

**ТЕХНОЛОГИИ
СИСТЕМНОЙ РЕТИНОЛОТЕРАПИИ
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ**

Методические рекомендации

Издание третье

**ЗАО «Ретиноиды»
Москва – 2016**

УДК 615.356:612.017.1:26:577.1
ISBN 978-5-93118-051-9

В методических рекомендациях, разработанных авторским коллективом, приведены усовершенствованные технологии использования лечебных эффектов системной ретинолотерапии в педиатрической практике. Они сделаны с учетом базисных представлений о механизмах действия препаратов ретинола при различных патологических состояниях. На основе результатов целевых исследовательских программ, полученных специалистами разных профилей, обоснованы и сформулированы как общий алгоритм системной ретинолотерапии, так и конкретные схемы коррекции дисфункциональных состояний систем больного организма. Приведены доказательства высокой эффективности усовершенствованных технологий системной ретинолотерапии в комплексной терапии профильных больных, наиболее часто наблюдаемых в педиатрической практике.

Рекомендации предназначены для педиатров: пери- и неонатологов, дерматологов, иммунологов, инфекционистов, хирургов, гинекологов, семейных врачей и других специалистов.

Методические рекомендации утверждены Департаментом здравоохранения г. Москвы, 7 мая 2007 г.

Авторы:

- Ноздрин К.В.** – канд. фармацевт. наук
Кокolina В.Ф. – докт. мед. наук, проф.
Картелищев А.В. – докт. мед. наук, проф.
Альбанова В.И. – докт. мед. наук
Родионова Г.М. – канд. фармацевт. наук, доц.

Под общей редакцией

- Румянцева А.Г.** – чл.-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф.

Рецензенты:

- Марченко Л.Ф.** – засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф. кафедры клинической генетики педиатрического факультета РГМУ
Сидельникова В.М. – докт. мед. наук, проф., зав. отделом невынашивания беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА А	6
Витамин А как фактор регуляции морфогенеза	6
Действие витамина А на клетки эпителиальной природы.....	7
Действие витамина А на клетки мезенхимной природы.....	8
Действие витамина А на развитие опухолей	10
Влияние ретинола пальмитата на иммунитет.....	11
Влияние ретинола пальмитата на регенерацию кожи	12
Дозозависимость эффектов витамина А	13
Естественные источники витамина А	14
Лекарственные препараты с витамином А	15
Ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь (в масле) 100 000 МЕ/мл	15
Мазь Видестим®	17
Мазь Радевит® Актив	17
Мазь Редецил®	17
СИСТЕМНАЯ РЕТИНОЛОТЕРАПИЯ (СРТ)	18
Общие показания к использованию технологии СРТ в педиатрической практике	18
Противопоказания к использованию технологии СРТ	18
Побочное действие СРТ	18
Предупреждение побочных эффектов СРТ	19
Формула технологии СРТ	20
Эффективность использования технологии СРТ в педиатрии	21
СРТ при выхаживании недоношенных детей первых месяцев жизни	21
Имуностимулирующий эффект витамина А у детей с перинатальной патологией	22
СРТ при гипотрофии и рахите	23
СРТ в комплексном лечении пневмонии у детей раннего возраста	23
Системная ретинолопрофилактика острых отитов и отоанtritов как осложнений острых кишечных инфекций	24
Эффективность СРТ в комплексной терапии железодефицитной анемии у детей раннего возраста.....	24
Влияние СРТ на интенсивность туберкулиновых реакций и эффективность лечения туберкулеза легких у подростков	25
СРТ в клинике детских кожных болезней	26

<i>Атопический дерматит у детей раннего возраста</i>	26
<i>Угри</i>	27
<i>Себорея</i>	29
<i>Розацеа</i>	29
<i>Псориаз</i>	30
<i>Обычный аутосомно-доминантный ихтиоз</i>	30
<i>X-сцепленный рецессивный ихтиоз</i>	31
<i>Ихтиозиформные эритродермии</i>	32
<i>Эритрокератодермии</i>	34
<i>Ладонно-подошвенные кератодермии</i>	34
<i>Фолликулярные кератозы</i>	35
<i>Фолликулярный дискератоз Дарье</i>	36
<i>Врожденная пахионихия (синдром Ядассона-Левандовского)</i>	36
<i>Красный волосяной отрубевидный лишай Девержи</i>	37
<i>Пигментная ксеродерма</i>	37
<i>Буллезный эпидермолиз</i>	37
СРТ язв кожи различного происхождения, ожогов и неинфицированных ран	38
СРТ заболеваний глаз	38
СРТ заболеваний желудочно-кишечного тракта	39
СРТ заболеваний мочевыводящей системы	39
СРТ гинекологических заболеваний	39
<i>Урогенитальные инфекции</i>	39
<i>Заболевания молочных желез</i>	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	42
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	43

