стягивания кожи, незначительный зуд.

Начальные дозы РП максимальны – до 600000 МЕ/сутки у взрослых, у детей – 10000 МЕ/кг массы тела. При этом большую часть дозы – 300000 МЕ назначали на ночь, остальную часть – после завтрака. Для достижения эффекта требовалось обычно не менее месяца, и он редко бывал полным. Из 9-и больных, наблюдавшихся регулярно 1 раз в неделю, через месяц значительное улучшение отмечено у 5-и, улучшение – у 4-х. Лишь одному ребенку 3-х лет (максимальная доза – 150000 МЕ/сутки) препарат пришлось отменить из-за побочных эффектов – стали выпадать волосы, остальные лечение переносили хорошо. Через 1–1,5 мес. дозы снижали в 2–3 раза до минимальных поддерживающих. Одновременно наружно использовали различные смягчающие средства и ванны. Лечение мазями с витамином А применялось нечасто из-за универсального характера поражения кожи и связанного с этим большого расхода мази. Курсы лечения повторяют 2 раза в год из-за наступающего, несмотря на поддерживающее лечение, обострения, связанного обычно с простудными заболеваниями или пренебрежением рекомендациями по наружной терапии.

*Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия* – одно из наиболее тяжелых кожных заболеваний. Начало заболевания с рождения, тип наследования – аутосомно-доминантный, хотя случаев наличия заболевания у кого-либо из родителей не так уж много. При рождении имеет место эритродермия, кожа влажная, мацерированная. Постепенно это состояние сменяется сухостью кожи и образованием гиперкератотических наслоений преимущественно в крупных кожных складках – подмышечных, паховых, подколенных, в области шеи, запястий, но также и на туловище. В этих же участках образуются пузыри. Гиперкератозы имеют вид корочек, которые с возрастом становятся темнее, иногда почти черного цвета. При их отторжении обнажаются эрозии. У взрослых больных преобладают явления гиперкератоза, образование пузырей редко и незначительно. Характерен неприятный запах. Волосы и ногтевые пластинки изменяются слабо. Под нашим наблюдением находилось 8 больных с типичной картиной заболевания в возрасте от 2-х до 23-х лет.

Положительная динамика наблюдалась при суточной дозе 150000–200000 МЕ, у детей – 1500–2000 МЕ/сутки на кг массы тела. Увеличение дозы может привести к появлению пузырей и эрозированию кожи, уменьшение – к нарастанию гиперкератозов. Дозу при этом редком заболевании устанавливают индивидуально для каждого больного. Улучшение наступало в более поздние сроки, чем у больных с другими формами ихтиозиформной эритродермии – первые признаки появляются к 3–4-ой неделе лечения, выраженный эффект – через 1,5–2 месяца. Полученный результат заключается в прекращении образования пузырей, заживлении эрозий, отслоении корок без

образования эрозий. Полного разрешения высыпаний не удалось добиться ни в одном случае, значительное улучшение – в 5-и, улучшение – в 3-х. Минимальная поддерживающая доза подбирается очень тщательно в условиях стационара. При дальнейшем её применении терапевтический эффект не ослабевает.

**Эритрокератодермии.** Ввиду редкости заболеваний этой группы, в целом характеризующихся нарушением ороговения с наличием изменяющих свою форму очагов эритемы с гиперкератозом, нам удалось проследить за ходом лечения РП только у 2 больных мужского пола 16 и 21 года с вариабельной эритрокератодермией Мендеса да Косты. Клинические проявления заболевания были типичны – начало с первого года жизни, множественные эритематозно-сквамозные очаги неправильной формы и причудливых очертаний с приподнятым краем, расположенные на туловище и конечностях, изменяющие свою конфигурацию в течение нескольких дней.

РП назначали по 200000 МЕ в течение 2 месяцев. В обоих случаях наблюдалось улучшение – побледнение очагов, замедление скорости их миграции, уменьшение шелушения, сокращение площади поражения. На местах разрешения высыпаний оставалась вторичная пигментация. Полученные результаты, может быть, и не очень хороши, однако, следует учесть то обстоятельство, что до этого ни один из применяемых методов лечения не давал сколько-нибудь заметного результата, и оба больных были довольны эффектом. В дальнейшем в обоих случаях назначали мазь Радевит®.

**Ладонно-подошвенные кератодермии.** Термином ладонно-подошвенные кератодермии обозначается большая группа наследственных моногенных дерматозов, общим признаком которых является нарушение ороговения преимущественно в области ладоней и подошв. Под нашим наблюдением находилось 7 больных – 4 больных с диффузным поражением, остальные – с очаговым. Возраст больных – от 12-и до 67-и лет. Диффузные кератодермии характеризовались сплошным толстым пластом роговых масс с довольно гладкой поверхностью и шелушением только по краям на ладонях и подошвах, прорезанных глубокими болезненными трещинами на местах давления, переходящими на запястья и боковые поверхности стопы, с нечетким эритематозным венчиком по периферии. У 4-х больных имелись эритематозно-сквамозные очаги на коленях и локтях, у 2-х – на голенях. У одного больного в зоне гиперкератоза периодически возникали пузыри и пустулы. При очаговых кератодермиях гиперкератотические папулы и бляшки располагались в местах давления и трения, сопровождалась болезненностью при ходьбе и ручной работе.

РП назначали из расчета 10000 МЕ на кг массы тела в сутки, но не более 600000 МЕ. Улучшение наступало медленно. Так, через 1 месяц отмечалось исчезновение эритематозно-сквамозных высыпаний на коленях и локтях, прекращение появления пустул и пузырей, заживление трещин, уменьшение гиперкератоза. Дальнейшая динамика была незначительной, и доза препарата уменьшалась до 100000-200000 МЕ/сутки. Одновременно прово-

дилось местное лечение кератолитическими средствами, периодическое отпаривание роговых масс в горячем мыльно-содовом растворе с последующим механическим их удалением. При интенсивной наружной терапии всегда удавалось добиться значительного улучшения. После 2-х месяцев терапии РП отменяли, сохраняя наружное лечение. Высыпания рецидивировали у всех больных через 2 месяца после отмены РП, однако, нарушения ороговения были выражены слабее. Повторные курсы терапии проводились у 5-и больных. Результаты лечения были сходны с таковыми после первого курса и не зависели от распространенности высыпаний.

**Фолликулярные кератозы.** Фолликулярные кератозы – собирательное понятие, включающее несколько нозологических форм (заболеваний), характеризующихся нарушением ороговения в виде гиперкератотических папул в устьях волосяных фолликулов. Под нашим наблюдением находилось: 24 больных с наиболее часто встречающейся разновидностью фолликулярного кератоза – волосяным лишаем (18 мужчин и 6 женщин в возрасте от 6-и до 35-и лет), 19 больных ранее получали лечение различными витаминами, включая витамин А (ретинола ацетат) в дозах до 33000 МЕ в сутки и наружными смягчающими средствами (косметические кремы, салициловая мазь) без значительного улучшения. У всех больных заболевание начиналось с детского возраста, имелись сухость кожи, распространенные фолликулярные папулы, покрытые роговыми чешуйками, располагавшиеся преимущественно на спине и разгибательных поверхностях конечностей, а также часто на лице в области бровей. В детском и юношеском возрасте в области щек наблюдался стойкий румянец. Ухудшение состояния кожи отмечалось в осенне-зимний период. Как правило, сходные проявления заболевания наблюдались у одного из родителей больных и совпадали по времени появления.

РП назначали из расчета 5000 МЕ на 1 кг массы тела в сутки у детей, у взрослых – 200000-300000 МЕ в сутки. Детям препарат назначали равными дозами утром после завтрака и на ночь, взрослым – только на ночь. Улучшение наступало к концу второй недели лечения – уменьшался гиперкератоз, папулы становились более плоскими, через 3 - 4 недели лечения наблюдалось значительное улучшение. По окончании курса лечения (обычно через 1–1,5 месяца) назначали мази с витамином А как поддерживающую терапию. Результаты лечения после 1-месячного курса приведены ниже в таблице 1.

**Таблица 1**

Результаты лечения фолликулярных кератозов ретинола пальмитатом (цифрами указано количество больных).

Фолликулярный кератоз	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие улучшения	Ухудшение
Мужчин	6	10	2	0	0
Женщин	2	3	1	0	0
Всего	8 (33,3 %)	13 (54,2 %)	3 (12,5 %)	0	0



Положительный эффект достигнут у всех больных; из них у 12,5% результат не был лучше, чем при проведении традиционной терапии, у подавляющего большинства (87,5%) результат был значительно лучше.

**Фолликулярный дискератоз Дарье.** Заболевание представляет собой редкое моногенное нарушение ороговения, характеризующиеся началом с периода полового созревания, высыпаниями множественных гиперкератотических фолликулярных папул серовато-коричневого или синюшного цвета с небольшими корочками на поверхности каждой папулы, часто сливающимися с образованием более крупных корок. В очагах поражения кожа гиперемирована. В кожных складках наблюдается мацерация кожи и мокнутие. Высыпания располагаются на лице, за ушами, на туловище, в крупных кожных складках, иногда распространяясь почти на весь кожный покров. Часто бывает дистрофия ногтей. Под нашим наблюдением находилось 5 больных женского пола в возрасте от 18-и до 45-и лет; из них – 2 семейных случая (матери и дочери). Все больные имели типичные проявления заболевания, диагноз подтвержден гистологически.

РП назначали в дозе 150000–200000 МЕ в сутки. При попытке увеличить дозу, предпринятой в 2-х случаях, через 3–5 дней появлялись пустулезные высыпания. Регрессирование высыпаний происходило медленно, первые признаки улучшения появлялись не ранее 3-х недель после начала лечения. Улучшение заключалось в уменьшении количества фолликулярных папул, мацерации и мокнутия, отхождении корочек, уменьшении воспаления. Разрешения высыпаний ни в одном случае достигнуть не удалось. Значительное улучшение наблюдалось у одной больной, у остальных – улучшение. При повторном назначении лечения (в 2-х случаях) достигался более скромный эффект.

**Порокератоз Мибелли.** Заболевание характеризуется своеобразным нарушением ороговения в виде одной или нескольких небольших округлых бляшек коричневатого или красноватого цвета с приподнятым краем, представленным роговым гребнем с едва заметным желобком в его центре. Центральная часть бляшки как бы западает, иногда заметны явления атрофии кожи. Очаги располагаются чаще на голеньях, однако, встречаются и другие локализации. Диагноз требует гистологического подтверждения. У 2 больных (35-и и 42-х лет) единичные бляшки располагались на голеньях и имели типичный вид. Тем не менее, диагноз был поставлен только после нескольких лет существования высыпаний, в обоих случаях подтвержден гистологически. РП назначали в дозе 200000 МЕ однократно на ночь в течение 1 месяца. Клинический эффект, расцененный как улучшение, заключался в побледнении очагов, исчезновении гиперкератотического гребня. Дальнейшее лечение проводилось мазью Радевит®. Существенной динамики при наблюдении в течение 1-го месяца у одной больной не отмечено.

**Врожденная пахионихия (синдром Ядассона-Левандовского)** относится к редким наследственным нарушениям ороговения. Для заболевания характерны утолщение ногтевых пластинок с подногтевым гиперкератозом,

ладонно-подошвенная кератодермия, фолликулярный гиперкератоз, диффузное шелушение на голеньях, лейкоплакия на слизистых оболочках полости рта, носа, гортани. Нередки случаи злокачественного перерождения очагов лейкоплакии. Эффективных методов лечения заболевания не разработано. Нами наблюдалось 2 детей и 1 взрослый с врожденной пахионихией в возрасте 5, 7 и 19 лет, все трое – мужского пола. РП в дозе 5000 МЕ на 1 кг массы тела назначали всем больным на длительное время (3–5 месяцев), учитывая медленный рост ногтей. Учет результатов и методика лечения такие же, как и при фолликулярных кератозах. При лечении всех больных достигнут благоприятный результат – к концу первого месяца уменьшалось ороговение ладоней и подошв, прекращалось появление пузырей, папулы становились бледнее и более плоскими. Через 2 месяца лечения отмечался рост здоровых ногтевых пластинок в проксимальной части, исчезли у 2-х и значительно регрессировали у одного больного высыпания на слизистых оболочках, на местах кератотических папул осталась точечная вторичная пигментация. Через 3 месяца лечения сохранялась тенденция роста непораженных ногтей. У одного больного через 5 месяцев лечения достигнута полная ремиссия. 2 других больных, прекратившие лечение через 3 месяца, отметили через несколько месяцев ухудшение состояния ногтей, но других признаков заболевания не было.

**Климактерическая кератодермия.** Заболевание развивается у женщин старше 40 лет, обычно в связи с климаксом, чаще патологическим, характеризуется прогрессирующим течением, отсутствием сезонности, волнообразным течением без ремиссий. Поражаются только ладони и подошвы, где располагаются гиперкератотические папулы и бляшки с четкими границами и незначительным шелушением; часто образуются глубокие болезненные кровоточащие трещины. Под нашим наблюдением находилось 15 женщин в возрасте от 45-и до 59-и лет с типичными клиническими проявлениями заболевания. РП применяли по 300000-500000 МЕ/сутки в зависимости от веса больной. Дозу до 300000 МЕ назначали однократно на ночь одновременно с жиросодержащими продуктами, выше 300000 МЕ – двукратно. При этом 100000-200000 МЕ – после завтрака и 300000 МЕ – на ночь. По достижении улучшения (примерно через 1 месяц) дозу снижали вдвое, лечение продолжали еще 2–3 месяца. Клиническая ремиссия или значительное улучшение наблюдались к концу второго-третьего месяца терапии и продолжались довольно длительно (2–6 месяцев). Под влиянием лечения быстрее всего исчезали трещины. Через несколько недель лечения отторгались гиперкератотические наслоения, уменьшалась инфильтрация. На месте высыпаний оставались эритематозные пятна с умеренным шелушением. В качестве поддерживающей терапии применялись мази Видестим<sup>®</sup>, Радевит<sup>®</sup>, Редецил<sup>®</sup>. При рецидивах заболевания назначали повторные курсы в той же дозе, эффективность лечения при этом не снижалась.

При лечении других нарушений кератинизации, болезней волос лечебная доза препарата составляла 100000-200000 МЕ в сутки (однократно на

ночь), детям – из расчета 5000 МЕ/кг массы тела. Курс лечения продолжался 1–2 месяца, затем проводилась поддерживающая терапия мазями с витамином А. При болезнях волос местно препараты с витамином А не применяются, дальнейшая терапия проводится другими лекарственными средствами.

### Мультифакториальные заболевания

**Псориаз.** РП может применяться при любой форме псориаза, однако, при обычном распространенном псориазе он может рассматриваться как еще один хороший способ помочь больному и в связи с этим занять свое место в ряду других противопсориазных препаратов, а при пустулезном псориазе ретиноиды расцениваются в настоящее время как единственный эффективный метод лечения. Под нашим наблюдением находилось 34 больных псориазом. Возраст больных – от 14-и до 60-и лет. Из них у 25-и был распространенный бляшечный псориаз, у 7-и – изолированное поражение волосистой части головы, у 1-го – ладонно-подошвенное поражение, у 1-го – изолированное поражение ногтей и околоногтевых валиков. Одновременно с высыпаниями на коже выраженное псориазное поражение ногтей отмечено в 3-х случаях. В 29-и случаях была стационарная стадия заболевания, в 4-х – прогрессирующая, в 1-ом – регрессирующая.

Назначались дозы: 100000 МЕ – 4-м больным, 200000 МЕ – 10-и, 300000 МЕ – 18-и, 400000 МЕ – 2-м. Длительность лечения составила – от 2-х недель до 3-х месяцев (по 3 больным), основная масса больных получала препарат 1–1,5 месяца. Только в одном случае препарат пришлось отменить из-за развивающейся каждый раз после его приема тошноты и рвоты (больная 60-и лет страдала холециститом и не переносила никаких жиросодержащих продуктов). Результаты лечения представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Результаты лечения псориаза ретинола пальмитатом (цифрами обозначено количество больных).

Псориаз	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие улучшения	Ухудшение
Только волосистой части головы	7	0	0	0	0
Распространенный	4	7	11	3	1
Всего:	11 (33,3 %)	7 (21,2 %)	11 (33,3 %)	3 (9,1 %)	1 (3,1 %)

Как видно из таблицы, лучше всего поддавался лечению РП псориаз волосистой части головы – выздоровление достигалось в 100% случаев. Следует отметить, что псориаз этой локализации и разрешается наиболее быстро

– за 2–4 недели. У тех больных с распространенным псориазом, где отмечалось поражение волосистой части головы, разрешение высыпаний в этой области достигалось в среднем на месяц раньше, чем на других участках. Нами отмечена также такая закономерность – чем более распространены высыпания, тем более длительный курс лечения необходим. При поражении более 20% площади кожи для достижения хорошего результата необходимо 3–4 месяца. Назначение РП в прогрессирующей стадии и при экссудативных высыпаниях оказалось малоэффективно. Чем моложе возраст больных, тем быстрее наступает эффект. И, наконец, даже при длительном курсе лечения пораженные ногтевые пластинки изменяются мало.

**Красный волосяной отрубевидный лишай Девержи.** Ретиноиды, назначаемые как внутрь, так и наружно, являются наиболее эффективным методом лечения данного заболевания. РП является препаратом выбора. Мы отдаем ему предпочтение из-за нечастого возникновения побочных эффектов при хронически кожных заболеваниях, к которым относится болезнь Девержи. Лечение РП проводится дозами от 200000 до 600000 МЕ/сутки у взрослых до достижения разрешения высыпаний в составе комплексной терапии. Под нашим наблюдением находилось 4 взрослых больных в возрасте 35–48 лет. Высыпания характеризовались наличием множественных фолликулярных папул на фоне эритемы, расположенных на туловище, конечностях, волосистой части головы, лице. У двух больных была поражена большая часть кожного покрова. Высыпания на ладонях и подошвах помимо эритемы сопровождались пластинчатым шелушением, на тыле кистей и стоп были типичные фолликулярные папулы. Во всех случаях диагноз подтверждался гистологическим исследованием.

Прием назначенной дозы осуществлялся один или два раза в сутки. Дозу до 300000 МЕ принимали один раз в день на ночь, доза выше 300000 МЕ разбивалась на 2 приема – 300000 МЕ на ночь, все остальное – утром. Ночную дозу рекомендовалось сопровождать приемом жиросодержащих продуктов питания (сливочное или растительное масло, сметана). Улучшение наблюдалось через 3–4 недели лечения, и отмеченная тенденция продолжалась до 1,5–2 месяцев. Полное разрешение высыпаний наступило у 3-х больных, значительное улучшение – у одного. Детям назначали препарат из расчета 5000 МЕ/кг массы тела в сутки. Всего наблюдалось 2-ое детей – 6-и и 12-и лет. У обоих больных были менее распространенные, чем у взрослых высыпания, поражалась кожа волосистой части головы, туловища, область коленных и локтевых суставов. Клинический эффект отмечался через 2 месяца. У 6-летнего ребенка после улучшения на фоне продолжения лечения наступило ухудшение, в связи с чем лечение было прекращено. У ребенка 12-и лет через 2,5 месяца лечения высыпания полностью разрешились. Поддерживающего лечения не требуется.