ВВЕДЕНИЕ

Нормальный рост, развитие, острота зрения, морфология, физиология и функциональное состояние мембранно-клеточного аппарата, гемопоэтической, иммунной систем, а также кожных покровов и других отделов гомеостаза организма ребенка во многом связаны с поступлением и особенностями метаболизма биологически активных форм витамина А. При этом особенно высокая потребность в витамине А приходится на растущий плод, новорожденного, ребенка раннего возраста, а также на известные периоды физиологического вытягивания и полового созревания. Кроме того, существенно повышают потребность в витамине А инфекции, интоксикации, стрессовые ситуации, умственная и физическая нагрузки.

Витамин А, обладая широким диапазоном биологической активности, участвует в процессах фоторецепции, формирования и роста костей скелета, дифференцировки эпителиальных тканей, регуляции проницаемости биологических мембран, обмене нуклеиновых кислот, липидов, мукополисахаридов, белков и др. процессах жизнеобеспечения организма, особенно его быстрорастущих структур. При этом витамин А содержится в женском молоке, но в организме ребенка до 6 мес. он недостаточно усваивается в связи с тем, что в этом возрастном периоде низка активность ферментных систем поджелудочной железы, гидролизующих эфирные связи витамина. Это приводит к уменьшению содержания витамина А в организме ребенка первого полугодия жизни. Кроме того, нарушение всасывания витамина А в тонком кишечнике наблюдается при кормлении ребенка обезжиренной пищей, при недостаточном содержании в ней белка, при нарушениях секреции желчи. А уменьшению его запасов способствуют заболевания печени, пневмонии, сепсис, детские инфекционные заболевания.

При гиповитаминозе А у детей отмечается задержка роста и умственного развития, изменения кожи в виде фолликулярного гиперкератоза, склонность к инфекционным заболеваниям дыхательных и мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. У грудных детей может наблюдаться гидроцефалия, повышение внутричерепного давления, выпячивание родничка, парез лицевого нерва. У детей раннего возраста при гиповитаминозе А возникает серьезная опасность потери зрения при появлении ксерофтальмии и кератомалиции. При дефиците ретинола отмечается задержка полового созревания. Известен гиповитаминоз А врожденного генеза, а также генетически детерминированные его формы, проявляющиеся различными синдромами. В связи с физиологическими особенностями содержания в организме витамина А, его основная роль в развитии патологических процессов, их терапии и профилактике наиболее отчетливо проявляется в аспектах дерматологических проблем. Это весьма актуально у детей с учетом структурно-функциональных и защитных особенностей их кожи, в первую очередь, в раннем возрасте.

Как выяснено, при всех заболеваниях, сопровождающихся нарушениями ороговения, салоотделения, заживления, процессы регенерации существенно ускоряются при целевом использовании лекарственных препаратов, содержащих ретинола пальмитат (РП) – одну из наиболее биологически активных форм витамина А. Это важно для педиатрической практики, поскольку физиологическое состояние кожных покровов и эпителиальных тканей в целом, в силу их защитных свойств, является во многом определяющим в нормальном физическом и психическом развитии ребенка.

Закрытое акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» разработало и выпускает препарат Ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь (в масле) 100 000 МЕ/мл, который удобно назначать детям. Масляный раствор РП легко дозировать капельницей или глазной пипеткой, зная, что в каждой капле содержится определенное количество препарата (3300 МЕ). Подобное обстоятельство важно для педиатрической практики, особенно с учетом дозозависимости эффектов витамина А в больном организме и необходимости строгого расчета терапевтической дозы для детей, исходя из массы тела, зависимости от возраста и характера нозопатологии. Нужно подчеркнуть, что, кроме раствора РП для внутреннего применения, витамин А входит в состав мази Видестим[®], которая при 0,5 % концентрации РП может использоваться, начиная с грудного возраста, а также мазей Радевит[®] Актив и Редecil[®].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА А

С учетом ряда особенностей метаболизма РП, а также в связи с тем, что механизмы действия биологически активных форм витамина А находят лишь фрагментарное освещение в педиатрической литературе и потому недостаточно хорошо известны специалистам, что негативно сказывается на осмыслении медицинской важности витамина А, изложение сути усовершенствованной медицинской технологии системной ретинолотерапии (СРТ) в детской практике предваряется характеристикой этих аспектов проблемы. Обобщение профильной информации по метаболизму биологически активных форм витамина А – ретинола, ретиналя, ретиноевой кислоты, по их влиянию на клетки различного морфогенеза в гипо-А- и гипер-А-витаминозных моделях показало многогранность их эффектов при патологических состояниях. По этим данным здесь следует кратко перечислить важнейшие из них.

Витамин А как фактор регуляции морфогенеза

Под морфогенезом понимают закономерности возникновения и развития клеток (цитогенез), тканей (гистогенез) и органов (органогенез). В основе морфогенеза лежит последовательная экспрессия и репрессия генов под действием регулирующих факторов – это, как правило, вещества, которые, подобно

гормонам, через клеточные и цитоплазматические рецепторы действуют на геном клеток. Факторы морфогенеза модифицируют процессы размножения, дифференцировки и функции клеток (например, фактор роста нервов, эпидермальный фактор роста и др.). Витамин А в определенных границах может быть рассмотрен как фактор морфогенеза, поскольку он отвечает основным его характеристикам. Биологически активные формы витамина А, как и гормоноподобные факторы, образуются в организме из предшественников, поступают в клетки при помощи специфических рецепторов и регулируют экспрессию генов и цитоплазматические процессы. Витамин А необходим для нормального эмбриогенеза. При недостатке и передозировке витамина А потомство рождается с множеством уродств и недоразвитий. У сформировавшихся организмов витамин А контролирует процессы пролиферации, дифференцировки и функции ряда эпителиально- и мезенхимно-клеточных популяций, сказываясь в конечном счете на морфогенезе тканей и органов.

В организме витамин А используется в виде ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты. Ретиналь обеспечивает процесс световосприятия. Ретинол и ретиноевая кислота участвуют в синтезе витамин А-зависимых гликопротеинов. Катаболизм витамина А идет по пути изменения его концевой группы, укорочения боковой цепи и окисления бета-ионового кольца. Витамин А депонируется в печени, находится в крови в комплексе с транспортными белками, опознается клетками-мишенями посредством рецепторов и связывается с внутриклеточными белками. Действие витамина А в клетке связано с гликозилтрансферазами и нуклеиновыми кислотами. Он оказывает выраженное влияние на синтез углеводных комплексов, часть из которых способна определять свойства клеточной поверхности и поведение клетки в целом.

Имеются данные о влиянии биологически активных форм витамина А и их производных на липидный обмен. Установлено, что под действием этих соединений угнетается функция сальных желез, уменьшается содержание холестерина в крови и увеличивается его выделение с желчью, снижается перекисное окисление липидов в эритроцитах, печени, почках и тканях мозга. В то же время обращают на себя внимание сообщения, что в процессе лечения псориаза и ряда других дискератозов ретиноидами в сыворотке крови пациентов уровень холестерина может повышаться.

Действие витамина А на клетки эпителиальной природы

При гиповитаминозе А изменяются пролиферация, дифференцировка и продолжительность жизненного цикла клеток. Эпидермис реагирует на недостаток витамина А истончением ростковой зоны, полиморфизмом ядер, утолщением рогового слоя. Для многослойного плоского неороговевающего и мягкокератинизирующегося видов эпителия при дефиците витамина А характерны кератинизация и гиперкератоз, что отмечено для эпителия полости рта, гортани, пищевода, влагалища. На ранних стадиях гиповитаминоза А в эпителии тонкого кишечника задерживается дифференцировка клеток в зрелые бокаловидные, и падает их функциональная активность. На примере кожи,