**Атопический дерматит.** В период обострения лечение РП не показано. После окончания острого периода при преобладании в клинической картине сухости, трещин, шелушения, лихенификации можно применять мест-

ные витамин-А содержащие препараты (мази Видестим<sup>®</sup>, Радевит<sup>®</sup>, Редещил<sup>®</sup>), если поражение кожи довольно ограничено, и РП внутрь – при генерализованной сухости кожи. Применяются сравнительно небольшие дозы – 100000–200000 МЕ в сутки у взрослых 1–2 месяца. Вся доза назначается один раз в день на ночь. Детям препарат назначают в дозе 50000–150000 МЕ в сутки в зависимости от возраста и веса на 2 месяца.

### **Редещил<sup>®</sup>**

Ретиноиды (Россия)

Ретинола пальмитат/метилурацил

Дерматотропные средства

Форма выпуска - *мазь*

#### **Показания**

- Обморожения.
- Ожоги.
- Эрозии, язвы, трещины.
- Ихтиоз.
- Гиперкератозы.
- Себорейный дерматит.
- Псориаз.
- Атопический дерматит.
- Нейродермит.
- Экзема.
- Атрофия кожи после длительного применения кортикоидных пре-

паратов.

**Способ применения и дозы** – местно, наносить тонким слоем 1–2 р/сут (вечером или утром и вечером), курсом 4–12 нед.

### **Болезни с нарушением салоотделения**

**Обыкновенные угри.** Показаниями для назначения РП являются тяжелые формы угрей (кистозная, конглобатная, индуративная) с образованием атрофических и келоидных рубцов, распространенные папуло-пустулезные угри, отсутствие эффекта от предшествующей терапии, прогрессирование заболевания, нежелание больного использовать наружные средства, а также значительные эмоциональные нарушения, связанные с основным заболеванием. Под нашим наблюдением находился 71 больной – 35 мужчин и 36 женщин в возрасте от 13-и до 36-и лет. Из них 60 страдали распространенными папуло-пустулезными угрями, 11 – конглобатными угрями. При распространенных папуло-пустулезных угрях высыпания в виде множественных комедонов, узелков, пустул, синюшных пятен на местах бывших элементов и мелких рубчиков, располагались на лице, груди, спине и у части больных на плечах. При конглобатных угрях помимо перечисленных элементов имелись болезненные инфильтраты, узлы, некоторые с зоной размяг-

чения внутри, заполненной гноем, крупные пустулы, выраженные келоидные и атрофические рубцы.

Применялись дозы 300000-600000 МЕ в зависимости от веса больных, тяжести и распространенности заболевания. Прием препарата осуществлялся один или два раза в сутки. Дозу 300000 МЕ принимали на ночь, доза выше 300000 МЕ разбивалась на 2 приема – 300000 МЕ на ночь, все остальное – утром. Ночную дозу рекомендовалось применять вместе с жиром (сливочное или растительное масло, сметана). Курс лечения начинали с максимальной дозы препарата, которую больные получали в течение 4-8 недель, затем в зависимости от динамики дозу препарата снижали, и к концу курса она составляла 100000–300000 МЕ. Длительность лечения – от 1 до 3,5 месяцев. Лечение проводили под контролем биохимического анализа крови, назначавшегося до начала лечения и каждый месяц в течение всего курса. При отклонениях в анализе дозу снижали и назначали средства, улучшающие обменные процессы в печени. На второй неделе лечения у большинства больных возникла реакция обострения, выражавшаяся в появлении зуда, покраснении кожи и увеличении количества элементов сыпи, сменяемых обильным шелушением. Эти явления проходили самостоятельно в течение нескольких дней и не требовали отмены препарата или дополнительной терапии. Во время шелушения рекомендовалось применение увлажняющего крема. О реакции обострения больных предупреждали во избежание прекращения лечения. Реакция всегда наблюдалась однократно и при назначении повторных курсов лечения не повторялась. У ряда больных возникали симптомы передозировки РП – повышенная чувствительность кожи лица, покраснение и шелушение, заеды, что требовало снижения дозы препарата. У 2-х больных препарат был отменен – у одного через месяц применения появились тошнота и головная боль, у второго – в конце второго месяца возникла пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, груди, зуд. Полное разрешение высыпаний наблюдалось у одного больного с распространенными папуло-пустулезными высыпаниями (1,5 %), значительное улучшение – у 48-и (67,7 %), улучшение у 18-и (25,3 %), незначительное улучшение – у 4-х (5,5 %). По окончании курса больным рекомендовалось продолжить лечение ретиноевой мазью 0,1% или 0,05 %. При необходимости курс лечения повторяли (не ранее 2-х месяцев после окончания предыдущего). При повторных курсах дозу лечения оставляли прежней, эффективность при этом не снижалась.

**Себорея.** В основе себореи лежит нарушение секреторной функции сальных желез, выражающееся в повышенном выделении качественно измененного кожного сала. Заболевание характеризуется тенденцией к хроническому течению, частыми рецидивами. Наиболее часто его регистрируют в периоде полового созревания. Чаше поражаются лицо, грудь, спина и волосистая часть головы. Обычно применяемая терапия включает в себя общеукрепляющие средства, микроэлементы (мышьяк, фосфор, железо, цинк), витамины, антибиотики, наружно – синестроловый крем, спиртовые растворы с левомицетином, эфиром, борной кислотой, серой, дегтем, лечебные шампу-

ни. Под нашим наблюдением находилось 18 больных себореей (9 мужчин и 9 женщин). Возраст больных составлял 16 – 40 лет. 10 больных имели изолированное поражение волосистой части головы в виде избыточной сальности и выпадения волос, шелушения кожи (перхоти), покраснения, зуда; у 8-и одновременно отмечались высыпания на коже лица (эритематозно-сквамозные очаги на щеках и лбу, покрытые желтоватыми сальными чешуйками), у двоих из них подобные очаги поражения кожи были также на груди. РП назначался в суточной дозе 100000-200000 МЕ в зависимости от веса больных один раз в день на ночь. После 2-х недель лечения улучшение наблюдалось у всех больных, к концу месяца достигался полный эффект. Различий в зависимости от пола больных не отмечалось. Результаты лечения представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

Результаты лечения себореи ретинола пальмитатом (цифрами обозначено количество больных)

Себорея	Выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Отсутствие улучшения	Ухудшение
Только волосистой части головы	6	4	0	0	0
Волосистой части головы и лица	3	3	2	0	0
Всего:	9 (50 %)	7 (38,9 %)	2 (11,1 %)	0	0

Применение РП помимо высокой эффективности выгодно отличается от других методов лечения тем, что можно не прибегать к наружной терапии. Это обстоятельство особенно важно при поражении волосистой части головы, когда применение мазей или растворов нередко придает волосам неопрятный вид и/или неприятный запах. При изолированных высыпаниях на лице применяются также мази Видестим<sup>®</sup> и Радевит<sup>®</sup> (два раза в день тонким слоем).

**Розацеа.** Заболевание, возникающее у мужчин и женщин после 30 лет, характеризуется поражением кожи лица и верхней части шеи в виде папулезных и пустулезных элементов, телеангиэктазий, повышенной сальности кожи средней части лица, постоянной или медленно проходящей эритемы. Нередко наблюдается образование крупных болезненных узлов. Процесс хронический, периодически обостряющийся, при отсутствии лечения прогрессирующий. РП назначают при тяжелом течении заболевания, резистентности к другим видам терапии, плохой переносимости наружных средств. У 11-и больных (5 мужчин и 6 женщин), лечившихся РП в дозе 200000-300000 МЕ/сутки, достигалось улучшение через 2 месяца терапии. Препарат назначали однократно на ночь с жиросодержащими продуктами. В 3-х случаях по-

сле снижения эффекта терапии (через 2–3 месяца) назначали повторные курсы в той же дозе. Одновременно наружно применялись антисептические средства (спиртовые растворы, пасты). Эффект лечения при назначении повторных курсов не снижался. Одновременно с уменьшением количества высыпаний отмечалось снижение сальности кожи. Существенного влияния на эритему и телеангиэктазии препарат не оказывал.

### **Предраковые заболевания**

**Солнечный (актинический) кератоз.** Заболевание характеризуется возникновением на облучаемых солнцем открытых участках кожи (лицо, волосистая часть головы, тыл кистей) атрофии, на фоне которой имеются множественные очаги гиперкератоза, покрытые сероватыми или коричневатыми корочками. Очаги поражения удаляют жидким азотом или методом электрокоагуляции, затем назначают РП в суточной дозе – 100000-150000 МЕ, курс лечения – 1–1,5 месяца, в год назначают 2 курса – в весенний период и осенью. Цель назначения препарата - уменьшение вероятности появления новых высыпаний, профилактика злокачественного перерождения уже имеющихся.

**Лучевые поражения кожи.** РП применяют для лечения и профилактики ранних лучевых поражений кожи в онкологии. Лечение ранних лучевых поражений, проявляющихся эритемой, буллезными высыпаниями, изъязвлением кожи, возникающими через 2 - 3 месяца после воздействия облучения, проводится дозами 100000-200000 МЕ/сутки, курс лечения 1–1,5 месяца. Лечение можно назначать одновременно с цитостатическими препаратами, так как РП обладает свойством снижать частоту возникновения побочных эффектов этой терапии. В дальнейшем применяются местные ретинолсодержащие препараты, такие как мази Радевит® и Видестим®, с целью заживления и профилактики развития поздних лучевых поражений. В случаях, когда больной готовится к лучевой терапии, мы рекомендуем проводить профилактику лучевых поражений. С этой целью РП в суточной дозе 100000-150000 МЕ назначают за 2 недели до облучения и в течение всего периода лечения; через 2 месяца курс повторяют.

**Пигментная ксеродерма.** Заболевание представляет собой редкое, наследуемое в подавляющем большинстве случаев аутосомно-рецессивно, поражение кожи, начинающееся с раннего детства с явлений светобоязни, слезотечения и конъюнктивита. В дальнейшем появляются пигментные пятна типа веснушек или лентиго на открытых участках тела, сухость кожи, телеангиэктазии, очаговый гиперкератоз, атрофия, дисхромия. Уже в детском возрасте могут возникнуть опухоли типа базалиом, кератоакантом и плоскоклеточный рак кожи. Опухоли довольно агрессивны, резистентны к лечению, приводят к гибели больных во втором-третьем десятилетиях жизни. Помимо ограничения инсоляции, использования защитных средств, антиоксидантов и раннего удаления опухолей применяется лечение ретиноидами, в частности РП. Суточная доза – 100000–150000 МЕ, курс лечения – 1–1,5 месяца, в год назначают 2–3 курса.



## Эрозивные и язвенные процессы

**Буллезный эпидермолиз.** С целью стимуляции эпителизации РП применяется у больных дистрофическими формами буллезного эпидермолиза – как доминантными, так и рецессивными. Дистрофический буллезный эпидермолиз – гетерогенная группа заболеваний кожи, характеризующаяся наследственно обусловленной неполноценностью дермо-эпидермального соединения. Клинически она выражается отслойкой эпидермиса и эпителия слизистых оболочек при незначительной механической травме с образованием пузырей или эрозий и заживлением с формированием рубцовой атрофии кожи. Заболевание начинается с рождения. У детей до 8 – 10 лет заживление даже крупных эрозий и язв происходит довольно быстро, с возрастом эта способность ослабляется, и сроки эпителизации затягиваются на недели и месяцы. В таких случаях показано назначение РП в дозе 10000 МЕ на 1 кг веса в сутки, но не более 300000 МЕ. Вся доза дается однократно на ночь в течение 1–1,5 месяцев (в зависимости от тяжести процесса) дважды в год – в зимний и летний периоды. Препарат назначали 62-м больным. Положительный эффект достигнут у 59-и. Эрозии и язвы эпителизовались на 2 - 7 дней быстрее, чем до лечения. У 3-х больных удалось добиться заживления язв, существовавших в течение нескольких месяцев. Наиболее благоприятно влияние препарата на эрозии, возникшие уже после начала лечения. Отмечено отсутствие их инфицирования, уменьшение воспаления, ускорение заживления. У трех больных с первого дня приема препарата появился зуд и эритематозные пятна на лице, шее, груди, что расценивалось нами как непереносимость. У одного больного на 20-ый день лечения на голенях возникли эритематозные папулы с эрозированной поверхностью, препарат отменен. Несмотря на отмеченные побочные явления, общее заживляющее действие на кожу у этого больного было отчетливым. РП назначали также 18-и больным (14-и детям и 4-м взрослым), страдавшим рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, имевшим контрактуры и синдактилии кистей и стоп, подлежащие хирургическому лечению. Препарат применяли в послеоперационном периоде. Контрольными служили сроки заживления операционной раны у 5-и больных, оперированных повторно (когда устранение контрактур производили сначала на одной, затем на другой руке). Заживление операционной раны происходило на 3 - 5 дней быстрее и не сопровождалось ни в одном случае осложнением гнойной инфекцией. Одновременно интенсивнее происходило заживление высыпаний на коже и слизистых оболочках. Субъективно у 3-х больных отмечали улучшение самочувствия и аппетита. Мы предполагаем, однако, что результат мог бы быть лучше при назначении препарата еще до операции с тем, чтобы ко времени ее проведения концентрация РП была оптимальной. Кроме того, этот опыт может быть использован в хирургии более широко.

**Язвы кожи различного происхождения, ожоги, неинфицированные раны.** При обширных поражениях назначают РП внутрь в суточной дозе 100000-200000 МЕ до полного заживления. При локализованных поражениях

используют мази Видестим® и Радевит®, наносимые вокруг эрозий, язв или ран. Непосредственно на дефекты кожи можно одновременно применять наружные средства других групп – антибиотики, антисептики, ферментативные препараты, пористые коллагеновые покрытия, анилиновые краски и т.д.

**Семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли.** Клинические проявления характеризовались пузырьками, эрозиями, располагавшимися на фоне застойной эритемы и инфильтрации кожи, трещинами, корочками, мацерацией в подмышечных впадинах, паховых складках, на шее, под молочными железами, в анальной области. Лечение в суточной дозе 300000–600000 МЕ получало 3-е больных. Клинический эффект в виде уменьшения эритемы, заживления эрозий и трещин, прекращения зуда начал проявляться на 7-ой день лечения. Большинство очагов регрессировало к концу первого месяца. Лечение продолжалось 2 месяца, однако, высыпания полностью не исчезли. Наиболее резистентными к терапии оказались высыпания в подмышечных впадинах. При отмене препарата эффект сохранялся 2–3 месяца.

### Аллергодерматозы

**Экзема и нейродермит.** Лечение витамином А проводится в подострой и хронической стадии при преобладании в клинической картине сухости, шелушения, образования трещин, лихенификации. При экземе лечение РП проводилось у 17-и больных (10-и женщин и 7-и мужчин). Из них у 9-и была экзема кистей, остальные страдали экземой стоп. Препарат в суточной дозе 100000–150000 МЕ назначали однократно на ночь. Одновременно наружно применялись мазь с мочевиной 5% или мазь Стизамет®, содержащая 3% метилурацила. Улучшение отмечалось через 2 недели у 15-и больных, курс лечения – 1 месяц. У 2-х пациентов через неделю применения препарата наступило обострение, в связи с чем он был отменен.

**Роговая экзема.** Это единственная разновидность экземы, при которой назначают внутрь большие дозы РП – по 300000–500000 МЕ (из этой дозы 300000 МЕ больной принимает на ночь вместе с жиросодержащими продуктами, остальную дозу – рано утром после завтрака), курс лечения – 1–2 месяца без снижения дозы. По этой методике проводилось лечение 7-и больным в возрасте 30–65 лет. Улучшение наблюдалось спустя 1 месяц лечения, в 2-х случаях через 1,5 и 2 месяца было полное разрешение высыпаний. В одном случае препарат пришлось отменить из-за неблагоприятных биохимических показателей. Рецидивы наступали в сроки 2-4 месяца. Повторные курсы терапии назначали всем больным, эффективность препарата при повторном назначении не уменьшалась. В качестве противорецидивного лечения применяли мази Радевит®, Видестим® и Редецил®.

**Побочные эффекты.** При назначении высоких доз витамина А внутрь длительное время могут наблюдаться признаки гипервитаминоза А. Они складываются из проявлений на коже и слизистых оболочках и общих нарушений. К первым относятся гиперемия лица, зуд с последующим шелушением (реакция обострения при лечении угрей), повышенная чувствительность кожи лица, реже – других участков с тонкой кожей, ангулярный хейлит (заеды) и трещинки

на губах, высыпания в виде пятен с небольшим шелушением, мелких трещинок на фоне гиперемии, сухость кожи, шелушение ладоней и подошв, сухость слизистых оболочек с развитием ринита, конъюнктивита, уретрита. Общие нарушения проявляются в виде сонливости, вялости, головной боли, тошноты, рвоты, расстройства походки, болезненности в костях нижних конечностей; у детей – в виде кратковременного повышения температуры, сонливости, повышенной потливости, рвоты. Возможно обострение заболеваний печени. Гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение активности трансаминаз, анемия, лимфоцитоз, нейтрофилез – возможные отклонения в анализах крови при длительном назначении высоких доз препарата. В отдельных случаях в первые дни применения могут возникнуть зудящие пятнисто-папулезные высыпания, что следует расценить как непереносимость препарата и отменить его. При дифференцировании кожных высыпаний, возникших вследствие непереносимости РП или гипервитаминоза А, в первую очередь следует обратить внимание на сроки их появления, а затем на их характер и наличие других симптомов гипервитаминоза. Реакция обострения при лечении угрей наступает через 7–10 дней приема витамина А внутрь, не требует дополнительного лечения и в дальнейшем уменьшается. Этот эффект связан с миело- и иммуностимулирующим действием препарата.

В связи с возможностью эмбриотоксического действия витамина А, прежде чем назначать его женщинам детородного возраста, следует выяснить, планируется ли беременность и когда. Витамин А полностью выводится из организма в течение месяца. Мы полагаем, что, принимая во внимание различные возможности задержки выведения, безопасным можно считать наступление беременности через 3 месяца после завершения курса терапии. Прежде чем назначить РП, нужно убедиться в надежности контрацепции. В настоящее время достаточно надежной считается только гормональная контрацепция. Начало терапии лучше совместить со временем окончания очередной менструации или провести тест на беременность при нерегулярности менструального цикла. Во время беременности РП не назначают в дозах, превышающих потребность в витаминах. Не следует применять высокие дозы при заболеваниях кожи у кормящих матерей. До лечения необходимо провести биохимический и клинический анализы крови и убедиться в отсутствии отклонений, которые могли бы усугубиться в процессе лечения. Не следует назначать РП лицам, часто употребляющим алкоголь. Больных предупреждают до начала лечения о необходимости воздерживаться от употребления алкоголя. Носящим контактные линзы пациентам рекомендуют на время лечения перейти на ношение очков. Губы советуют регулярно смазывать гигиенической губной помадой или гелем, не содержащими витамин А. Косметическая губная помада должна быть жирной.