роговицы, трахеи, печени, яйцевода показано, что недостаточное поступление в организм хозяина витамина А сопровождается торможением пролиферативной активности эпителиоцитов. В опытах на эксплантатах тонкого кишечника установлено, что при добавлении ретинола к культуре бокаловидных клеток их активность существенно возрастает за счет пополнения численности популяции из клеток-предшественниц. Сходные данные получены также и для секреторных клеток эпителия трахеи, слюнных, слезных желез и желез мочеполовой системы. По мере нарастания гиповитаминоза А на фоне общего снижения пролиферативной активности в некоторых видах эпителия развиваются очаги базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. При этом максимальной чувствительностью к изменению содержания витамина А обладают быстропролиферирующие ткани, такие, как эпителий крипт кишечника. И здесь следует подчеркнуть, что для педиатрической практики это явление с учетом активно развивающейся пролиферации всех клеток особенно важно.

Умеренно повышенные дозы витамина А стимулируют пролиферацию кератиноцитов как в моделях *in vitro* (культура эпителия кожи и эпидермальные эксплантаты), так и *in vivo* у экспериментальных животных и человека. При этом подъем митотической активности клеток происходит параллельно с повышением способности популяции синтезировать ДНК. Отмеченный эффект связан с усилением репарации ДНК и определяется дозозависимым ростом численности клеток, начинающих репликацию ДНК. Подобная закономерность относится к большинству эпителиальных образований кожного типа. При нарастании суммарной дозы витамина А изменения могут этим не ограничиваться, а приводить к появлению участков метаплазированного эпителия. Наблюдаемая слизистая метаплазия – не единственно возможная форма изменений. Так, в составе эпидермиса эмбрионов половозрелых животных для кур, мышей и хомяков описано появление субпопуляций клеток, напоминающих бокаловидные, кубические, каемчатые и цилиарные. Результаты экспериментальных работ позволяют предположить, что в основе описанных выше явлений лежит изменение дифференцировки кератиноцитов. Выявляемые среди них при гипервитаминозе А клетки, обладающие признаками бокаловидных, недолговечны и перестают обнаруживаться вскоре после прекращения действия витамина А. Вместе с тем, в «аномальном» эпителии сохраняются признаки обычного для эпидермиса типа дифференцировки: продолжают образовываться пикнотизированные клетки, теряемые им в поверхностных слоях. Возможно, действие витамина А на дифференцировку эпителиальных клеток выражается не в изменении обычного для них направления специализации, а лишь в усилении синтеза определенных классов гликопротеинов в ограниченной субпопуляции кератиноцитов.

Действие витамина А на клетки мезенхимной природы

Хотя вопрос о реактивности популяций клеток мезенхимной природы на действие витамина А продолжает оставаться недостаточно ясным, в

культуре фибробластов удалось обнаружить клеточные белки, связывающие ретиноевую кислоту. Выраженной чувствительностью к поступлению в организм повышенных доз витамина А обладают макрофаги, общее содержание и локальное тканевое распределение которых может существенно меняться. Так, длительное введение повышенных (в сравнении с физиологическими) доз метилретиноата (накожно и внутривнутрибрюшинно) и 13-цис-ретиноевой кислоты (перорально) приводит к увеличению содержания и фагоцитарной активности макрофагов, наиболее отчетливо выраженному в легких, брюшине, мезентериальных лимфоузлах, печени и селезенке. Совместное нанесение на кожу раствора канцерогена (бензпирен) и метилретиноата, либо 13-цис-метил-7,8-дигидроретиноата показало, что оба ретиноида способны восстанавливать до исходного уровня сниженное бензпиреном содержание макрофагов в печени и частично компенсировать снижение функциональной активности этих клеток.

Витамин А в умеренно повышенных дозах активизирует хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов, а также выброс ими лизосомных ферментов. Небольшие дозы ретиноидов играют роль фактора, поддерживающего продукцию Т-лимфоцитов в физиологических условиях; при повышении поступления этих веществ в организм – происходит стимуляция киллерной активности и пролиферации Т-лимфоцитов, изменяются субпопуляционные соотношения этих клеток в сторону преобладания Т-хелперов. Введение витамина А *in vivo* в повышенных дозах также стимулирует эти реакции.

При недостатке витамина А в организме животных наблюдаются избыточный рост соединительной ткани, ускорение и перестройка остео- и хондрогенных процессов, перераспределение остеобластов, приводящее к истончению костных балок. В противоположность дефициту, гипervитаминоз А сопровождается торможением osteo- и хондрогенных процессов, разрушением кости и хряща, остеопорозом и множественной кальцинацией органов. Чрезмерно большие дозы ретиноидов, в особенности ретиноевой кислоты, вызывают у потомства множественные уродства; с ростом дозы этот эффект увеличивается. Механизм возникновения этих повреждений остается неясным. Другое проявление гипervитаминоза А в мезенхимных клеточных популяциях – общее торможение синтеза структурных белков и усиление образования гликопротеинов, что описано для костной, хрящевой ткани, асептических гранул животных, культур эмбриональных мезенхимных клеток и нормальных фибробластов. В культуре фибробластов кожи человека ретиноевая кислота способна снижать интенсивность синтеза коллагеназы и желатиназы, уменьшать адгезивные свойства фибробластов *in vivo*.

Установлено, что Т-лимфоциты от мышей, получавших 13-цис-ретиноевую кислоту, приобретают повышенную функциональную активность у сингенных реципиентов за счет изменения экспрессии ключевых молекул межклеточного взаимодействия LFA-1 и соответствующих им специфических

лигандов ICAM-1. При этом попадающие в эпидермис лимфоциты сохраняют способность к переносу стимулирующего влияния на пролиферацию кератиноцитов. Способность витамина А оказывать регулирующее влияние на пролиферацию и функцию эпителия и клеток соединительной ткани кожи положены в основу экспериментальных исследований и клинического применения этих веществ для лечения трофических язв и гнойных хирургических ран. Некоторые препараты подобной направленности (Редecil[®], Видестим[®]) успешно применяются в медицинской практике.

Место отдельных сторон механизма действия витамина А становится более понятным из исследований, проведенных на животных-гнотобионтах. Так, у гиповитаминозных крыс, содержащихся в безмикробных условиях, сильнее была выражена гипоплазия лимфоидной ткани. Последующие исследования показали, что животные-гнотобионты могут длительно выживать без витамина А. Но, начиная с 12-й недели опыта, рост животных резко задерживался. Потомство от них, также содержащихся в безмикробных условиях и без витамина А, было жизнеспособным, но имело выраженные отклонения в росте и развитии. Кроме того, установлено, что ретинол понижает свертываемость крови, влияет на выработку фибронектина, способного связывать гепарин и гепарина сульфат. Не исключено, что действие витамина А на систему свертывания крови опосредовано макрофагами, активность которых повышается, приводя в свою очередь, к ускорению удаления избытка тромбина из кровотока.

Таким образом, витамин А имеет отношение к регуляции размножения и функции различных клеточных популяций, что важно для педиатрической практики.

Действие витамина А на развитие опухолей

При изучении развития предопухолевых изменений и опухолей кожи, слизистых оболочек пищевода, кардиальной части желудка, тонкого кишечника, влагалища, шейки матки, молочной железы, трахеи и бронхов был сделан вывод, что введение в организм повышенных доз ретинола значительно снижает канцерогенный эффект полициклических ароматических углеводородов в отношении эпителиальных тканей. Показано также, что при химически индуцированных опухолях у хомяков, содержащихся на диете, лишенной витамина А, под действием диметилбензантрацена на 30 % возрастает частота малигнизации эпителия слизистой оболочки защечных мешков; причем если у контрольных животных гистологические изменения преимущественно выражались в появлении гиперплазии и папиллом, то в группе витамин А-дефицитных животных преобладали инвазивные плоскоклеточные раки. Во всех этих случаях воздействие витамином А сопровождалось более редким появлением новообразований, увеличением продолжительности латентного периода, учащением спонтанной регрессии и понижением степени злокачественности опухолей. Наиболее выраженный эффект наблюдался в отношении доброкачественных опу-

холей. Парентеральное введение и прием внутрь витамина А в отдельных исследованиях оказывали лучший профилактический эффект, чем его местное применение. Позднее в моделях онкогенеза, где в качестве канцерогенов использовали нитрозосоединения и афлатоксины, было подтверждено, что биологически активные формы витамина А обладают в большей степени профилактическим, нежели лечебным эффектом в отношении развития эпителиальных опухолей различной органной локализации. Ретиноиды могут предотвращать изменения, вызванные в цервикальных тканях вирусом папилломы человека. Обнаружена также способность ретинола и ретиноевой кислоты ингибировать рост кератиноцитов кожи человека, инфицированных этим вирусом *in vitro*. Возможно, повышенная чувствительность инфицированных вирусом клеток к действию ретиноидов модулируется через экспрессию продуктов вирусного генома, которые необходимы для поддержания постоянного роста клеток.