Наступившая во время лечения беременность должна быть прервана по медицинским показаниям. Явления гипервитаминоза А проходят самостоятельно при снижении дозы или временной отмене препарата. Избыточная чувствительность кожи, зуд и сухость устраняются смягчающими кремами. При наличии тенденции к росту биохимических показателей, характеризующих состоя-

ние функции печени, назначают гепатопротекторы. При кожных симптомах непереносимости препарата применяются кортикостероидные мази.

**Предостережение.** У лиц с почечной недостаточностью и нарушением функции печени можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Им следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении.

Взаимодействие с другими лекарствами. Существуют лекарственные препараты, вызывающие недостаток витамина А – холестирамин, вазелиновое масло, колхицин. Другие лекарства, наоборот, усиливают всасывание витамина А, что может привести к гипервитаминозу, к ним относятся эстрогены и гормональные контрацептивы. Кортикостероидные гормоны, назначаемые как внутрь, так и наружно, ослабляют действие витамина А, что особенно следует учитывать при лечении аллергодерматозов. Витамин А не назначают одновременно с антибиотиками тетрациклиновой группы. Существенно усиливает выведение витамина А из организма и ведет к гиповитаминозу алкоголь, о чем до начала лечения предупреждают больных.

**Условия хранения.** Витамин А неустоек и быстро разрушается при доступе света и кислорода воздуха. Образующиеся продукты распада токсичны. В ФНПП «Ретиноиды» в процессе производства масляного раствора РП применяется технология, предохраняющая ретинол от разрушения во флаконах в процессе хранения. Воздух во флаконах над масляным раствором замещается инертным газом. Разрушение начинается только после открывания флакона. При длительном хранении вскрытой упаковки масляного раствора содержание витамина А в 1 мл меняется и возникают трудности с дозировкой, поэтому вскрытый флакон необходимо хранить в холодильнике плотно закрытым не более 2 недель. Хотелось бы обратить внимание врачей на изготовление мазей с витамином А по рецепту. В столь любимых дерматологами мазях, бережно хранимых пациентами иногда годами, ретинол разрушается, и остаются только продукты его распада, порой вызывающие аллергические реакции.

\*\*\*

## **РЕТИНОВАЯ МАЗЬ И ДАЛАЦИН Т В ЛЕЧЕНИИ ЮНОШЕСКИХ УГРЕЙ**

*Н.П. Ермошина, Е.А. Ермошина*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,  
кафедра дерматовенерологии с курсом инфектологии ФПДО

Угревая болезнь (акне) – хроническое воспалительное заболевание сальных желез, главным образом, лица, спины и груди, вызываемое грамположительными микроорганизмами *Propionibacterium acnes*. Среди различных клинических разновидностей акне наиболее часто встречаются юношеские угри, которые являются самым распространенным поражением кожи пубертатного периода. По данным ряда авторов, юношеские угри наблюдаются в той или иной степени у 80–90% подростков. Заболевание обычно начинается в 12–14 лет, с тенденцией к более раннему началу у девушек. Пик акне приходится на возраст 16–17 лет у девушек и 17–19 лет у юношей, у которых оно чаще принимает тяжелые фор-

мы. В большинстве случаев высыпания самопроизвольно разрешаются к 22–25 годам.

Возникая в так называемом, "переходном возрасте", когда резко обострено критическое отношение к собственной внешности, угри вызывают у подростков подчас серьезные психологические проблемы: состояние депрессии, дисморфофобию (представление о мнимом внешнем уродстве), ощущение неполноценности, стеснительность, чувство безнадежности из-за непрерывного появления новых высыпаний на открытых участках кожи.

В патогенезе угревой болезни можно выделить 4 основных механизма:

- себорею,
- фолликулярный гиперкератоз,
- деятельность *Propionibacterium acnes*,
- воспаление.

Себорея – это патологическое состояние кожи, при котором сальными железами выделяется увеличенное по сравнению с нормой количество кожного сала измененного химического состава. Развитию себореи способствуют:

- физиологический гормональный дисбаланс в период полового созревания, проявляющийся резким повышением уровня андрогенов, стимулирующих функцию сальных желез;

- дисбаланс вегетативной нервной системы, приводящий к повышению тонуса вагусной иннервации сальных желез и гиперпродукции кожного сала;

- наследственные факторы: генетически детерминированными являются количество и особенности строения сальных желез (сильно разветвленные сальные железы при минимально выраженном волосяном фолликуле), которые предрасполагают к возникновению угревой болезни.

Увеличение продукции кожного сала с нарушением его качественного состава (уменьшением концентрации линоленовой кислоты) является пусковым механизмом фолликулярного гиперкератоза – усиления процессов ороговения в устьях волосяных фолликулов, куда открываются выводные протоки сальных желез. Избыток роговых чешуек закупоривает устья сально-волосяных фолликулов и приводит к скоплению кожного сала внутри них. В результате возникают первые клинические признаки заболевания в виде закрытых (белых) и открытых (черно-точечных) комедонов. Явления себореи и фолликулярного гиперкератоза создают предпосылки для размножения внутри сально-волосяных фолликулов *Propionibacterium acnes*, которым придается наибольшее значение в развитии угревой болезни. Деятельность *Propionibacterium acnes* играет ключевую роль в воспалительной фазе заболевания. Данные микроорганизмы продуцируют факторы нейтрофильного хемотаксиса, а также выделяют липазы, расщепляющие триглицериды кожного сала до свободных жирных кислот, способствующих развитию воспалительной реакции. Явления воспаления в дерме клинически проявляются образованием папул, пустул, узлов и кист. Более наглядно этиопатогенез юношеских акне можно представить в виде схемы последовательного действия ряда факторов:

## Схема этиопатогенеза юношеских угрей



В зависимости от выраженности клинических проявлений различают 4 степени тяжести угревой болезни:

I степень – нет признаков воспаления; имеются открытые и закрытые комедоны, несколько папул;

II степень – папулезная сыпь, несколько пустул;

III степень – ярко выраженные воспалительные изменения, большие папулы, пустулы, несколько кист;

IV- степень – кистозно-индуративные изменения.

Чаще всего за помощью к врачу обращаются пациенты со II и III степенью тяжести кожного процесса, что соответствует средне-тяжелой форме угревой болезни. К сожалению, до сих пор многие дерматологи “по старинке” назначают таким больным местно сложные спиртовые лосьоны с серой, антибиотиками, салициловой кислотой, резорцином и т.д. Единственным достоинством этих наружных средств является низкая стоимость, а главным недостатком – весьма невысокая эффективность, подчас укрепляющая у пациентов мысль о том, что их болезнь неизлечима. На сегодняшний день имеется богатый арсенал современных высокоэффективных средств разных групп, которые

позволяют вылечить угревую болезнь или, по крайней мере, существенно улучшить состояние кожи больных акне.

Учитывая, что лечение угревой болезни должно быть направлено на подавление основных звеньев патогенеза, мы считаем наиболее целесообразным проводить коррекцию средне-тяжелой формы юношеских угрей путем местного назначения антибиотика далацин Т (клиндамицина фосфата) в комбинации с ретиноевой мазью.

Основной механизм действия антибиотиков при местном применении заключается в подавлении роста *Propionibacterium acnes*, а также в устранении воспаления за счет уменьшения содержания свободных жирных кислот и снижения хемотаксиса лейкоцитов. Ретиноиды в форме наружных препаратов оказывают выраженное комедонолитическое действие, вызывая уменьшение продукции кожного сала и устраняя явления фолликулярного гиперкератоза. Таким образом, комбинированное назначение препаратов из этих двух групп обеспечивает воздействие на все патогенетические факторы развития акне. При этом следует помнить, что ретиноиды обладают фотосенсибилизирующим свойством, поэтому их не применяют совместно с УФО-облучением и рекомендуют пациентам во время лечения избегать инсоляции.

Изучение эффективности комбинированной наружной терапии было проведено у 34 больных со средне-тяжелой формой угревой болезни (у 20 девушек и 14 юношей) в возрасте от 13 до 19 лет. Клиническая картина заболевания у них характеризовалась множественными открытыми и закрытыми комедонами, папуло-пустулезными элементами, единичными узлами, также имелись вторичные пятна, рубцы. У 23 пациентов высыпания располагались только на лице, у 8 – на лице и спине, у 3 – на лице, спине и груди. Длительность заболевания составила от 1 года до 6 лет.

Всем больным проводилась наружное комбинированное лечение далацином Т в виде 1% геля и 0,1% ретиноевой мазью. Далацин наносили 2 раза в день (утром и вечером) тонким слоем на пораженные участки, не затрагивая видимо здоровую кожу. После стихания островоспалительных явлений, что наступало на 2–3 неделе от начала лечения, присоединяли ретиноевую мазь, которую назначали 1 раз в день (вечером), а далацин продолжали применять 1 раз в день (утром) до разрешения папуло-пустулезных элементов. Затем переходили на монотерапию ретиноевой мазью (1 раз в день вечером). Общая продолжительность курса лечения составила от 2 до 3 месяцев.

На фоне проводимой терапии у всех больных удалось достичь положительной динамики кожного процесса. Состояние клинической ремиссии наступило у 14 пациентов, выраженное улучшение (регресс высыпаний более чем на 70%) – у 18, незначительное улучшение (разрешение более чем на 50%) – у 2. Переносимость лечения у большинства больных была хорошей, лишь у 5 из них в первые 1–2 недели после применения ретиноевой мази возникли побочные эффекты в виде покраснения здоровой кожи и ощущения жжения, которые самостоятельно исчезли через несколько дней и не потребовали отмены препарата.

Таким образом, комбинированное наружное применение далацина Т и ретиновой мази в лечении средне-тяжелой формы юношеских угрей, подтвержденное результатами собственных клинических наблюдений, позволяет считать данный метод высокоэффективным и наиболее рациональным, так как сочетание этих препаратов оказывает воздействие на все основные звенья патогенеза акне и позволяет избежать перорального назначения антибиотиков.

\*\*\*

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНОИДОВ В ОНКОЛОГИИ

*В.И. Альбанова*

Научный дерматологический центр «Ретиноиды» (Москва)

В онкологии ретиноиды могут применяться по 7 основным направлениям:

- в качестве химиотерапевтических средств (при промиелоцитарном лейкозе);
- для предотвращения рецидивов первичных опухолей у пациентов с плоско-клеточным раком головы и шеи;
- для сдерживания роста эпителиальных опухолей кожи;
- для снижения частоты побочных эффектов при химиотерапии опухолей;
- для фармакопрофилактики развития эпителиальных опухолей;
- для улучшения заживления послеоперационных кожных ран и формирования тонкого мягкого рубца;
- для профилактики развития радиационных дерматитов и язв.

Основанием для применения препаратов этой группы являются их следующие фармакологические свойства: 1) стимуляция эпителизации в коже и на слизистых оболочках; 2) усиление пролиферации фибробластов кожи с преимущественной выработкой основного вещества дермы (гликозаминогликанов); 3) регуляция гуморального и клеточного иммунитета, стимуляция функций макрофагов; 4) сдерживание роста эпителиальных опухолей путем воздействия на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток.

В онкологии могут использоваться следующие препараты, выпускаемые ЗАО ФНПП «Ретиноиды»:

**Раствор ретинола пальмитата в масле по 100000 МЕ/мл** для перорального применения. Лечебная доза – 100000–200000 МЕ в сутки, препарат применяется один раз в день перед сном, дозируется каплями из глазной пипетки (33 капли – 100000 МЕ) или набирается в одноразовый шприц (1мл – 100000 МЕ).

Мази для наружного применения:



**Мазь Видестим<sup>®</sup>** (содержит 0,5% ретинола пальмитата) – используется преимущественно у детей, лиц пожилого возраста, пациентов с тонкой и чувствительной кожей, а также у склонных к развитию аллергических реакций.

**Мазь Радевит<sup>®</sup>** (содержит 1% ретинола пальмитата, витамины Д и Е) – жирорастворимые витамины, входящие в состав мазей, действуют как синергисты.

**Мазь Редecil<sup>®</sup>** (содержит 0,5% ретинола пальмитата и 3% метилурацила) – два местных иммуномодулятора, обладающих разным механизмом действия, обеспечивают более сильный эффект на местный иммунитет, может применяться при подостром воспалении и у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями.

**Ретиноевая мазь 0,1%** (содержит 13-цис-ретиноевую кислоту), более эффективна в отношении сдерживания поверхностных эпителиальных опухолей, в процессе лечения у большинства пациентов отмечается кожная реакция (эритема, умеренный зуд, шелушение), возникающая примерно через неделю лечения и длящаяся около недели. Реакция не требует дополнительного лечения, проходит сама, при сильной ее выраженности возможна отмена препарата на несколько дней до ее стихания. Сходные слабовыраженные реакции возможны при применении мазей с ретинола пальмитатом.

Все мази, выпускаемые ФНПП «Ретиноиды», изготовлены на эмульсионной основе, хорошо впитываются в кожу, не вызывают сухости. При нанесении мази в избытке, её остатки на коже могут быть удалены через час после нанесения промоканием бумажной салфеткой или ватным тампоном, смоченным безалкогольным тоником. Мази наносят 2 раза в день (рано утром и вечером перед сном) тонким слоем. Длительность применения не ограничивается.

Все препараты этой группы не относятся к быстродействующим, поэтому должны быть назначены больному заранее, за 2 недели до получения планируемого эффекта.

Не рекомендуется одновременное назначение кортикостероидных препаратов как внутрь, так и наружно во избежание ослабления лечебного эффекта как одной, так и другой группы препаратов.

### **Особенности применения препаратов:**

– *Для улучшения заживления послеоперационных кожных ран и формирования тонкого мягкого рубца.* В рамках подготовки больного к оперативному вмешательству могут использоваться как раствор ретинола пальмитата, так и местные средства (мази Видестим<sup>®</sup>, Радевит<sup>®</sup>, Редecil<sup>®</sup>). Мази наносят на область, где будет производиться разрез кожи, 2 раза в день. В послеоперационном периоде мази рекомендуется наносить тонким слоем на кожу вокруг раны, захватывая зону шириной около 5 см. При использовании лейкопластыря следует удалить мазь с кожи в зоне его прикрепления или не наносить ее. Рекомендуемая длительность применения мази – до окончания формирования рубца (3-4 месяца после операции).

– Для профилактики развития радиационных дерматитов и язв. Применяются только наружные средства (Радевит<sup>®</sup>, Редещил<sup>®</sup>). В день облучения мазь следует нанести на кожу не позднее, чем за час до процедуры, непосредственно перед ее проведением остатки мази удаляются. Рекомендуемая длительность применения мази – весь период лучевой терапии и 1 месяц после ее окончания.

– Для снижения частоты побочных эффектов при химиотерапии эпителиальных опухолей. Назначают одновременно с химиотерапевтическими препаратами масляный раствор ретинола пальмитата в дозе 100000 МЕ в сутки. При опухолях мезенхимального происхождения ретиноиды назначать не следует.

– Для сдерживания роста эпителиальных опухолей кожи. Применяют препараты 13-цис-ретиноевой кислоты – ретиноевую мазь 0,1%, и Ретасол<sup>®</sup> (раствор для наружного применения, содержащий 0,025% 13-цис-ретиноевой кислоты). Применение раствора сопровождается более выраженной и наступающей на 2-3 день лечения кожной реакцией. Использование этих препаратов при базалиомах сопровождается их регрессом, отмечаемым примерно через месяц (сокращение площади поражения кожи, уменьшение инфильтрации в основании, очищение поверхности от корочек и чешуек). Вместе с тем, полного разрешения опухолей не отмечается, и после 2-3 месяцев применения препаратов производится их удаление.

– Для фармакопрофилактики развития эпителиальных опухолей. Препараты из группы ретиноидов могут успешно применяться для профилактики развития злокачественных эпителиальных опухолей в группах повышенного риска и при предраковых заболеваниях. Такие заболевания, как порокератоз, актинический кератоз, с-м Горлина-Гольца, фокальная дермальна гипоплазия, с-м Пейтца-Егерса-Турена, верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лутца, врожденная пахионихия Ядассона-Левандовского, буллезный эпидермолиз, лейкоплакия, лейкокератоз и многие другие сопровождаются развитием эпителиальных опухолей кожи и/или слизистых оболочек. Ретинола пальмитат назначается внутрь в дозе 100000–200000 МЕ/сутки в течение 1,5–2 месяцев 2 раза в год. Для тех заболеваний, при которых имеющиеся высыпания непосредственно предшествуют развитию опухолей на тех же участках (лейкоплакии, язвы кожи при буллезном эпидермолизе и т.д.), рекомендуется местное применение мазей с ретинола пальмитатом. Так, при лейкоплакиях применяют аппликации мазей Радевит<sup>®</sup> и Редещил<sup>®</sup> – на полоску марли наносят мазь, прижимают к участку лейкоплакии, оставляют на 10-15 минут. После аппликации на слизистую полости рта рот не полоскают, воздерживаются от еды и питья в течение часа. Процедуры проводят 2 раза в день в течение 1 месяца, после 1-2 месячного перерыва курс можно повторить. При наличии язв кожу вокруг них смазывают одной из мазей с витамином А. При этом одновременно можно проводить наружное лечение другими препаратами, нанося их непосредственно на язвенный дефект.

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ УСТРАНЕНИЕ УГРЕЙ, СЕБОРЕИ И РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НА КОЖЕ

*В.И. Альбанова*

Научный дерматологический центр «Ретиноиды»

Существуют кожные болезни, лечением которых занимаются как дерматологи, так и косметологи. К ним относится то, что может быть у всех, на что можно и не обращать внимания, но от чего очень хочется избавиться, так как это влияет на эстетический вид кожи. Итак, это проблемы, которые портят внешний вид и причиняют не столько физические, сколько моральные страдания. Остановимся здесь только на наиболее частых – угри, себорея и различные образования на коже.

### **Обыкновенные или юношеские угри**

Угри – самое распространенное заболевание кожи у подростков и лиц молодого возраста, то есть наиболее социально активной части населения. Этой неприятной болезнью охвачено около 85% людей в возрасте от 12 до 25 лет в европейских странах, так что чистая кожа в этом возрасте скорее исключение, чем правило. Присутствие воспаленных прыщиков, гнойничков и гнойников, черных точек (комедонов), пятен и рубчиков, сальный, неопрятный вид кожи на самых видных местах вызывает сложности в общении, профессиональном устройстве, снижает самооценку, нередко приводят к формированию значительных психоэмоциональных расстройств, вплоть до стремления к полной изоляции. Некоторые молодые люди перестают выходить из дома, бросают учебу и работу, замыкаются, и в конце концов незначительная и совершенно банальная кожная проблема перерастает в личную трагедию. У больного, обратившегося к дерматологу по поводу угрей, существуют серьезные психологические проблемы. В той или иной степени выражены стеснительность, чувство вины, ощущение своей социальной неприемлемости, злость, состояние депрессии, неверие в возможность излечения. Интенсивные переживания усугубляют течение заболевания. В стрессовых ситуациях больные, особенно женщины, расковыривают кожу, выдавливают угри, что еще больше ухудшает внешний вид кожи в связи с присоединяющимся воспалением. На таких травмированных участках остаются рубцы и пятна, которые долго не проходят.