Влияние ретинола пальмитата на иммунитет

Опыты по изучению влияния РП на антителообразование в крови гиперииммунизированных мышей введением *E. coli* и вирусов гриппа показали, что РП стимулирует выработку антител к бактериальному антигену *E. coli*. Титр сывороточных антител нарастал с увеличением дозы введенного вещества. В отношении показателя естественного иммунитета, каким является титр интерферона по отношению к вирусным антигенам, РП проявлял слабое иммунодепрессивное действие. Так, у беспородных мышей, получавших однократно внутримышечно 0,0012 г РП в 0,4 мл косточкового масла (индуктор – вирус группа А/Н1N1), титр интерферона составил $(1:256) \pm 10$; у мышей, получавших 0,4 мл растворителя, титр интерферона равнялся $(1:350) \pm 58$, и у не подвергавшихся воздействию витамином А – $(1:267) \pm 30$.

Исследование способности клеток селезенки мышей с растущей опухолью РШМ-5 к розеткообразованию показало, что у животных, получавших РП, способность к стимулированному розеткообразованию возрастала почти в 4 раза. Эта способность сохранялась у мышей с растущей опухолью, но была менее выраженной. Так, в опыте на мышах-самцах линии С57В1 обнаружено, что после однократного внутрибрюшинного введения 15 мг РП в селезенке выявлялось 126 ± 13 розеткообразующих на 1 млн клеток. Предварительная иммунизация эритроцитами барана повышала этот показатель до 474 ± 38 . Введение мышам-самкам линии СВА с привитой опухолью РШМ-5 0,3 мг РП после иммунизации эритроцитами барана повышало количество розеткообразующих клеток с 122 ± 14 до 151 ± 18 . Из этих данных следует, что под действием РП у экспериментальных животных повышается активность иммунокомпетентных клеток. Способность витамина А повышать функциональную активность иммунокомпетентных клеток была проверена в реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Исследование показало, что у мышей, которым вводили РП, местная иммуноклеточная реакция на действие туберкулина была выше. Так,

измерение объемов задних лапок мышей-самцов F1 (C57B1/6хСВА) после введения в подушечку лапки 0,01 ТЕ позволило получить следующие результаты. У мышей, которым вводили внутривенно 2 раза в неделю 0,5 мл 0,2 % раствора РП, объем стопы задней лапки был более чем в 2 раза выше, чем объемы лапок у животных в контрольных сериях.

Исследование иммуномодулирующих свойств РП проводилось на мышах F1 (C57B1/6хСВА) путем анализа процентного содержания Т- и В-лимфоцитов в популяции селезеночных клеток методом иммуофлюоресценции с использованием проточного цитометра «EPICS-C». Из полученных данных следует, что РП при пероральном введении дозозависимо увеличивает содержание в селезенке Т-лимфоцитов. Наиболее высокие показатели этих клеток имели место при введении 700 МЕ/кг/сут. РП. С дальнейшим повышением дозы витамина А содержание Т-лимфоцитов снижалось до 37 %.

Оценку способности РП модифицировать функциональную активность перитонеальных макрофагов проводили в тесте с хемилюминесценцией после стимуляции форболмирилатацетатом. Опыты были поставлены на мышах F1 (C57B1/6хСВА). Установлено, что способностью усиливать хемилюминесценцию стимулированных макрофагов обладал РП лишь в дозе 2100 МЕ/кг/сут. Как более низкие, так и более высокие дозы препарата такого эффекта не вызывали.