Угри – длительно текущее заболевание, часто обостряющееся (у девушек, как правило, ежемесячно) и нередко устойчивое к проводимому лечению. В настоящее время мы знаем значительно больше об угрях, чем десять лет назад, и грамотный специалист всегда может помочь больному. В связи с этим бытовавшее в прошлом мнение, что угри сами собой пройдут с возрастом, и в связи с этим не стоит тратить усилия на их лечение, сейчас звучит просто абсурдно. Не всегда удается сразу найти верный индивидуальный

подход, но приложенные усилия и проявленное упорство всегда вознаграждаются хорошим результатом. В арсенале специалистов есть целый ряд эффективных лекарственных препаратов разных групп. Выбор препарата зависит от формы заболевания, преобладания тех или иных симптомов, пола больного, наличия противопоказаний.

Угри чаще подразделяют на: 1) угри с преобладанием комедонов (белых и черных точек при слабо выраженном воспалении), 2) папуло-пустулезные угри (имеются комедоны, воспаленные узелки – то, что обычно называют прыщами, гнойнички, иногда единичные крупные болезненные уплотнения, постепенно превращающиеся в гнойники типа фурункулов) и 3) конглобатные угри (наряду со всем вышеперечисленным имеются длительно существующие болезненные уплотнения, оставляющие после заживления выраженные рубцы). У большинства пациентов со временем формируется привычка выдавливать комедоны и гнойнички, постоянно трогать воспаленную кожу, отчего ко всему описанному добавляются кровянистые корочки, пятна, поверхностные рубчики.

В развитии угрей принимают участие многие факторы, действие которых реализуется в конечном счете в сально-волосяных фолликулах. Поражаются не все фолликулы, а только имеющие особое строение, располагающиеся на лице и в верхней части туловища, с крупными сальными железами, широкими (до 2,5 мм) протоками и тонкими, почти невидимыми волосками. Сальные железы – орган-мишень для половых гормонов, особенно для тестостерона. Под влиянием тестостерона, вырабатываемого половыми железами особенно активно в юношеском возрасте, размеры и количество сальных желез существенно увеличиваются, усиливается выработка кожного сала, изменяется его состав. Помимо этого, в развитии угрей имеют существенное значение нарушение ороговения протоков сальных желез, затруднение оттока кожного сала на поверхность кожи, усиленное размножение микробов в скопившемся сале и последующее воспаление. С помощью современных лекарственных средств можно оказать воздействие практически на все факторы, принимающие участие в развитии болезни.

При начальных проявлениях угрей (обычно в возрасте 8–13 лет), когда в клинической картине преобладают повышенная жирность кожи и комедоны (беловатые узелки и черные точки), а воспалительных элементов не так много, применяют наружно препараты ретиноевой и салициловой кислот. Обе кислоты обладают свойством растворять комедоны, причем салициловая кислота в этом отношении действует намного слабее. При папуло-пустулезных угрях целесообразно применять антибиотики, ретиноиды, бензоила пероксид (перекись бензоила), традиционные наружные средства (салициловый, левомицетиновый, резорциновый спирты). Тяжелые формы угрей, в том числе конглобатные угри, следует лечить ретиноидами, назначаемыми внутрь, и лишь при наличии противопоказаний применяют другие методы лечения (антибиотики, иммуномодуляторы). Как и при папуло-пустулезных угрях, предпочтительнее применять комбинацию различных препаратов.

### **Задачи, решаемые в процессе лечения, и способы их решения**

– уменьшение продукции кожного сала (ретиноиды, особенно ретиноевая кислота, гормональные препараты – эстрогены, прогестины или антиандрогены, спиронолактоны);

– уменьшение воспаления – антибиотики (тетрациклины, эритромицин, линкомицин, клиндамицин) и местные противовоспалительные и улучшающие микроциркуляцию средства, включающие окись цинка, серу, деготь, ихтиол, резорцин;

– предотвращение появления и устранение комедонов (ретиноиды, особенно ретиноевая кислота, салициловый спирт);

– предотвращение появления рубцов (раннее начало лечения, ретиноиды, куриозин, контрактубекс, исключение травмирования высыпаний).

### **Особенности лечения угрей препаратами разных групп**

#### *Ретиноиды*

В настоящее время ретиноиды являются самой эффективной группой препаратов для лечения угрей. Их применение решает сразу несколько задач – уменьшение продукции кожного сала и воспаления, предотвращение появления и устранение комедонов и рубцов. Для наружного лечения угрей применяются два изомера ретиноевой кислоты (третиноин и изотретиноин). Для внутреннего лечения конглобатных угрей и устойчивых к другим наружным средствам распространенных папуло-пустулезных угрей применяются Роаккутан и Ретинола пальмитат.

Роаккутан (изотретиноин) (“Хоффманн-Ля Рош”, Швейцария) выпускают в капсулах для перорального применения по 10 и 20 мг (30 штук в упаковке). Назначают из расчета 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки, принимают равными частями 2 раза в день после еды в течение 12–16 недель. При необходимости повторных курсов перерыв должен составлять не менее 8 недель. Роаккутан – высокоэффективный препарат, однако, его применение ограничивается высокой стоимостью и множеством побочных эффектов. Лечение всегда проводится под наблюдением специалиста.

Ретинола пальмитат (витамин А) – отечественный препарат, его выпускают в капсулах для перорального применения по 33000 и 100000 МЕ, а также в масляном растворе по 100000 МЕ/мл. Эффективные дозы при угрях не менее 300000 МЕ в сутки. Курс лечения – 12–16 недель. Промежутки между курсами – 4–8 недель. Ретинола пальмитат по эффективности уступает Роаккутану, однако, переносимость его лучше, а стоимость значительно ниже.

Для наружного лечения угрей применяют препараты, содержащие полностью транс-ретиноевую кислоту (третиноин) и 13-цис-ретиноевую кислоту (изотретиноин). Полностью транс-ретиноевая кислота содержится в следующих зарубежных препаратах: Ретин-А – 0,05% крем в тубах по 30 г (“Силаг”, Швейцария), Локацид – 0,05% крем в тубах по 30 г и 0,1% раствор во флаконах по 15 мл (“Пьер Фабр”, Франция). Наружные препараты с 13-цис-ретиноевой кислотой, обладающей более высокой биодоступностью,

выпускаются только в России – Ретиноевая мазь 0,1% и 0,05% и Ретасол® (ФНПП «Ретиноиды»). Мази и раствор рекомендуется наносить на предварительно очищенную кожу 1–2 раза в день. По достижении эффекта рекомендуется снизить концентрацию или уменьшить кратность нанесения препарата. Длительность лечения – 12–16 недель.

Препараты из группы ретиноидов обладают рядом побочных эффектов. Самые серьезные из них – тератогенность и эмбриотоксичность. В связи с этим женщинам детородного возраста ретиноиды назначают при надежной контрацепции и отрицательном тесте на беременность. В амбулаторной карте при назначении системного лечения обычно делают отметку об осведомленности женщины о возможных побочных эффектах, а за рубежом дерматологи предлагают женщинам заполнить и подписать специальную форму, чтобы избежать в дальнейшем судебного преследования в случае возникновения побочных эффектов. Наружное лечение препаратами этой группы при наступлении беременности прекращают. Отрицательного влияния на репродуктивную функцию мужчин ретиноиды не оказывают.

На первой–второй неделе лечения у большинства пациентов возникает реакция обострения, выражающаяся в покраснении, умеренном зуде, шелушении кожи. О реакции следует предупредить больного, а если ему предстоят в это время важные в жизни события, то начало лечения лучше отложить. Обычно указанные явления проходят самостоятельно в течение нескольких дней, после чего наступает стойкое улучшение. Сухость губ, трещинки в углах рта, шелушение кожи часты в процессе лечения, они устраняются применением нейтрального увлажняющего крема для лица и тела, гигиенической губной помады или геля для губ, ограничением использования моющих средств при умывании и мытье. При системном назначении ретиноидов иногда наблюдаются сухость слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, конъюнктивит, уретрит, повышение уровня трансаминаз и липидов в крови, повышенная чувствительность кожи к солнечным лучам. Учитывая это, до начала лечения и ежемесячно в процессе лечения производят биохимический анализ крови, рекомендуют пользоваться защитными кремами от солнца, избегать прямых солнечных лучей.

Противопоказания: беременность и период кормления грудью, отклонения в биохимическом анализе крови (гиперлипидемия, повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы), почечная и печеночная недостаточность, гипервитаминоз А, непереносимость препарата. Нельзя назначать одновременно ретиноиды внутрь и наружно, ультрафиолетовое облучение, препараты с кератолитическим и отшелушивающим действием, отшелушивающие косметические процедуры и средства (скрабы, пилинг). Действие ретиноидов ослабляется при одновременном использовании глюкокортикостероидных препаратов и приеме алкоголя.

*Антибиотики.* Из широкого круга антибиотиков для лечения угрей применяются только тетрациклины, эритромицин, линкомицин, джозамицин и клиндамицин. Назначение антибиотиков внутрь показано при поражении

большой площади кожи, преобладании гнойничков. Во время беременности из этих препаратов можно применять только эритромицин.

Антибиотики тетрациклиновой группы имеют преимущество перед другими группами, так как они липофильны и легко доходят до главного объекта их действия – сальных желез. Их можно назначать на длительное время – 2–3 месяца в маленькой дозе. В этом случае они блокируют выработку бактериальных липаз – главного звена развития воспаления. Существенное достоинство этого метода – возможность длительного лечения без нарушения состава кишечной флоры. Суточная доза тетрациклина – 1000 мг (10 таблеток по 0,1 г или 4 табл. по 0,25 г), доксициклина гидрохлорида – 50 мг (1 капсула по 0,05 г один раз в день), юнидокс солютаб – 50 мг (1/2 таблетки по 0,1 г), метациклина – 600 мг (2 раза в день по 0,3 г). Антибиотики тетрациклиновой группы в указанных дозах всегда хорошо переносятся, и побочных эффектов, характерных для длительного приема в бактериостатической дозе, не развивается. Тетрациклины противопоказаны при сопутствующих грибковых заболеваниях, беременности (последний триместр), нарушениях функции печени, лейкопении, детям в возрасте до 8 лет, заболеваниях почек. Во время лечения не рекомендуют инсоляцию, не назначают ультрафиолетовое облучение, ретиноиды для внутреннего применения, гормональные противозачаточные средства, психотропные, противосудорожные и противодиабетические препараты. Всасывание тетрациклина ослабляется в присутствии пищи, особенно молока и кисломолочных продуктов, а также микроэлементов – алюминия, кальция, магния, железа. Их употребления следует избегать во время лечения. Таблетки принимают отдельно от приема пищи.

Доксициклин, Метациклин и Юнидокс солютаб лучше абсорбируются, их можно принимать во время еды или после неё, запивая большим количеством воды. К сожалению, к препаратам этой группы быстро развивается устойчивость микроорганизмов, и при повторном назначении они редко оказываются эффективны.

Эритромицин относится к группе макролидов, суточная доза – 500–1000 мг распределяется на 3–4 приема за 1–1,5 часа до еды. Препарат выпускают в таблетках или капсулах по 0,1, 0,25 и 0,5 г. Возможные побочные явления включают тошноту, рвоту, понос, нарушения функции печени. Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости, заболеваниях печени с нарушением ее функции. Следует иметь в виду, что эритромицин инактивируется молочными продуктами и кислыми напитками, а также повышает уровень в крови и усиливает токсический эффект карбамазепина (тегретол, финлепсина) и теофиллина.

Клиндамицин (группа линкомицина) назначают в суточной дозе 0,6 г, разделяемой на 2 приема, выпускается в капсулах по 0,15 г и под названием Далацин Ц – по 0,15 и 0,3 г. Курс лечения – 7–10 дней. Возможные побочные явления включают диспепсию (тошноту, рвоту, понос), нарушения функции печени. Препарат несовместим с эритромицином и витаминами группы В.

Линкомицин назначают в суточной дозе 1500–2000 мг (по 2 табл. 3–4 раза в день), выпускается в капсулах по 0,25 г. Длительность лечения и побочные действия аналогичны клиндамицину.

Джозамицин или вильпрафен в суточной дозе 1000 мг (по 1 табл. 2 раза в день между приемами пищи) применяют в течение 2–4 недель, затем по 1 табл. в течение 8 недель. Возможные побочные явления включают диспепсию (тошноту, рвоту, понос), нарушения функции печени. Препарат несовместим с линкомицином, ослабляет действие гормональных контрацептивов.

При непереносимости антибиотиков прибегают к сульфаниламидным препаратам, обычно ко-тримоксазолу (бисептол, септрин, grosептол, котриффарм 480). Препарат назначают по 480–960 мг (1–2 таблетки) 2 раза в сутки во время или после еды с интервалом в 12 часов. Во время лечения рекомендуют обильное питье, следят за состоянием крови и мочи, избегают солнечного и ультрафиолетового облучения, не назначают аскорбиновой кислоты.

Логично предположить, что местное применение вышеуказанных антибиотиков может оказаться значительно эффективнее и безопаснее внутреннего. Однако исследования показывают, что наружное применение эритромицина, клиндамицина и тетрациклина эффективно только при незначительно выраженной угревой сыпи, особенно в комбинации с цинком, ретиноидами или бензоила пероксидом. Наружное применение 1% эритромициновой мази (Ung. Erythromycini 1%) оказывает положительный эффект только в комбинации с другими наружными и внутренними средствами, более эффективен гель с клиндамицином Далацин Т («Фармация», США). Удобен в применении Эридерм (Eryderm, фирма «Эбботт Лабор», США) – 2% раствор эритромицина. Левомецетиновый, борный, резорциновый спирты также применяют для подсушивания и прижигания отдельных высыпаний. Эффективны комбинированные препараты – Зинерит («Яманучи», Нидерланды) – раствор эритромицина и цинка ацетата и Бензамин, гель для наружного применения, в тубах по 20 г, («Рон-Пуленк Рорер», США), содержащий 3% эритромицина и 5% бензоила пероксида. Все вышеуказанные препараты назначают 2 раза в день.

Как и назначенным внутрь антибиотикам, наружным препаратам свойственно вызывать развитие резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов, поэтому их повторное назначение нередко оказывается неэффективным. Резистентность штаммов *Propionibacterium acnes* (основного микроорганизма, размножающегося в сальных железах больных) к обычно применяемым антибиотикам обнаружена у 60% больных. Усиление резистентности зависит от длительности терапии, чаще развивается резистентность к эритромицину.

*Другие антисептики и дезинфицирующие средства.* Одним из удачных современных подходов к лечению является использование бензоила пероксида – липофильного соединения из-за присутствия остатка бензойной кислоты в его составе. Нанесенный на кожу бензоила пероксид под действием



воздуха распадается на перекись и неактивную бензойную кислоту, которая остается на поверхности кожи. Активные соединения кислорода повреждают стенки бактерий, разрушая их, уменьшается содержание жирных кислот, что препятствует воспалению. Вместе с тем, те же соединения оказывают повреждающее действие и на роговые чешуйки, что клинически выражается шелушением кожи, сопровождающим лечебный эффект. Препараты перекиси бензоила не оказывают влияния на комедоны, поэтому при их преобладании не применяются. Разные фирмы этот препарат предлагают под названиями Бензакне («Польфа», Польша), Десквам («Бристоль-Майерс», США), Окси 5 и Окси 10 («СмитКляйнБичем», Великобритания), Базирон («Галдерма», Франция). Бензоила пероксид выпускают в виде 2%, 5%, и 10% геля, 5% и 10% лосьона. Лечение начинают с нанесения на лицо препарата более низкой концентрации, затем ее повышают. На спину и грудь сразу применяют более высокую концентрацию. Бензоила пероксид наносят на предварительно очищенную кожу один раз в день. Побочные эффекты включают реакцию обострения в первые дни применения, сухость и шелушение кожи, обесцвечивание волос и белья при попадании на них препарата. Непереносимость встречается нередко, поэтому до начала лечения рекомендуется провести кожный тест - препарат наносят на небольшой участок кожи сгибательной поверхности предплечья на 48 часов. При отсутствии зуда и покраснения можно наносить препарат на лицо.

Хороший эффект, особенно при наличии комедонов, оказывает сочетание местного применения утром бензоила пероксида, а вечером – Ретиноевой мази.

Азелаиновая кислота подавляет рост микроорганизмов и снижает содержание свободных жирных кислот на поверхности кожи. Крем или гель Скинорен («Schering», Германия), содержащие 20% и 15% азелаиновой кислоты соответственно, наносят на кожу лица (как на пораженные, так и на свободные от высыпаний участки) 2 раза в день. При применении возможно местное раздражение кожи. Скинорен используется в комплексной терапии угрей, применение его в качестве самостоятельного средства обычно успеха не приносит.

Цинка гиалуронат входит в состав геля Куриозин («Гедеон Рихтер», Венгрия), оказывает заживляющее и противомикробное действие. Его можно применять при небольшом количестве высыпаний, так как эффективность препарата невелика. Гель наносят на очищенную кожу дважды в день, возможны ощущение жжения и покраснение кожи в местах нанесения.

Повидон-йод (Бетадин) применяется для смазывания гнойничков в концентрированном (10%) или разведенном 1:1 с водой растворе 1–2 раза в сутки. Нежелательно применять у светлокожих и рыжеволосых пациентов в связи с повышенной чувствительностью к йоду. Разведенный раствор не подлежит хранению.

При незначительном количестве комедонов в начальной стадии заболевания эффективен салициловый спирт 2–3%. Его применяют 2 раза в день,

стараясь наносить не на всю пораженную область во избежание ее пересушивания, а только на отдельные участки.

Сера – противовоспалительное средство, она включается в виде одной из составляющих в большинство наружных средств (мазей и болтушек), традиционно применяемых в терапии угрей. Однако в последние годы обнаружено ее комедогенное действие, т.е. она способна вызывать образование комедонов.

*Гормонотерапия.* Терапия половыми гормонами возможна только у женщин. Для лечения могут быть использованы эстрогены (этинилэстрадиол) и антиандрогены (ципротерон-ацетат, спиронолактон). Эстрогены снижают секрецию сальных желез, правда, не так значительно, как ретиноиды. Их можно применять одновременно с местным назначением ретиноевой кислоты, антибиотиков или бензоила пероксидом, что повышает лечебный эффект. Для достижения хорошего результата эстрогены нужно давать длительно - не менее 5 циклов. Первые признаки улучшения заметны только к концу второго-третьего цикла. У эстрогенов множество побочных эффектов - тошнота, задержка жидкости в организме, отеки ног, увеличение веса, болезненность молочных желез, пигментация кожи, увеличение риска тромбоза сосудов. К факторам риска развития побочных эффектов относятся курение, употребление алкоголя, ожирение, сосудистые заболевания. Ципротеронацетат для лечения угрей используют только в комбинации с эстрогенами. Из комбинированных препаратов применяется Диане-35 и Жанин (“Шеринг”, Германия). Препарат назначают по 1 драже в день, начиная с первого дня цикла, в течение 21 дня с перерывом на 7 дней. Антиандрогенный препарат Ципротерон или Андрокур (“Шеринг”, Германия) назначают по 1 таблетке (10 мг) в день, начиная с первого дня цикла в течение 15 дней, новый курс начинают через 4 недели после начала первого. Глюкокортикостероидные препараты назначают внутрь или парентерально только при абсцедирующих и молниеносных угрях, встречающихся крайне редко. Наружное использование кортикостероидных мазей не показано.