Влияние ретинола пальмитата на регенерацию кожи

Исследование проводили на крысах-самках Вистар массой 180–200 г. Хирургические раны наносили, отсекая лоскут кожи с последующей фиксацией краев раны на металлическую рамку. Для получения химического ожога кожу смачивали 0,5 мл ледяной уксусной кислоты. Термические ожоги вызывали путем наложения на кожу на 30 сек предварительно нагретого в кипящей воде в течение 1 мин медного куба массой 50 г с площадью соприкосновения 4 см². Через сутки на месте нанесения химических и термических ожогов возникали раны в виде изъязвлений, заполненных некротическими массами. Начиная со второго дня эксперимента и до заживления, на раневую поверхность ежедневно наносили одну из мазей, содержащих 0,3 %, 0,5 % или 0,7 % РП. В качестве контроля использовали группу крыс, которым мазь не наносили, и животных, получавших аппликации мазевой основы. Каждая из экспериментальных и контрольных групп включала не менее 10 животных. В ходе эксперимента с интервалом 3–5 дней измеряли продольный и поперечный размеры, а также площадь раневой поверхности. Характер течения репаративного процесса оценивали визуально в дни измерений площади ран, а также по результатам гистологического исследования кожи, иссеченной из краев раны в конце 3-й недели, на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф». Кроме того, активность репаративного процесса оценивали еженедельно по числу меченых клеток в эпителии краев раны через 30 мин после введения Н³тимидина и по степени клеточной инфильтрации в грануляционной ткани.

Полученные данные свидетельствуют, что мази с использованными концентрациями РП оказывают положительное влияние на процессы

репаративной регенерации кожи. Ежедневные аппликации мази стимулируют пролиферативные процессы в раневом участке: усиливается активность включения радиоактивного предшественника в клетки эпидермиса, ограничивающего края раны, увеличивается клеточная плотность в зоне грануляций. В совокупности это ведет к ускорению заживления ран, что подтверждается результатами измерения размеров раневой поверхности.

Дозозависимость эффектов витамина А

Действие витамина А на большинство органов и тканей является дозозависимым. В физиологических дозах витамин А в крови находится в комплексе с транспортными белками, в клетках он участвует в окислительно-восстановительных реакциях, формировании зрительных пигментов, образует ретинилфосфат для взаимодействия с гликозилтрансферазами. Его участие в синтезе гликопротеинов приводит к обновлению углеводсодержащих компонентов клеточной поверхности, синтезу гормонов и секретов, межклеточного вещества, фибронектина. Витамин А участвует в контроле пролиферации и дифференцировки эпителиальных тканей, необходим для развития и поддержания функциональной активности органов системы крови и иммунитета. Он занимает важное место в поддержании зрительной рецепции, прозрачности роговицы, нормальных эпителио-соединительнотканых взаимоотношений, в поддержании функциональной полноценности многих органов и систем.

В условиях гиповитаминоза А замедляется синтез гликопротеинов, изменяется выработка гормонов, секретов, нарушается рецепторный состав клеточных поверхностей. В клетках задерживается синтез РНК, уменьшается количество зрительных пигментов, деградирует цитоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, исчезают секреторные гранулы, разрыхляется гликокаликс, нарушается структура межклеточного вещества.

В кератинизирующихся эпителиях усиливаются процессы ороговения. При недостатке витамина А задерживается пролиферация эпителиальных и мезенхимных клеточных популяций вследствие нехватки ростовых факторов и медиаторов. Снижаются адгезивные свойства клеток, естественные клеточные потери популяции. Развиваются функциональная неполноценность железистых эпителиев с их метаплазией в эпителий кожного типа. Страдают скелетные ткани, иммунитет, зрение.

В фармакологических дозах биологически активные формы витамина А в крови могут появляться в не связанном со специфическими транспортными белками состоянии. Повышенные дозы витамина А приводят к образованию избытка ретинилфосфата, расширению спектра белковых акцепторов для гликозилтрансфераз, ускорению гликозилирования, появлению витамина А в липидном слое биомембран, изменению генной экспрессии. На субклеточном уровне это сопровождается гипертрофией цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, обогащением гликокаликса олигосахаридными цепями, изменением биологических свойств мембран, структуры межклеточных

контактов. В фармакологических дозах витамин А стимулирует секрецию гликопротеинов, ослабляет межклеточные взаимодействия.