*Препараты других групп.* Цинктерал («Польфа», Польша) содержит цинка сульфат, дефицит которого нередко обнаруживается у больных угрями. Таблетки по 0,124 г назначают 1–2 раза в сутки во время или сразу после еды в течение 1-2 месяцев. В первую неделю приема может быть тошнота. Препарат усиливает действие ретиноидов, но ослабляет – тетрациклинов. Гомеопатические средства лечения включают инъекции Кутис композитум или Траумель («Хеель», Германия). По-прежнему широко используется фитотерапия в качестве вспомогательных средств – аппликации кашицы из бадяги для рассасывания отдельных крупных узлов, примочки с зеленым чаем, корневищем аира, побегами малины. Внутрь назначают настои растений с эстрогенным действием (шишки хмеля, листья шалфея).

*Уход за кожей.* Многие больные, ощущая повышенное салоотделение, характерное для угрей, стараются как можно чаще мыть лицо с применением мыла и губки. Кожа при этом пересыхает, но салоотделение не становится

существенно ниже, так как вымывание жиров происходит лишь с поверхности кожи, не затрагивая самих сальных желез, расположенных в ее глубине. В связи с этим не рекомендуется частое мытье кожи (не более 1 раза в день), применение губки и мочалки во избежание раздражения и травмирования. Сейчас многие пользуются противомикробным мылом. Но оно изменяет состояние микробной флоры только на поверхности кожи и на течение болезни существенного влияния не оказывает. В то же время содержащиеся в мыле противомикробные добавки могут вызвать раздражение или аллергические реакции. Для очистки кожи лучше применять мягкое нейтральное мыло для чувствительной кожи или специальные косметические средства, предназначенные для этой цели (очищение с помощью молочка, затем тоника), а для устранения блеска лица, связанного с выходом на поверхность кожного сала, – косметические салфетки или специальные матирующие средства. Широко распространенное мнение, что при угрях не следует применять декоративную косметику, также теперь пересмотрено. Современная высококачественная косметика, не раздражающая кожу, хорошо маскирующая имеющиеся дефекты, существенно не нарушающая потоотделения, не наносимая на кожу толстым слоем, может быть использована в течение дня. Дома её следует снять. Применение некоторых лекарственных средств требует использования солнцезащитных средств. Лучше предпочесть гели и молочко, и также обязательно поскорее снять их с кожи в помещении. Скрабы и пилинги могут быть рекомендованы для выравнивания поверхности кожи и придания ей свежести, но противопоказаны во время лечения ретиноидами, бензоила пероксидом и тетрациклинами.

Применение лечебных масок с подсушивающим действием и моющих средств ограничивается во время лечения ретиноидами и спиртовыми растворами. При наличии на коже гнойничков и выраженном воспалении противопоказаны массаж и косметическая чистка кожи.

*Диета.* Как в прошлом, так и теперь, большинство дерматологов всегда рекомендуют соблюдение довольно строгой диеты. Наши многолетние наблюдения показали, что польза от таких ограничений небольшая, и лишь у единичных пациентов наблюдается явная связь между употреблением в пищу некоторых продуктов (преимущественно, шоколада) и усилением высыпаний. Обычно мы рекомендуем больным придерживаться разумной диеты, без излишеств, включать в рацион побольше кисломолочных продуктов и зелени. Вместе с тем, 2-3 дня голодания во время обострения всегда дают положительный результат. В целом при назначении современных терапевтических средств нет необходимости в соблюдении какой-либо диеты для достижения хорошего результата. Если же больному предстоит принять участие в праздничном застолье, лучше отменить на 2-3 дня пероральный прием препаратов и назначить энтеросорбенты (Полифепан, Энтеросгель и др.).

## Наши рекомендации по лечению угрей

Начальная стадия – появляются немногочисленные мелкие черные точки на носу и лбу (обычно у детей) – Салициловый спирт, Ретиноевая мазь, Скинорен, лечебная косметика.

То же, но при существенной жирности кожи – Ретиноевая мазь, Салициловый спирт.

Многочисленные черные точки и отдельные воспалительные узелки и гнойнички – Ретиноевая мазь, Салициловый спирт, на гнойнички – спирты с антибиотиками, Далацин Т, Повидон-йод.

Преобладание воспаления при небольшом количестве комедонов – Ретиноиды (Ретиноевая мазь, Ретасол<sup>®</sup>), бензоила пероксид (Бензакне, Деск-вам, Окси 5 и Окси 10, Базирон), наружные препараты с антибиотиками (Далацин Т, Зинерит, Эридерм, Бензамицин).

Преобладание гнойничков при распространенном процессе (лицо, спина, грудь) – антибиотики, в отдельных случаях – ретиноиды внутрь (Роаккутан, Ретинола пальмитат), наружно – бензоила пероксид, дезинфицирующие средства.

Отдельные крупные болезненные гнойники на лице – антибиотики, наружно – мази с антибиотиками и бензоила пероксид.

## Себорея и себорейный дерматит

В последние годы то, что раньше объединялось одним термином «себорея» стало разделяться на 2 понятия – себорея головы и себорейный дерматит (поражение гладкой кожи).

*Себорейный дерматит* – хроническое воспалительное заболевание кожи. Им страдают 1-3% взрослых (преимущественно мужчин). Себорейный дерматит наряду с угрями относится к нарушениям салоотделения. Действительно, оба заболевания часто сочетаются у одного и того же человека и поражаются одни и те же участки кожи – так называемые «себорейные зоны» – лицо, грудь (область декольте) и средняя часть спины вдоль позвоночника (межлопаточная область), где располагаются самые крупные сальные железы с широкими протоками, выделяющие большое количество кожного сала. Сальные железы этого типа активно развиваются и увеличиваются в размерах в период полового созревания. Изменяется и состав кожного сала, оно становится более вязким, содержащиеся в нем компоненты способствуют повышенному ороговению, что соответствует видимому на глаз шелушению. Менее крупные железы, но выделяющие также большое количество кожного сала, расположены на волосистой части головы. Их назначение – обеспечить жировую смазку волоса, сделать его неуязвимым к внешним воздействиям. Эти железы также более активно работают в период полового созревания. У подростков и взрослых самая легкая форма себорейного дерматита характеризуется шелушением кожи и ее избыточной жирностью без явлений воспаления – на волосистой части головы это перхоть, а на лице и груди – скопления жирных чешуек в кожных складках – возле крыльев носа, в носогубной

складке, на переносице, реже – на груди и спине. Жирные чешуйки, пропитанные кожным салом, служат хорошей питательной средой для развития липофильных грибков *Malassezia furfur* или *Pityrosporum ovale*. В свою очередь на них реагирует иммунная система развитием аллергического дерматита, заболевание вступает в свою вторую, более неприятную фазу, и перестает ограничиваться легкими проявлениями. Появляются зуд, жжение, сначала легкое, затем более интенсивное покраснение кожи, выраженное шелушение, выпадение волос. Проявления болезни усугубляются самими пациентами – постоянное расчесывание, попытки удалить корочки, снять с волос скопления чешуек, применение «народных» средств, причем самых сильных, неизбежно приводят к усилению покраснения, появлению царапин и ранок, размножению других микробов, развитию осложнения гнойничковым процессом. Обычно в этом состоянии пациенты и обращаются к дерматологу, хотя все поправить можно было бы гораздо раньше.

При любом проявлении заболевания следует обратить внимание на диету. Иногда ее коррекции оказывается достаточно, чтобы предотвратить дальнейшее развитие болезни. Алкоголь, сладкое и мучное следует ограничить, причем независимо от вида продуктов. При зуде и воспалении временно ограничивают также копченые, соленые, маринованные продукты, острые приправы, крепкие бульоны, растворимый кофе, цитрусовые, киви, ананасы и соки из них.

Лечение зависит от стадии развития и клинической картины заболевания. При появлении перхоти без наличия воспаления можно ограничиться только наружным лечением, в более серьезных случаях необходимо также и внутреннее. Наружное лечение включает кератолитические, глюкокортикоидные, антисептические, дезинфицирующие и противогрибковые средства. С противогрибковых препаратов обычно начинают лечение, их можно применять длительно, не рискуя появлением побочных эффектов. Используются различные лекарственные формы - кремы, гели, шампуни. Шампуни с противогрибковыми веществами - Низорал, Кето-плюс, Перхотал, Микозорал, Себозол содержат 1–2 % кетоконазола. В шампуне Ти/Джел от перхоти содержится 0,75 % пироктон оламина и 2 % салициловой кислоты. Кремы и гели наносят 2 раза в день, шампуни – 3 раза в неделю. Различные другие лекарственные вещества, также обладающие противогрибковыми свойствами, включают цинка пиритионат, деготь, серу, резорцин и дисульфид селена. Лекарственные препараты, включающие эти соединения, выпускаются в виде шампуней для лечения перхоти (Фридерм-деготь, Ти/Джел-Ньютар, Фридерм-цинк) и мазей для лечения поражений гладкой кожи (Скин-кап, березовый деготь, дегтярная и серно-дегтярная мази). Применяются также рецептурные формы: молоко Видаля, спиртовые растворы с серой, борной кислотой, дегтем. После лечения волос обязательны смена расчесок и щеток для волос, головных уборов.

При выраженном воспалении применяют противовоспалительные, антисептические и дезинфицирующие средства. При мокнущей и сильной на-

бухании очагов применяются примочки с резорцином 1 %, отварами трав. Корочки обычно смазывают спиртовыми растворами (салициловым, резорциновым, борным спиртами). Быстрым противовоспалительным эффектом обладают кортикостероидные средства – на голову их применяют в виде растворов – Элоком, Дипросалик (“Шеринг-Плау” США), Локоид (“Янссен-Силаг” Бельгия), Белосалик (“Белупо”, Хорватия), на себорейные зоны – в виде мазей и кремов – Элоком, Дипросалик, Белосалик, Гидрокортизоновая мазь. Следует заметить, что на кожу лица, которая значительно тоньше, чем в других участках, можно применять только нефторированные глюкокортикостероиды в виде легко впитывающихся кремов и эмульсий (эмульсию Адвантан, крем Элоком, крем Локоид) или слабые (Преднизолоновая, Гидрокортизоновая) мази. Препараты этой группы не пригодны для длительного применения в связи с опасностью возникновения нежелательных эффектов – истончения кожи, расширения сосудов, появления или усиления угрей. Когда удается снять острое воспаление (обычно за 3-5 дней), и при остаточном шелушении им на смену приходят препараты, содержащие витамин А – мази на эмульсионной основе Видестим<sup>®</sup>, Радевит<sup>®</sup> (ФНПП “Ретиноиды”, Россия). Известно, что витамин А (ретинола пальмитат) снижает салоотделение за счет уменьшения размеров сальных желез и ороговения, а также обладает свойствами местного иммуномодулятора. Видестим<sup>®</sup> содержит 0,5 % ретинола пальмитата на эмульсионной основе, Радевит<sup>®</sup> – 1 % ретинола пальмитата, эргокальциферол и токоферола ацетат (витамины А, Д и Е). Препараты применяют длительно, в том числе с целью профилактики рецидивов. В последние годы в лечении используется также местный иммуномодулятор пимекролимус, поставляемый в Россию под названием Элидел. Кератолитические средства используют при выраженном шелушении и образовании корочек. Применяют серно-салициловую мазь 2–5 % за 1,5–2 часа до мытья волос под косынку, на лицо – за 1 час до умывания, 10 % мазь с мочевиной Карбодерм (Украина). Особенно хороший эффект приносят комбинированные препараты, сочетающие кератолитические свойства салициловой кислоты и противовоспалительные глюкокортикостероидов – Дипросалик, Белосалик. Внутренние средства включают витамин А (ретинола пальмитат) в суточной дозе 100000–200000 МЕ (однократно на ночь в течение 2 месяцев), витамины группы В, в частности пивные дрожжи (“Мерц” Германия и отечественных фирм), пивные дрожжи с добавлением цинка и селена Нагипол, поливитамино-минеральные комплексы, препараты с селеном (Селевит, Триовит), цинком (Цинктерал). Для уменьшения салообразования у женщин применяется гормонотерапия (Диане-35, Жанин) и антиандрогены (Андрокур) – см. выше. Несмотря на успешно проведенную терапию, заболевание часто рецидивирует. Рациональный подход к диете и тщательный подбор средств ухода за кожей и волосами необходимы для возможно длительного поддержания благоприятного результата лечения.

## Медикаментозное лечение различных образований на коже

К таким образованиям относятся родинки, лентиго, папилломы, бородавки и более редко встречающиеся доброкачественные новообразования или пороки развития кожи, липомы, атеромы.

Родинки или пигментные невусы появляются в любом возрасте. Их образование может быть более активным в различные периоды жизни, особенно в юности. Они чаще располагаются на открытых участках кожи. Похоже на них простое или старческое лентиго – мелкие пигментные пятна, появляющиеся особенно интенсивно в возрасте за 40, когда пигмент меланин перестает распределяться в коже равномерно, и под влиянием солнечного света на открытых участках кожи появляются коричневые пятна. Только специалист (дерматолог, дерматоонколог, косметолог) может решить следующие вопросы:

- Родинка ли это?
- Можно ли её удалять?
- Нужно ли её удалять?
- Каким способом лучше удалить?
- Необходимо ли после удаления провести гистологическое исследование?

В любом случае родинки нельзя удалять медикаментозными средствами.

Близки к родинкам по виду бывают папилломы или акрохордоны. Они появляются в любом возрасте, чаще после 40, располагаются в местах повышенного потоотделения (в подмышечных впадинах), на туловище или на шее, обычно выступают над кожей в виде выростов различной окраски – от цвета нормальной кожи до серого или коричневого, иногда отделяясь от ее поверхности тонкой ножкой. Обращение к специалисту имеет целью в таких случаях решить основной вопрос – не родинка ли это? Если нет, то такие образования можно удалять медикаментозно, если они расположены не в складках и не в сильно потеющих местах.

Совсем другое дело – бородавки. Они известны каждому, за диагнозом не надо идти к врачу – он очевиден. Лечение может проводиться лекарственными препаратами. Не следует затягивать с удалением, так как бородавки могут распространяться по поверхности кожи и довольно быстро растут.

Существует несколько лекарственных препаратов для удаления бородавок – Веррукацид® и близкий к нему Ферезол (ФНПП «Ретиноиды», Россия), Солкодерм («АйСиЭн Фармасьютикалс», США) и сходный с ним Колломак (Германия), Чистотел и Суперчистотел. Ферезол – смесь 60% фенола и 40% трикрезола, Веррукацид® представляет собой усовершенствованный вариант Ферезола за счет замены трикрезола на метакрезол и добавления стабилизатора, снабжен аппликатором. Солкодерм – раствор органических кислот и нитрата меди в азотной кислоте в ампулах по 0,2 мл с аппликатором. Колломак – также смесь кислот. Все препараты выпускаются в виде раствора, обладают разрушающим действием, поэтому нужно избегать попадания

на здоровую окружающую кожу. Тем, у кого дрожат руки, кто плохо видит, у кого плохая координация движений, у кого бородавки расположены в трудно доступных местах, неудобных для смазывания, кто нетерпелив и недостаточно серьезно относится к лечению, лучше их не применять! Никогда не надо доверять смазывание детям! Не рекомендуется удалять образования в складках, между пальцами, на потеющих участках, под ногтями и вблизи них. При избыточном ороговении (особенно бородавки на подошвах и огрубевшие на пальцах рук) сначала нужно размягчить и удалить грубую кожу, покрывающую бородавку, а затем уже применить лекарство. Покупаящим эти средства всегда рекомендуется внимательно ознакомиться с инструкцией. В связи с возможностью ожога окружающей кожи при удалении следует иметь под рукой средства защиты от ожогов.

Из доброкачественных новообразований хорошо поддаются лекарственному удалению только себорейные кератомы (себорейные бородавки) и эпидермальные невусы (папилломатозные пороки развития кожи).

Для лечения образований, расположенных под кожей (липомы, атеромы и др.) и на волосистой части головы, медикаментозное лечение не применяется.

\*\*\*

### **ОТЗЫВ О ФОРМАГЕЛЕ®** (Информация получена из интернета)

Я убедился, что спастись от повышенной потливости хотя бы на один день можно с помощью **Формагеля®**. И это повернуло мою жизнь к лучшему. Я перепробовал много всяких дезодорантов, мазей, сорбентов, но все бесполезно – пот из подмышечных впадин тек ручьями, особенно при волнении. Я уходил сменить рубашку, но через 10 мин она снова становилась мокрой. О **Формагеле®** я узнал случайно и попробовал на себе. Сначала эффекта не было, но вскоре я заметил, что потоотделение уменьшилось. Я начал экспериментировать, варьировал дозу и продолжительность нанесения препарата и добился снижения потливости процентов на 60–70%, а это для меня уже много. Бывают дни, когда я совсем сухой. Я стал меньше нервничать, привык к тому, что я – такой же, как все. Одного тюбика хватает на 4–5 нанесений. В своё время я готов был отдать за такой эффект любые деньги.

*Как пользоваться **Формагелем®**.* Инструкция слабовата, слушайте меня, иначе столкнетесь с теми же проблемами, что и я. Наносите **Формагель®** на хорошо вымытую кожу, для этого промойте подмышечную область 3–4 раза. Гель усиленно втирайте в кожу, пока не появится пена. Для большего эффекта подмышечные впадины лучше побрить. Длительность нанесения препарата – от получаса до полутора часов. После этого кожу нужно тщательно вымыть горячей водой с мылом и надеть рубашку или майку из мягкой ткани, которую нужно ежедневно менять, иначе появится раздражение, **Формагель®** удобнее всего применять на ночь, перед сном. Препаратом сле-



дует пользоваться не чаще, чем 2–3 раза в неделю. При таком применении я хожу почти сухой, и не развивается дерматит. Если кожа все-таки покраснела и стала болезненной, лечение следует прекратить до полного исчезновения раздражения. Не злоупотребляйте **Формагелем**<sup>®</sup>!

*Что было с моей кожей, когда я делал что-то не так. Формагель*<sup>®</sup> вонюч, аж слезу вышибает. 2 месяца я отработывал свой режим применения. За это время у меня краснела, болела и чесалась кожа, появлялись язвочки и корки. А когда ещё и сильно потеешь – это очень больно, поверьте мне.

*Что изменилось за полгода.* Очень многое. Я стал увереннее в себе. Прошли те дни, когда я был весь мокрый, когда на меня все обращали внимание. Я стал бывать в компаниях, у меня появились новые друзья, я стал общаться с девушками. Гипергидроз остался со мною, но, спасибо **Формагелю**<sup>®</sup>, я научился контролировать ситуацию и могу себе сделать такой день, когда я не буду так сильно потеть. Я мучился с 13 до 19 лет, а теперь мне открылся новый мир, мир без страданий от пота, я почувствовал, как хороша жизнь, если в ней нет такой проблемы, как повышенная потливость.

Если мой опыт кому-то поможет, я буду очень рад.

**Taylor**  
12.01.04

\*\*\*

## Х Р О Н И К А

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «РЕТИНОИДЫ» – ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА «ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ»**

В 2003 году в Москве состоялась церемония награждения победителей Открытого профессионального конкурса фармацевтической отрасли – «Платиновая унция-2002». Победителем в номинации «Препарат года. Российский препарат» стало Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды». Престижная награда получена предприятием за создание нового класса препаратов кожного и общего действия «Ретиноиды».

Предприятие «Ретиноиды» молодое, ему 14 лет, но сделано уже немало. Из отмеченных наградой препаратов 4 хорошо известны врачам и больным – Ретинола пальмитат (витамин А), Ретиноевая мазь, мази Радевит<sup>®</sup> и Видестим<sup>®</sup>.

Создание нового класса препаратов – результат более чем 30-летнего труда отечественных ученых – химиков, гистологов, биологов, фармацевтов, фармакологов, дерматологов. Работы по синтезу ретиноидов, изучению их биологических свойств, созданию лекарственных препаратов, изучению их клинической эффективности велись во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте, I Московском медицинском институте им. И.М.Сеченова, Центральном кожно-венерологическом институте и в последние 13 лет – на Фармацевтическом научно-производственном предприятии

«Ретиноиды», где собраны лучшие специалисты в этой области. Организатор и бессменный директор предприятия – проф. В.И.Ноздрин руководит коллективом численностью более 80 человек, среди которых 5 докторов наук, 5 кандидатов наук, 3 специалиста высшей категории. Нынешнее современное предприятие включает в себя не только производство препаратов, но и научный отдел, научный дерматологический центр, аналитическую и микробиологическую лаборатории, отделы рекламы, снабжения и сбыта. Новые препараты разрабатываются, изучаются и производятся под одной крышей. А под этой крышей уже становится тесно, и предприятие строит новое здание, в котором все будет по последнему слову науки и техники для создания и выпуска новых лекарственных препаратов, так нужных нашим врачам и пациентам.

А теперь немного о «Препаратах года». Ретиноиды – биологически активные вещества, структурно близкие к витамину А. Их основные свойства – способность действовать на кожу (регуляция ороговения, салоотделения и заживления) и весь организм (стимуляция гуморального и клеточного иммунитета, функции макрофагов, усиление эритро- и миелопоэза, активация эпителизации, улучшение темновой адаптации).

В последние 2 десятилетия определен спектр заболеваний, при которых препараты класса ретиноидов оказались эффективными, а во многих случаях и незаменимыми. Это преимущественно кожные заболевания, (большинство препаратов класса ретиноидов дерматотропны). К ним относятся наследственные нарушения кератинизации (обычный и X-сцепленный ихтиозы, ихтиозиформные эритродермии, эритрокератодермии, ладонно-подошвенные пиодермии, фолликулярные кератозы и дискератоз, порокератоз, врожденная пахионихия, надбровная рубцующаяся эритема); мультифакториальные заболевания (псориаз, красный волосяной лишай Девержи, атопический дерматит); болезни с нарушением салоотделения (себорея, угри); предраковые заболевания (солнечный кератоз, лучевые поражения кожи, пигментная ксеродерма); эрозивные и язвенные процессы (буллезная токсидермия, буллезный эпидермолиз, язвы кожи различного происхождения, ожоги, неинфицированные раны, семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли); алергодерматозы (роговая экзема, экзема и нейродермит в подострой и хронической стадии).

Конечно, каждый препарат заслуживает отдельного разговора, но мы здесь приведем только краткие сведения о номинантах конкурса «Платиновая Уncia – 2002»:

**РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ (витамин А), раствор для приема внутрь в масле 100000 МЕ/мл.** Представляет собой синтетический аналог жирорастворимого витамина А. В последние годы все больше вытесняет в клиническом применении ретинола ацетат, поскольку обладает лучшей биодоступностью, готовится из высококачественного сырья. Нормализует обмен веществ, поддерживает нормальное состояние кожи и слизистых оболочек.

чек, способствует росту и развитию, повышает устойчивость к заболеваниям слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника, поддерживает иммунитет, способствует улучшению сумеречного зрения, тормозит процессы ороговения кожи. В последние годы установлено, что витамин А в суточной дозе, превышающей 100000 МЕ для взрослых, является эффективным лекарственным препаратом для лечения большой группы кожных заболеваний, а именно, болезни Девержи, буллезного эпидермолиза, вариабельной эритрокератодермии, врожденной пахионихии, ихтиозиформных эритродемий, ихтиоза, кератодермий, лейкоплакии, нейродермита, обморожения, ожогов, облысения, псориаза, ран, себореи, семейной доброкачественной пузырчатки Хейли-Хейли, сухости кожи, туберкулеза кожи, угрей, ульэритемы надбровной, фолликулярного дискератоза Дарье, фолликулярного кератоза и других состояний, сопровождающихся сухостью кожи, нарушением ее целостности и замедлением заживления. Разработана методика применения препарата, что отражено в инструкции, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ РФ в 2000 г. Препарат обладает хорошей переносимостью, и лишь в редких случаях наблюдаются признаки гипервитаминоза А, иногда – кожные высыпания.

**ВИДЕСТИМ®**, мазь для наружного применения 0,5%. Мазь представляет собой патентованный препарат, содержащий ретинола пальмитат (витамин А) 0,5% на эмульсионной основе. Активирует размножение эпителиальных клеток, нормализует процесс их ороговения, усиливает защитные свойства кожи и стимулирует ее физиологическую регенерацию и заживление. Мазь рекомендуется при повреждениях (ожоги, эрозии, язвы, трещины, раны), заболеваниях кожного покрова (сухость кожи, ихтиоз, себорейный дерматит, псориаз, атопический дерматит, нейродермит, экзема вне обострения), возрастных изменениях (климактерический гиперкератоз, чрезмерные роговые отложения на подошвах, «натоптыши»), в периоде разрешения различных дерматозов после прекращения лечения кортикостероидными препаратами.

**РАДЕВИТ®**, мазь для наружного применения. Мазь Радевит® – одно из лучших витамин-содержащих средств для наружного применения. Сейчас она уже знакома многим больным и высоко оценена дерматологами. Мазь содержит необходимые коже жирорастворимые витамины – ретинола пальмитат (витамин А),  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) и эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>), готовится на эмульсионной основе, легко впитывается в кожу и не имеет запаха. Мазь Радевит® обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим, противозудным действием, нормализует процессы ороговения в коже, усиливает ее защитные функции, способствует восстановлению кожи после повреждения. Спектр ее применения очень широк – профилактика раннего старения кожи, лечение заболеваний и повреждений кожи (себорейный дерматит, трещины, эрозии, ожоги, неинфицированные раны и язвы, экзема, атопический дерматит, нейродермит, аллергический контакт-

ный дерматит вне обострения, ихтиозы и ихтиозиформные дерматозы). Ее хорошо назначать в периоде ремиссии воспалительных и аллергических заболеваний кожи, после прекращения лечения кортикостероидными мазями (как противорецидивное средство). Мазь хорошо переносится, в связи с чем многие используют её в качестве косметического средства, особенно при раздражимой, плохо переносящей косметику коже.

**РЕТИНОВАЯ МАЗЬ 0,05 % и 0,1 %.** Ретиновая мазь – одно из лучших наружных средств для лечения угрей. Содержит 13-цис-ретиновую кислоту, которая является биологически активной формой витамина А. Способствует нормализации состава кожного сала, снижению выработки и облегчению его выделения, уменьшает воспалительную реакцию вокруг сальных желез, повышает защитные функции кожи и усиливает ее регенерацию. Мазь применяется при различных формах угрей (комедональные, папулопустулезные, розовые), себорее, воспалении кожи вокруг рта (периоральном дерматите). Ретиновая мазь при нетяжелых формах угрей может использоваться в качестве единственного средства лечения, она проста в применении.

**РЕДЕЦИЛ®**, мазь для наружного применения. Мазь представляет собой патентованный препарат, содержащий ретинола пальмитат (витамин А) 0,5 % и метилурацил 3% на эмульсионной основе. Редецил® стимулирует физиологическую и репаративную регенерацию кожи, уменьшает воспаление за счет усиления размножения эпителиальных клеток, уменьшения инфильтрации дермы и активизации фибробластической реакции. Препарат препятствует развитию гиперкератоза. Мазь рекомендуется при заболеваниях с нарушением процессов ороговения (сухость кожи, обычный ихтиоз и другие), при себорее, псориазе в стационарной и регрессирующей стадиях, atopическом дерматите, нейродермите и хронической экземе (вне обострения), плохо заживающих ранах, ожогах, эрозиях, трофических и рентгеновских язвах (позднем лучевом дерматите). Применяется также при атрофии кожи после длительного применения кортикостероидных препаратов.

**РЕТАСОЛ®**, раствор для наружного применения. Раствор содержит изотретиноина (13-цис-ретиновой кислоты) 0,025 %, в спирто-гликолевой основе, оказывает антисеборейное, себостатическое, противовоспалительное, керато- и иммуномодулирующее действие; усиливает процессы регенерации в коже. Препарат уменьшает размер сальных желез, снижает выработку кожного сала, облегчает его выделение, нормализует состав поверхностных липидов кожи, снижает воспалительную реакцию вокруг сальных желез. Рекомендуется при обычных угрях, себорее, розацеа (розовых угрях), периоральном дерматите.

Проф. В.И. Альбанова

\*\*\*

## НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ

### В 2003 году

- Налажено производство Веррукацида<sup>®</sup> и Дёгтя березового (очищенной субстанции).
- За создание нового класса препаратов “Ретиноиды” по итогам открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли за 2002 г. в номинации “Препарат года, российский препарат” Предприятие стало победителем и награждено Платиновой Унцией.
- На кафедре гистологии МИ ОГУ открыт учебный гистологический музей.
- Состоялись вторые «Бабухинские чтения в Орле».

### В 2004 году

- Началось производство учебных гистологических препаратов.
- Проведены маркетинговые исследования и разработан перспективный план проведения рекламных акций продукции Предприятия.
- Л.Н. Сазыкина успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Применение Ретасола<sup>®</sup> в терапии обыкновенных угрей с морфологическим и клинико-экспериментальным обоснованием».
- Студент МИ ОГУ Крутых Евгений по итогам открытого конкурса 2003 г. на лучшую работу студентов по естественным, техническим и гуманитарным наукам в вузах Российской Федерации награждён медалью Министерства образования РФ “За лучшую научную студенческую работу”.
- В.И. Ноздрин награждён памятной медалью Энциклопедии «Лучшие люди России».
- Состоялись третьи «Бабухинские чтения в Орле», которые проходили совместно с заседанием Проблемной учебно-методической комиссии по гистологии МЗ РФ.
- Скончалась вед. науч. сотр. Научного отдела Предприятия, канд. хим. наук Л.Н. Поляченко, одна из авторов субстанции “13-цис-ретиноевая кислота”.

\*\*\*

### ПУБЛИКАЦИИ

#### СОТРУДНИКОВ ФНПП “РЕТИНОИДЫ” ЗА 2003 г.

*Альбанова В.И.* Наружное лечение атопического дерматита у детей // Медицинская газета, № 7, 31 янв. 2003, с.9.

*Альбанова В.И.* Негормональные наружные препараты в лечении детей, страдающих атопическим дерматитом // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С.43-46.

*Альбанова В.И.* Лечение гипергидроза препаратом Формгель<sup>®</sup> – ещё одна возможность профилактики микоза стоп // Успехи медицинской мико-

логии (мат. 1-го всеросс. конгресса по медицинской микологии). М.: изд. Национальная академия микологии, 2003. – Т. II. – С. 4.

*Альбанова В.И.* Дифференциальная диагностика пузырных заболеваний у детей и единый подход к наружному лечению // Тез. науч. работ: Первый Российский конгресс дерматовенерологов, 23-26 сент. 2003, Санкт-Петербург. – Т. II. – С. 183.

*Альбанова В.И.* Советы нашего дерматолога – Наружное лечение атопического дерматита у детей негормональными средствами. Чесотка. Фукасептол® – фукорцин – есть ли разница? Витамин А в педиатрии // Сб.: Ретиноиды, М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып. 15. – С. 76–86.

*Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Сазыкина Л.Н.* Структурные изменения в коже, обусловленные действием 13-цис-ретиноевой кислоты в составе наружных препаратов // Тез. науч. работ: Первый Российский конгресс дерматовенерологов, 23-26 сентября 2003, Санкт-Петербург. – Т. II. – С. 9–10.

*Альбанова В.И., Петрова С.Ю.* Новое в лечении атопического дерматита взрослых // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 5. – С. 43–46.

*Арханчев Ю.П., Лошаков М.И., Ноздрин К.В.* Применение методов центрифугирования для очистки нафталанской нефти // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 7–11 апр. 2003 г. – С. 692.

*Арханчев Ю.П., Осипов А.С.* Возможности ЖХВД при оценке содержания бензилбензоата в лекарственном препарате «Эмульсия бензилбензоата 20%» // Вопросы биол. медицинской и фармацевт. химии. – 2003. – № 2. – С. 48–50.

*Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Пронина Н.В., Крутых Е.Г.* Содержание фенола, О-, М-, Р- крезолов и салициловой кислоты у крыс после аппликации дёгтя березового // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". – М., 7–11 апр. 2003 г. – С. 574.

*Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Улогов В.О., [Поляченко Л.Н.] Ноздрин В.И.* Влияние спиртов на стабильность фенола и m-крезола в препарате Веррукацид® // Фармация. – 2003. – № 3. – С. 25–27.

*Белоусова Т.А.* Первые Бабухинские чтения в Орле // Морфология. – 2003. – № 2. – С. 106.

*Белоусова Т.А.* Бабухинские чтения в Орле становятся традицией // Орловский университет, 1 сент. 2003. – № 4. – С. 2.

*Белоусова Т.А., Альбанова В.И.* Нафталанская нефть и её применение в медицине // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып. 15. – С. 27–50.

*Белоусова Т.А., Кинзирский А.С.* Прижигающие средства как прообразы препарата Веррукацид® // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.4–12.

*Белоусова Т.А., Кинзирский А.С.* Первые бабухинские чтения в Орле // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.90–93.

*Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* А.И.Бабухин и И.М.Сеченов – жизнь корифеев шла параллельно, но не рядом // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.14. – С.28–36.

*Бердников С.В., Ноздрин В.И.* Бабухин родился в доме Бобарыкина // В сб.: Вклад земляков-орловцев в развитие российской науки, культуры и образования (науч. конф. 18-19 дек. 2003). Орёл: изд. МИ ОГУ, 2003. – Т.5 (часть I). – С.6–7.

*Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Ноздрин В.И.* Самостоятельная работа студентов с использованием новых обучающих технологий по гистологии, цитологии и эмбриологии в МИ ОГУ // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.14. – С.83-84.

*Гузев К.С., Гузева А.К.* Валидация технологического процесса приготовления бензилбензоата эмульсии 20 % // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7-11 апр. 2003. – С.709.

*Гузев К.С., Гузева А.К.* Валидация процесса очистки производственного оборудования // Ремедиум. – май 2003. – С.65-68.

*Гузев К.С., Осипов А.С., Сапожников Д.В.* Исследование процесса гомогенизации мази Радевит® при её изготовлении // Фармация. – 2003. – № 2. – С.22–26.

*Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами // М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – 112с.

*Жучков С.А., Крутых Е.Г., Бобылёв В.П., Ноздрин В.И.* Наши земляки – известные врачи, достойные подражания // В сб.: Вклад земляков-орловцев в развитие российской науки, культуры и образования (науч. конф. 18–19 дек. 2003). Орёл; изд. МИ ОГУ. – Т.5 (часть I). – С.18–19.

*Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Крутых Е.Г., Жучков С.А., Бобылев В.П., Ноздрин В.И.* Морфологические проявления дерматотропного специфического воздействия дегтя березового очищенного на эпидермис и его дериваты в эксперименте // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.61–69.

*Крутых Е.Г., Жучков С.А., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Гистоструктурные аспекты дерматотропной активности дёгтя березового очищенного // В сб.: Вклад земляков-орловцев в развитие российской науки, культуры и образования (науч. конф. 18-19 дек. 2003). Орёл: изд. МИ ОГУ. – Т.5 (часть II). – С.46-47.

*Ноздрин В. И.* Письмо в редакцию – Как выжить и сохранить кафедры // Морфология. – 2003. – № 1. – С.93.

*Ноздрин В.И.* Первые шаги. (Кафедра биологии и гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета) // История становления гистологии в России / под редакцией С.Л. Кузнецова/. – М.: изд. Медицинское информационное агентство, 2003. – С.253–255.

*Ноздрин В. И.* Неизвестные воспоминания об И.Ф. Огневе – ученике А.И. Бабухина // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.14. – С.46–54.

*Ноздрин В.И.* Создавать лекарства я мечтал с детства. // Новая Аптека. – 2003. – №11. – С.4-5.

*Ноздрин В.И.* Путь бабухинской школы гистологов – от ИМУ до МИ ОГУ // В сб.: Вклад земляков-орловцев в развитие российской науки, культуры и образования (науч. конф. 18-19 дек. 2003). Орёл: изд. МИ ОГУ, 2003. – Т.5 (часть I). – С.7-9.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* Морфогенетические аспекты действия дерматотропных препаратов на эпидермис // В сб.: Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы (Всеросс. науч. конф. 22–24.10.2003). М.: изд. Российского университета дружбы народов, 2003. – С.197–201.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Крутых Е.Г., Бобылев В.П., Кинзирский А.С.* Гистоструктура соединительнотканного слоя кожи крыс в условиях воздействия дегтя березового очищенного в эксперименте // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.69–74.

*Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Арханчев Ю.П., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Жучков С.А., Улогов В.О., Яцковский А.Н.* Гистоструктурная и морфометрическая характеристика химического ожога кожи, вызванного прижигающим средством Веррукацид® и его аналогами // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.12–23.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С., Лаврик О.И., Остапчук Н.В., Поляченко Л.Н., Гузев К.С., Сазыкина Л.Н., Жучков С.А., Яцковский А.Н.* Изучение себостатического действия препарата Ретасол® // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7–11 апр. 2003. – С.641–642.

*Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Белоусова Т.А., Остапчук Н.В., Поляченко Л.Н.* Изучение местнораздражающего и алергизирующего действия препарата Ретасол® // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7–11 апреля 2003. – С.642.



*Ноздрин В.И., Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Ноздрин К.В.* Память о нем долго не ослабевает и среди учеников, и в науке // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.14. – С.67–77.

*Ноздрин К.В., Ноздрин В.И.* Бабухин сотрудничал с Аббе // В сб.: Вклад земляков-орловцев в развитие российской науки, культуры и образования (науч. конф. 18–19 дек. 2003). Орёл: изд. МИ ОГУ, 2003. – Т.5 (часть I). – С.9–10.

*Осипов А.С., Арханчев Ю.П., Улогов В.О.* Исследование возможности ЖХВД для анализа нового лекарственного средства Веррукацид<sup>®</sup> // Вопр. биологич. медицин. и фармацевтич. химии. Медицина. – 2003. – № 1. – С.37–40.

*Первушина Л.В. В.Г. Елисеев.* Жизнь и творческое наследие // В сб.: Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи, перспективы (Всеросс. науч. конф. 22–24.10.2003). М.: изд. Российского университета дружбы народов, 2003. – С.292–293.

*Пронина Н.В., Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Крутых Е.Г., Хромых Н.Н.* Использование ХМС и ВЭЖХ для идентификации и количественного определения некоторых фенолов и салициловой кислоты в дёгте березовом // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7–11 апр. 2003. – С.651.

*Сапожников Д.В., Гузева А.К., Гузев К.С.* Валидация качества работы моечной машины // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7–11 апреля 2003. – С. 750.

*Селезнев А.С., Ноздрин К.В., Семашко Н.Б., Арханчев Ю.П.* Исследование антимикробного действия нафталанской нефти // Тез. докл. X Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М., 7–11 апр. 2003. – С.660.

*Яцковский А.Н., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* Гистоструктурные и морфометрические проявления дерматотропной активности препарата Нафтадерм<sup>®</sup> в эксперименте // Сб.: Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2003. – Вып.15. – С.51–59.

## **ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП "РЕТИНОИДЫ" ЗА 2004 г.**

*Альбанова В.И.* Косметические проблемы: современные подходы к лечению и профилактике // Новая Аптека. – 2004. – №7.– С.20–29.; Газета «Вести от Протека» № 8, авг. 2004, с.4 и Вести от Протека № 9, сент. 2004, с.10 (начало см. №8).

*Альбанова В.И.* Угри: проблемы медикаментозного лечения // Медицинская газета. – № 85 от 29.10.2004. – С.8–9.

*Альбанова В.И., Курилкина В.Н.* Повышенная потливость стоп как фактор развития микоза и её лечение // Сб. матер. 2-го всеросс. конгр. по медицинской микологии «Успехи медицинской микологии». М.– 2004. – Т.IV. – С.273–274.

*Арханчев Ю.П., Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Кинзирский А.С., Крутых Е.Г., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Осипов А.С., Остапчук Н.В., Поляченко Л.Н., Арханчева Л.Д., Володин П.В., Володин К.В., Гузев К.С., Ноздрин К.В.* Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение № 2221587. Бюл. № 2 от 20.01.2004.

*Белоусова Т.А.* Вторые Бабухинские чтения в Орле // Морфология. – 2004. – Т.125, – № 2. – С.88.

*Белоусова Т.А.* Третьи Бабухинские чтения в Орле (июнь, 2004) // Морфология. – 2004. – Т.126, № 5. – С.88.

*Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Крутых Е.Г., Ноздрин В.И.* Экспресс-гистология (Лекции в кратком изложении). // Учебное пособие (под ред. Ноздрина В.И.). М.: изд. ЗАО “Ретиноиды”, 2004. – 58с. (часть I) и 63с. (часть II).

*Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г.* Бабухин слушал лекции Басова // Сб.: Ретиноиды, Бабухинские чтения в Орле. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.5–6.

*Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Бердников С.В.* (под ред. Ноздрина В.И.). Темы реферативных работ студентов по гистологии, цитологии и эмбриологии на 2004-2005 учебный год // Орёл: изд. МИ ОГУ, 2004. – 52с.

*Бобылев В.П., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Бердников С.В.* (под ред. Ноздрина В.И.). Организация работы студентов на кафедре биологии и гистологии, цитологии и эмбриологии // Орёл: изд. МИ ОГУ, 2004. – 14с.

*Гузев К.С.* Оценка устойчивости аппликатора-кисточки для раствора Фукасептол® // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М., 19–23 апр. 2004. – С.866–867.

*Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Мартынова Г.В.* Валидация методики количественного определения Нафталанской нефти в препарате Нафтадерм® // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М., 19–23 апр. 2004. – С.867.

*Крутых Е.Г.* Гистоструктурные аспекты дерматотропной активности дёгтя березового очищенного // В сб.: Тезисы работ участников открытого Российского конкурса на лучшую работу студентов 2003 года по разделу «Медицинские науки». М.: изд. ММА им. И.М.Сеченова, 2004. – С.21–22.

*Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Бобылев В.П.* Реакции соединительной ткани на действие дерматотропных препаратов

с позиций бабухинского гистофизиологического подхода к их оценке // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.61–63.

*Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Гузев К.С., Жучков С.А., Крутых Е.Г.* От штатива Бабухина к аппаратно-программным комплексам // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.73–74.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* Приближение // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.6–13.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А.* О единых концепциях преподавания ряда вопросов из курса гистологии // Сб.: Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей, Санкт-Петербург: изд. ВМА, 2004. – С.157–161.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Арханчев Ю.П., Крутых Е.Г., Жучков С.А.* Морфофункциональные закономерности действия дёгтя березового очищенного на кожу в эксперименте // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С.74.

*Ноздрин В.И., Ноздрин К.В.* Ученик и учитель // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.14–26.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С., Лаврик О.И., Жучков С.А., Крутых Е.Г.* Морфогенетический аспект действия на кожу дёгтя березового очищенного // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 5. – С.56–60.

*Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т.* Иммуноморфологические аспекты действия витамина А // М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – 104с.

*Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Лаврик О.И., Бобылев В.П., Яцковский А.С.* Закономерности изменения толщины эпидермиса животных при воздействии стимуляторов регенерации // Омский научный вестник «Морфологические науки – практической медицине». – Март 2004. – С.75–78.

*Ноздрин К.В.* Малоизвестная работа Бабухина и Войтова // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.27–38.

*Ноздрин К.* Подбор дозатора для раствора // Ремедиум. – Сент. 2004. – С.80–81.

*Ноздрин К.В.* Дозатор для ретинола пальмитата в педиатрии // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. "Человек и лекарство". М.: 19–23 апр. 2004. – С.888.

*Первушина Л.В., Белоусова Т.А., Ноздрин В.И.* А.И.Бабухин, В.Г.Елисеев – да не оскудеет гистологами Россия! // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.38–42.

*Первушина Л.В.* Позиция В.Г.Елисеева в отношении “новой клеточной теории” О.Б.Лепешинской // Сб.: Бабухинские чтения в Орле. – Альманах Ретиноиды. М.: изд. ФНПП "Ретиноиды", 2004. – Вып.17. – С.42–45.

*Пронина Н.В., Арханчев Ю.П., Осипов А.С., Нестеренко П.Н., Хромых Н.Н.* Использование методов ЖХВД и ХМС для определения и идентификации фенолов и салициловой кислоты, входящих в состав дёгтя березового // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2004. – № 1. – С.40–44.

*Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.* Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях // Российский журнал кожных и венерических болезней. М.: изд. «Медицина», 2004. – № 2. – С.63–69.

*Сапожников Д.В., Гузев К.С.* Изучение структурно-механических свойств препарата Нафтадерм® // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М., 19–23 апр. 2004. – С.893.

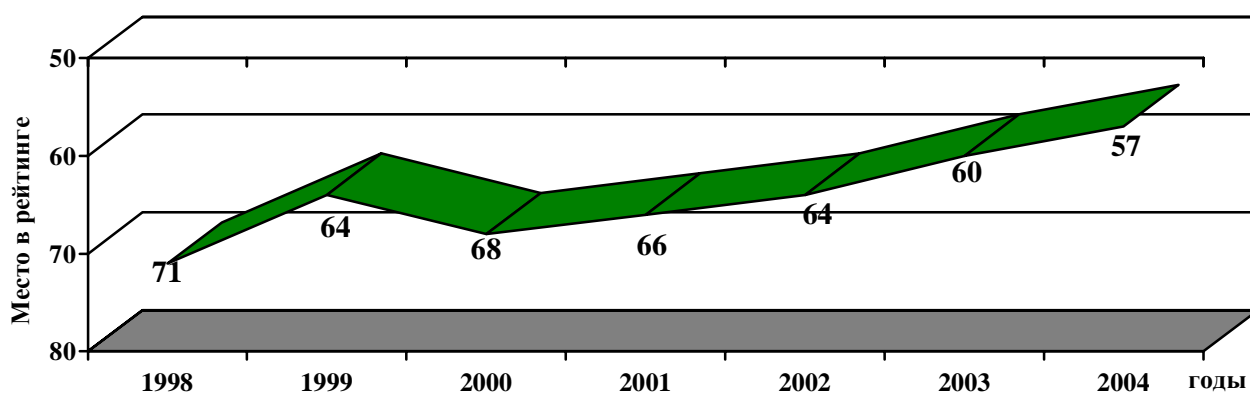
*Сапожников Д.В., Гузева А.К., Гузев К.С.* Методика количественного определения препарата Радевит® в промывных водах при проведении операции «Очистка оборудования» // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”, М., 19-23 апр. 2004. – С.893–894.

\*\*\*

## РАНЖИР ПРЕДПРИЯТИЯ

В журнале «Ремедиум», который является ведущим периодическим

Динамика рейтинга ЗАО ФНПП "Ретиноиды" среди предприятий фармацевтической промышленности России



изданием о российском рынке лекарств и медицинской технике, публикуется ранжир основных российских производителей лекарственных средств. Мы проанализировали данные журнала о ранжире Предприятия за 7 лет. Рейтинг медленно, но верно повышается.

Докт. фармацевт. наук **К.С. Гузев**  
**С.А. Жучков**

\*\*\*

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Главному редактору журнала "Вестник дерматологии и венерологии" проф. В.А. Самсонову\*

**Глубокоуважаемый Владимир Алексеевич!**

В последние годы на отечественный фармацевтический рынок в качестве средства для лечения угрей усиленно, можно даже сказать агрессивно, продвигается препарат Дифферин. Субстанцией в нем служит вещество адапален, состоящее из нескольких бензольных колец. Дифферин широко рекламируется как препарат первого выбора для местного лечения акне с мощным и безопасным избирательным действием. А так ли это?

Не совсем ясно, правда, кто этот препарат производит – компания Галдерма СА (Швейцария) или лаборатория ГАЛДЕРМА, Франция. В рекламных материалах можно встретить оба адреса. В отечественных источниках указывается, что на клинические испытания в Россию препарат поступил из лаборатории "Galderma" (Швейцария), что ясности тоже не добавляет.

Медицинские представители компании Галдерма активно выступают на научных форумах дерматологов, на собраниях врачей в КВД, разъясняя преимущества Дифферина перед отечественной Ретиноевой мазью. Давайте попробуем выяснить, в чем же эти различия состоят. Итак:

**Что такое ретиноиды?** В природе витамин А образуется из своего растительного предшественника –  $\beta$ -каротина, либо поступает в организм с продуктами животного происхождения в виде эфиров ретинола. Биологической активностью обладает сам ретинол и образующиеся из него ретиналь и ретиноевая кислота. В медицине, как правило, используются синтетические аналоги витамина А, обладающие его биологической активностью (ретиноиды) – это ретинола пальмитат и ретиноевая кислота (её транс- и цис-изомеры). Молекула ретиноида с активностью витамина А состоит из  $\beta$ -иононового кольца, боковой полиеновой цепи и полярной головки, которая располагается на конце боковой цепи. Принято считать, что кольцевая часть молекулы ответственна за соединение с другими молекулами, тогда как метаболическая активность связана с полярной головкой и укорачивающейся полиеновой цепью.

---

\* В публикации отказано

Адапален – это соединенные между собой бензольные кольца без боковой цепи и полярной головки. За счет кольцевой структуры, напоминающей кольца  $\beta$ -иона, адапален, видимо, может соединяться с рецепторами ретиноидов, но сам ретиноидом не является и поэтому был назван Вернаром Боллагом (создатель ретиноидов) а ретиноидом – т.е. ретиноидоподобным веществом. Условно адапален стали называть ретиноидом третьего поколения.

**Как взаимодействуют с клетками-мишенями ретиноевая кислота и адапален?** Имеются определенные сведения, полученные в основном в опытах *in vitro*, что ретиноевая кислота реализует свой эффект на генном уровне путем связывания с многочисленными ядерными рецепторами, а адапален может ее замещать в отношении RAR –  $\gamma$ -рецептора. Клетку как бы обманули – ввели адапален, а получили эффект ретиноевой кислоты. RAR –  $\gamma$ -рецептор содержится в ядрах клеток сальных желез, что служит основанием для предположения о механизме его себостатического действия. Но убедительных доказательств, что этот процесс в действительности имеет место в сальных железах человека, не опубликовано. Нужно также принимать во внимание ещё и то, что в коже человека присутствуют рецепторы к ретиноевой кислоте типа RXR, которых в несколько раз больше, чем RAR. Нельзя не учитывать, что рецепторы к ретиноевой кислоте обнаружены в эпителиальных клетках структур глаза, воздухоносных путей, пищеварительного тракта, а также в многочисленных эпителиальных и ряде неэпителиальных клеток мужской и женской репродуктивных систем. Данных о том, как изменяются под действием адапалена эти органы системы, не представлено. Что происходит с островками Лангерганса поджелудочной железы? Под действием ретиноевой кислоты они увеличиваются в размерах. Как реагируют на адапален системы противовирусного, антибактериального и клеточного иммунитета? Что происходит с фильтрационным барьером в почках – здесь осуществляется распад комплекса ретиноевая кислота + связывающий её белок? В печени ретиноевая кислота соединяется со своим транспортным белком. Как в этом отношении действует адапален, в каком виде он переносится кровью и как на него реагируют эритроциты, поскольку в свободном состоянии ретиноевая кислота вызывает гемолиз? Какова судьба адапалена в организме, кумулирует ли он? Что известно о мутагенных, канцерогенных, тератогенных и эмбриотоксических свойствах адапалена? И эти вопросы можно продолжить. Иными словами, данные о безвредности применения препаратов с адапаленом в отличие от препаратов с ретиноевой кислотой в отечественной литературе, доступной рядовому дерматологу или косметологу, не представлены. И что станет со здоровьем наших молодых людей, когда угри их беспокоить уже не будут?!

**Есть ли у Дифферина клинические преимущества перед Ретиноевой мазью?** Дифферин и Ретиноевая мазь содержат субстанции в одинаковых концентрациях – 0,1 %, назначаются один раз в сутки на ночь, вызывают саморазрешающееся в течение 2-х недель местное воспаление и оказывают заметное лечебное действие через 12 недель. Из этого может следовать, что Дифферин не имеет существенных преимуществ перед ретиноевой мазью.

Специфическая активность и безвредность адапалена в сравнении с ретиноевой кислотой менее изучены. Поскольку адапален не является естественным биологически активным продуктом витамина А, со временем от него могут отказаться как от вредного для человека. Так стоит ли торопиться с внедрением на российский фармацевтический рынок не проверенного зарубежного Дифферина, когда есть аналогичный, достаточно хорошо изученный отечественный препарат – Ретиноевая мазь?!

Проф. **В.И. Ноздрин**

\*\*\*

## **ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРОВ**

**Архапчева Людмила Дмитриевна** работает на ФНПП “Ретиноиды” с первого года его существования. В течение 2-х лет Людмила Дмитриевна, как и все сотрудники в то время, выполняла самую разную работу – ухаживала за животными, участвовала в постановке экспериментов, занималась фасовкой и упаковкой лекарственных препаратов, правила первые выпуски альманаха. В конце декабря 1992-го года накануне сдачи годового баланса после неожиданного увольнения бухгалтера Людмила Дмитриевна проявила удивительные способности и умение правильно считать, систематизировать и обобщать результаты финансовой деятельности. В итоге Предприятие отчиталось перед налоговой инспекцией и банком об обороте денежных средств за 1992-ой год. С этого времени к прежним обязанностям добавилась новая – вести бухгалтерию. Людмила Дмитриевна прошла обучение на курсах бухгалтеров и в середине июля 1993-го года была зачислена на должность главного бухгалтера. Выполняя ответственную работу, Людмила Дмитриевна проявила хорошие способности к обучению, освоила премудрости постоянно меняющихся системы налогообложения и правил бухгалтерского учета. Она ежегодно обновляет свои познания в бухгалтерском деле на различных курсах. Благодаря кропотливой, точной в мелочах работе бухгалтера Предприятие не имело сколько-нибудь значительных штрафов со стороны налоговой инспекции. Жизнелюбие, темперамент, оптимизм и познавательный интерес Людмилы Дмитриевны проявляются в самых разных сферах жизни, позволяя ей наряду с выполнением серьезных служебных обязанностей быть заботливой женой и матерью.

Дорогая Людмила Дмитриевна! Невозможно представить себе Предприятие без Вас. Желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, удачи,

многих радостей на работе и дома, хорошего настроения и настоящего человеческого Счастья.

---

Научная и трудовая деятельность **Лаврик Оксаны Ивановны** связана с доклиническими испытаниями вновь разрабатываемых лекарственных средств. Общий стаж работы в этом направлении – 31 год.

Лаврик О.И. окончила в 1981 г. зооинженерный факультет Всесоюзного сельскохозяйственного института. В 1982 г. прошла курсы усовершенствования квалификации во 2-м МОЛГМИ и в НИИ онкологии им. проф. Н.И.Петрова. В 1990 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени канд. биол. наук на тему: “Экспериментальная оценка канцерогенной опасности производных диспиротрипиперазиния – спиробромина и проспидина”, опубликовала более 30 научных работ. В ФНПП «Ретиноиды» работает 5 лет. За это время ею введена в научную практику методология проведения доклинических исследований вновь разрабатываемых лекарственных средств. Оксана Ивановна проявила яркие способности в организации и постановке экспериментов и составлении итоговых документов для Фармакологического комитета. О.И. Лаврик является аттестованным специалистом по GLP, принципы которой внедряет на Предприятии. В течение многих лет Оксана Ивановна передает людям свои знания и опыт.

Дорогая Оксана Ивановна! Сердечно поздравляем с Юбилейным днём рождения! Желаем Вам хорошей жизни, радостных дней, удачи, творческих свершений.

---

**Остапчук Наталия Владленовна** окончила Ленинградский химико-фармацевтический институт и с 1974 работала во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ, сначала – в должности инженера, затем – младшего и старшего научного сотрудника. В 2000 г. Остапчук Н.В. защитила кандидатскую диссертацию «Исследование гепатопротекторной активности аддукта оротовой кислоты и бета-аланина». Остапчук Н.В. – автор 47 научных трудов, в том числе 7 патентов. С 2001 года работает в ЗАО ФНПП “Ретиноиды” в должности ведущего научного сотрудника. Вверенный ей участок работы предусматривает высокую аккуратность и точность исполнения, и Наталия Владленовна последовательно, без суеты и результативно изо дня в день ее выполняет. Результаты труда Наталии Владленовны – труда с большой буквы – во всем. И в том, что мы были ус-



пешно лицензированы, и в Платиновой Унции, и в отсутствии неточностей в надписях на тубах и конволютах, и в стандартизации ФСП, инструкций по применению и других документов, и в грамотном делопроизводстве, и в достойном представлении нашего Предприятия в Фармакопейном комитете Министерства здравоохранения и других инстанциях. Хорошее образование, большой практический опыт, ценные личные качества позволили ей стать настоящим профессионалом. Без учёта мнения Наталии Владленовны не принимается ни одно решение на научных конференциях Предприятия.

Гармоничность и достоинство в профессии сочетаются в ней с настоящей женственностью, красотой, обаянием, безупречным воспитанием, ровным и доброжелательным отношением к коллегам и друзьям. Поздравляем Наталию Владленовну с Юбилеем! Желаем светлого неба, здоровья, хорошего настроения и успехов во всём.

---

**Парневова Евгения Ивановна** работает на ФНПП “Ретиноиды” с 1994 года, является одним из сотрудников, без которых трудно представить Предприятие. Евгении Ивановне доверен трудный участок работы – обеспечить всех сотрудников чистой одеждой. Результаты работы Евгении Ивановны Парневова всегда на виду. Её заботливые, неутомимые, умелые руки одевают нас в самые чистые, ослепительные халаты, способствуя созданию стерильных условий труда на каждом производственном участке. В минимальных показателях микробной обсемененности наших готовых лекарственных препаратов велика её заслуга.

Евгения Ивановна всегда энергична. Она никогда не откажет в просьбе, придёт на помощь в любых жизненных ситуациях. Человеколюбие Евгении Ивановны, её доброжелательность, оптимизм проявляются не только на работе. Мы знаем Евгению Ивановну как любящую и заботливую мать, тещу и бабушку.

Дорогая Евгения Ивановна! Годы не властны над Вами, и секреты Вашего «эликсира молодости» – в Вашем отношении к жизни. Мы рады трудиться рядом с Вами и желаем здоровья, благополучия, многих радостей на работе и дома.

***Сотрудники ФНПП “Ретиноиды”***

\*\*\*

## НЕКРОЛОГ



13 сентября 2004 года после тяжелой болезни на 65-м году ушла из жизни ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук **Людмила Николаевна Поляченко**. После окончания химического факультета МГУ всю свою профессиональную жизнь Л.Н.Поляченко провела в Лаборатории химии полиеновых соединений НПО «Витамины». Она является автором схемы синтеза и регламента на 13-цис-ретиноевую кислоту. После выхода на пенсию последние 9 лет своей жизни Людмила Николаевна трудилась в Научном отделе ФНПП «Ретиноиды». За

эти годы разработанная ею субстанция обличена в конкретные лекарственные формы: Ретиноевую мазь и Ретасол®. Л.Н.Поляченко написан ряд ВФС, ФС и ФСП и изменений к ним, патентов, регламентов, опубликованы десятки научных работ. Она награждена медалью «850 лет Москвы» и почётным знаком МЗ РФ «Отличнику здравоохранения». Мы потеряли умного, трудолюбивого, обаятельного человека, знания, опыт и энергия которого позволили в 1991 году создать Предприятие. Закончил жизненный путь человек, который оставил творческое наследие – новые лекарственные препараты, которые будут ещё долго облегчать людям страдания.

*Сотрудники ФНПП «Ретиноиды»*

\*\*\*

**СЛОВО ОБ УЧИТЕЛЕ**  
**(К 90-летию со дня рождения Г.И. Самохвалова)\***

Поляченко Л.Н.

ЗАО ФНПП “Ретиноиды” (Москва)

9 марта 2004 г. исполнилось 90 лет со дня рождения доктора хим. наук, проф. Г.И.Самохвалова, одного из крупных специалистов медицинской промышленности, ведущего ученого в области химии и технологии жирорастворимых витаминов и родственных им физиологически активных соединений.

Глеб Иванович Самохвалов родился в 1914 году в Москве в семье земского врача. В 1932 году поступил в Московский институт тонкой химической технологии (МИТХТ) им. М.В. Ломоносова, который окончил в 1937 г. За короткий срок работы (январь 1938 г. – сентябрь 1939 г.) на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе прошел путь от начальника цеха до главного инженера. В 1939 г. принят в аспирантуру МИТХТ к проф. Н.А.Преображенскому. Однако работа над диссертацией была прервана войной. В 1941 г. Г.И.Самохвалов добровольно вступает в ряды Московского народного ополчения. После войны, успешно защитив кандидатскую диссертацию, Г.И.Самохвалов продолжает трудиться с Н.А.Преображенским. Плодотворная научная связь этих двух ученых не прерывается до конца жизни Николая Алексеевича. С 1948 года Глеб Иванович переходит на работу во Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт (ВНИВИ), где с 1958 года возглавляет вновь организованную Лабораторию химии и технологии полиеновых соединений. В 1960 г. Г.И.Самохвалов защитил докторскую диссертацию.

В то время стране нужен был витамин А – важнейший витамин, необходимый как для медицинских целей, в частности для педиатрии, так и для животноводства. Нелегкая задача – разобрать схему химического синтеза витамина А и внедрить её в производство – легла на плечи Г.И.Самохвалова и его сотрудников. Синтез витамина А, сложнейший в отечественной фармацевтической промышленности, включает ацетиленовый синтез, реакцию Гриньяра, каталитическое гидрирование. Эти работы никогда бы не были осуществлены, если бы не удивительный организаторский талант Глеба Ивановича. К работе над синтезом витамина А он сумел привлечь ведущих специалистов страны. Совместно с проф. В.Ф.Кучеровым, Н.Ф.Коноваловым, Л.А.Устынюком была разработана технология промышленного ацетиленового синтеза, исследования по каталитическому гидриро-

---

\* Эту публикацию Л.Н. не успела доработать. Во время нашей встречи в пятницу 10 сентября она обещала внести, что Г.И.Самохвалов попал в плен, и у него была возможность остаться за границей, но он сделал свой выбор, вернулся в Россию. В послевоенные годы Глеб Иванович не был репрессирован, но стал невыездным, конечно, беспартийным, не принятым в Академию. Его вклад в науку и производство остался недооцененным. Но на работу Людмила Николаевна больше не пришла ... (В. Ноздрин)

ванию проведены при участии Э.М.Сульман. В условиях социалистической экономики, соглашаясь на предложенную Самохваловым сложную трудоёмкую работу, эти люди не могли преследовать коммерческие или финансовые цели. Их увлекал научный интерес и неистощимый оптимизм Глеба Ивановича, его убежденность в правоте и необходимости их совместного труда. В результате многолетний труд завершился созданием крупномасштабного отечественного производства витамина А. Кроме того, в результате и в продолжение всех этих работ был построен цех по производству псевдо- и β-ионона – основного сырья для производства витаминов А, Е, К. Процесс оформлен в виде непрерывного производства, использует достижения современной технологии. Работа в этом цехе, называемом «самохваловским», наименее вредна и опасна и в то же время престижна, поэтому попасть в него стремятся и рабочие, и специалисты. Значительная часть исследований Г.И.Самохвалова посвящена синтезу β-каротина, эти работы легли в основу технологии получения этого соединения.

Широта научных интересов Г.И.Самохвалова, оригинальность мышления, высокая требовательность к достоверности научных исследований привлекала молодых и не особенно молодых сотрудников в руководимый им коллектив. Было время, когда численность лаборатории превышала 30 человек. Глеб Иванович находил возможность работать со всеми, добиваясь от каждого глубины и самостоятельности суждений. Неудивительно поэтому, что под руководством Г.И.Самохвалова сделано так много замечательных исследований. В рамках небольшой статьи невозможно описать каждую из работ и приходится ограничиться кратким перечислением важнейших из них. Под руководством Глеба Ивановича проведены исследования по выделению убихинонов Q<sub>9</sub> и Q<sub>10</sub> и синтезу их аналогов; синтезирован антиоксидант для β-каротина – сантохин и создано его промышленное производство; разработаны оригинальные синтезы биофлавоноидов: кверцетина и рутина; созданы эффективные препараты, регулирующие кальциевый и фосфорный обмен, на основе аналогов витамина D<sub>2</sub>, осуществлен синтез кальцитриола – гормональной формы витамина D; исследования по синтезу простагландинов привели к созданию препарата для ветеринарии (анипрост).

Особое место среди трудов лаборатории занимает разработка методов синтеза ретиновых кислот, их производных и аналогов – ретиноидов. Ретиноиды обладают широким спектром биологического действия, из их биологических свойств наиболее важные – выраженное влияние на дифференцировку клеток и иммунные реакции. В лаборатории Глеба Ивановича синтезировано более 15-ти ретиноидов. Изучением их биологических свойств руководил зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ММИ им. И.М. Сеченова проф. Ю.И.Афанасьев, вдохновителем, соруководителем и непосредственным исполнителем работы был доцент этой кафедры В.И.Ноздрин. В результате описанных исследований были выявлены субстанции, которые могут служить основой для создания препаратов с ретиноидами. Такие препараты были созданы, к сожалению, уже после кончины Глеба Ивановича.

Под руководством В.И.Ноздрина организовано Предприятие, на котором налажено производство этих препаратов.

Под руководством Г.И.Самохвалова выполнено и защищено более 30 диссертаций. В течение многих лет Глеб Иванович возглавлял ГЭК во Всесоюзном институте пищевой промышленности на кафедре микробиологических и витаминных производств.

Глеб Иванович Самохвалов прожил долгую насыщенную творческую жизнь. Неиссякаемым источником его вдохновения, неистощимой, бьющей ключом энергии была любовь к родному краю. Страстный охотник и рыбак, он часто бродил по родным лесам и полям с ружьём и удочкой, а ещё чаще с фотоаппаратом. В альбомах многих учеников хранятся сделанные им чудесные фотографии. Любовь к природе, представление, что только из общения с ней может родиться талантливая, творчески одаренная личность, Глеб Иванович старался привить своим ученикам.

\*\*\*

### СПИСОК РАБОТ **ПОЛЯЧЕНКО Л.Н.** ЗА 2001 – 2004 гг. \*

*Арханчев Ю.П., Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Поляченко Л.Н., Яцковский А.С., Гузев К.С., Володин П.В., Арханчева Л.Д., Альбанова В.И.* Лекарственное средство для удаления бородавок, папиллом, остроконечных кондилом кожи, кератом, сухих мозолей и способ его получения // Патент на изобретение № 2173141. Бюл. № 25 от 10.09.2001.

*Ноздрин В.И., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Арханчева Л.Д., Володин П.В.* Стабильный раствор ретинола пальмитата и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение № 2168996. Бюл. № 17 от 20.06.2001.

*Ноздрин В.И., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Гузев К.С., Арханчев Ю.П., Сазыкина Л.Н., Белоусова Т.А., Бобылев В.П., Яцковский А.Н.* Содержащие ретиноиды препараты как средства повышения устойчивости кожи к агрессивным факторам внешней среды // Матер. второй Всеросс. научно-практич. конф. - в сб.: “Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины”, Орёл, 26-27 апреля 2001. – С.290–291.

*Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Альбанова В.И., Арханчев Ю.П., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Остапчук Н.В., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Кинзирский А.С., Яцковский А.Н.* Морфологические проявления дерматотропного воздействия нафталанской нефти и березового дёгтя в эксперименте // В сб.: Материалы VI международного Съезда (Актуальные проблемы

---

\* Биографические сведения о Л.Н. Поляченко и список её более ранних работ опубликованы в альманахах “Ретиноиды” № 4, 1997, с.76-80; № 19, 2001, с.57-60.

создания новых лекарственных препаратов природного происхождения), 4–6 июля 2002. – С.-Пб., 2002. – С.465–469.

Ноздрин В.И., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Альбанова В.И., Архапчев Ю.П., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С., Сазыкина Л.Н., Лаврик О.И., Яцковский А.Н., Жучков С.А., Архапчева Л.Д., Володин П.В., Володин К.В., Ноздрин К.В. Раствор для лечения заболеваний кожи, способ его получения и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение № 2197235. Бюл. №3 от 27.01.03.

Архапчев Ю.П., Осипов А.С., Улогов В.О., Поляченко Л.Н., Ноздрин В.И. Влияние спиртов на стабильность фенола и m-крезола в препарате Веррукацид // Фармация. – 2003. – № 3. – С.25–27.

Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Кинзирский А.С., Лаврик О.И., Остапчук Н.В., Поляченко Л.Н., Гузев К.С., Сазыкина Л.Н., Жучков С.А., Яцковский А.Н. Изучение себостатического действия препарата Ретасол // Тез. докл. X Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М.: 7-11 апреля 2003. – С.641–642.

Ноздрин В.И., Лаврик О.И., Белоусова Т.А., Поляченко Л.Н., Остапчук Н.В. Изучение местнораздражающего и алергизирующего действия препарата Ретасол // Тез. докл. X Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М., 7–11 апреля 2003. – С.642.

Архапчев Ю.П., Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Жучков С.А., Кинзирский А.С., Крутых Е.Г., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Осипов А.С., Остапчук Н.В., Поляченко Л.Н., Архапчева Л.Д., Володин П.В., Володин К.В., Гузев К.С., Ноздрин К.В. Лекарственное средство для лечения дерматозов, способ его получения (варианты) и способ лечения заболеваний кожи // Патент на изобретение № 2221587. Бюл. № 2 от 20.01.2004.

Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Мартынова Г.В. Валидация методики количественного определения Нафталанской нефти в препарате Нафтадерм® // Тез. докл. XI Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”. М., 19–23 апреля 2004. – С.867.

\*\*\*

# СОДЕРЖАНИЕ

стр.

<i>Альбанова В.И.</i> ДЁГОТЬ БЕРЕЗОВЫЙ (очищенная субстанция) .....	3
<i>Ноздрин К.В., Крутых Е.Г., Архапчев Ю.П., Ноздрин В.И.</i> БЕРЕЗА КАК ИСТОЧНИК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ .....	4
<i>Ноздрин В.И., Кинзирский А.С., Белоусова Т.А., Лаврик О.И., Крутых Е.Г., Жучков С.А.</i> ДЕРМАТОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕГТЯ БЕРЕЗОВОГО (очищенной субстанции) С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ НА МОРФОГЕНЕЗ КОЖНЫХ СТРУКТУР .....	12
<i>Альбанова В.И.</i> НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ ДЁГТЕМ БЕРЕЗОВЫМ (очищенной субстанцией) .....	19
<i>Архапчев Ю.П., Хромых Н.Н.</i> СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ В ДЁГТЕ БЕРЕЗОВОМ .....	21
<i>Ноздрин К.В., Родионова Г.М., Гузев К.С., Осипов А.С., Поляченко Л.Н.</i> СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В МАСЛЯНОМ РАСТВОРЕ .....	23
<i>Альбанова В.И.</i> РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ .....	29
<i>Ермошина Н.П., Ермошина Е.А.</i> РЕТИНОВАЯ МАЗЬ И ДАЛАЦИН Т В ЛЕЧЕНИИ ЮНОШЕСКИХ УГРЕЙ .....	53
<i>Альбанова В.И.</i> ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНОИДОВ В ОНКОЛОГИИ .....	56
<i>Альбанова В.И.</i> МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ УСТРАНЕНИЕ УГРЕЙ, СЕБОРЕИ И РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НА КОЖЕ .....	59
ОТЗЫВ О ФОРМАГЕЛЕ® .....	72

## ХРОНИКА

<i>Альбанова В.И.</i> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ “РЕТИНОИДЫ” – ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА «ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ» .....	74
НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ В ЖИЗНИ ПРЕДПРИЯТИЯ .....	77
ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП “РЕТИНОИДЫ” ЗА 2003–2004 г.г. ....	78
<i>Гузев К.С.</i> РАНЖИРОВАНИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ .....	85
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ (НОЗДРИНА В.И. САМСОНОВУ В.А.) .....	86
ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРОВ (Архапчева Л.Д., Лаврик О.И., Остапчук Н.В., Парневова Е.И.) .....	88
НЕКРОЛОГ – <u>Поляченко Л.Н.</u> .....	91
<u>Поляченко Л.Н.</u> СЛОВО ОБ УЧИТЕЛЕ (К 90-летию со дня рождения Г.И.Самохвалова) .....	92
СПИСОК РАБОТ <u>Поляченко Л.Н.</u> ЗА 2001 – 2004 гг. ....	94

## На обложке

**1-я сторона** – Препараты ЗАО ФНПП «Ретиноиды», награжденные Платиновой Унцией в номинации лучший «Российский препарат» 2002 года.

**2-я сторона** – Верхний снимок. Наши Юбиляры. Стоят слева направо: вед.науч.сотр., к.б.н. О.И.Лаврик, вед.науч.сотр., к.б.н. Н.В.Остапчук. Сидят слева направо: гл. бух. Л.Д. Архапчева, Е.И.Парневова.

Нижний снимок. В центре врач-дерматолог Л.Н.Сазыкина, защитившая кандидатскую диссертацию в 2004 году, со своими научными руководителями проф., д.м.н. В.И.Альбановой и акад. РАЕН, проф., д.м.н. В.И.Ноздриным.

**3-я сторона** – Верхний снимок. Лауреат открытого конкурса на лучшую работу студентов по естественным, техническим и гуманитарным наукам в вузах Российской Федерации, награжденный медалью «За лучшую научную студенческую работу», студент 5 курса Медицинского института Орловского государственного университета Е.Крутых.

Нижний снимок. Участники 3-х Бабухинских чтений в Орле у памятника А.И.Бабухину.

**4-я сторона** – На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Орловского государственного университета налажен массовый выпуск учебных гистологических препаратов для вузов России. На снимках ст. лаборант-гистолог Л.В.Маркина и студентка-кружковец М.Горелова.

---



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

- д-р мед. наук, проф. *Альбанова В.И.* – дерматология  
д-р фармацевт. наук *Арханчев Ю.П.* – фармация, биохимия  
канд. мед. наук *Белоусова Т.А.* – гистология  
**(научный редактор)**  
д-р фармацевт. наук *Гузев К.С.* – фармация  
акад. МАН, д-р мед. наук, – фармакология  
проф. *Кинзирский А.С.* **(отв. редактор)**  
акад. РАЕН, д-р мед. наук, – гистология, фармакология  
проф. *Ноздрин В.И.* **(гл. редактор)**  
канд. хим. наук *Поляченко Л.Н.* – химия

Компьютерный набор – *Нестерина Т.В.*

Печать – *Прибылов С.В.*

ISBN 5-93118-020-6

Издательско-редакционная подготовка и печать текста  
выполнены в ЗАО ФНПП “Ретиноиды”  
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2; тел. 234-61-23.

Сдано в набор 10.11.04. Подписано в печать 28.03.05.

Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Гарнитура Times New Roman. Бумага тип. Печать ризограф.  
Печ. л. 6,1. Тираж 1000 экз.