Эпителиальные клетки чаще дифференцируются по мукоидному типу, а мукоциты интенсивнее секретируют слизь. Усиливается разобщенность клеток, возрастают клеточные потери, активируются пролиферация и регенерация эпителиальных тканей. В крови возрастает содержание аутоантигенов, усиливается фагоцитоз, межклеточные кооперации, пролиферация и функциональная активность лимфоцитов и полиморфонуклеаров.

При воздействии токсических доз, биологически активные формы витамина А в организме обнаруживаются в большом количестве в не связанном с транспортным белком состоянии. Нарушаются окислительно-восстановительные реакции, образуются избыточные количества ретинилфосфата, ускоряются процессы гликозилирования, изменяется состав секретов, в липидном слое мембран появляются А-витаминные «участки» и «поля», изменяются физико-химические свойства мембран. В клетках гипертрофируется пластинчатый комплекс, разрушаются мембраны митохондрий, цитоплазматического ретикулума, нарушается структура гликокаликса и межклеточных контактов. Клетки разобщаются, нарушается состав межклеточного вещества, усиливается фагоцитоз. На уровне клеточных популяций развивается «слизистая метаплазия» ороговевающих эпителиев, гиперфункция мукоцитов, возрастают клеточные потери. Это приводит к нарушению зрения, генерализованному аутоиммунному воспалению, дегенеративным изменениям многих органов и систем.

Таким образом, действие биологически активных форм витамина А является дозозависимым, распространяется на многие органы и проявляется на молекулярном, субклеточном, клеточном, популяционно-клеточном и органном уровнях. Действие ретинола можно разделить на общее и местное. Общее 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. Местное включает в себя торможение процессов ороговения, стимуляцию синтеза гликозаминогликанов, снижение салоотделения и усиление пролиферации эпителиоцитов.

Естественные источники витамина А

Витамин А – жирорастворимый витамин, 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 в витамине А взрослого человека 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. Можно выделить два алиментарных пути преодоления гиповитаминоза А: (1) употребление продуктов, содержащих предшественник

витамина А – бета-каротин, или искусственно обогащенных витаминами; (2) дополнительный прием витамина А отдельно или в составе поливитаминных комплексов. Поскольку витамин А депонируется (в печени), прием его может быть курсовым.

Источниками бета-каротина в летнее время являются коровье молоко и сливки, морковь, тыква, сладкий красный перец, петрушка, шпинат, зеленый лук, шиповник, дыня, абрикосы. Содержание бета-каротина в овощах и фруктах зависит от условий выращивания и сроков хранения. Кроме того, только пятая часть каротина, содержащегося в продуктах, усваивается организмом, при этом лучше – в присутствии жиров. Но для достаточного обеспечения организма бета-каротином нужно употреблять 5–6 порций овощей и фруктов в день. Поэтому при обычном питании достаточное обеспечение организма витамином за счет бета-каротина маловероятно. В условиях городской жизни человек не получает необходимого количества ретинола по нескольким причинам: несбалансированное и недостаточное питание, частое употребление алкоголя, небольшая доля витаминизированных продуктов среди всех продуктов питания, высокая стоимость витаминных и поливитаминных препаратов.

Проявления гиповитаминоза А многообразны. В первую очередь это нарушения зрения – снижение способности к темновой адаптации, ощущение жжения в глазах, ячмени. В дополнение к этому – ощущение хронической усталости, частые инфекционные заболевания, 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.

Лекарственные препараты с витамином А

Ретинол в составе лекарственных препаратов находится в виде двух эфиров – пальмитата и ацетата. Ретинола пальмитат – естественное для организма соединение, в этом виде он усваивается в кишечнике. Ретинола ацетат, прежде чем усвоиться, должен пройти в тонком кишечнике ряд преобразований, в результате которых он превращается в пальмитат. Из-за этого его биодоступность, а значит, и лечебное действие, ниже. Количество витамина А в препарате измеряется в Международных Единицах (МЕ) или миллиграммах. 1 мг ретинола пальмитата соответствует 1817 МЕ, 1 мг ретинола ацетата – 2907 МЕ. Пероральные препараты с ретинола ацетатом врачам хорошо известны, а раствор ретинола пальмитата в масле и мази с витамином А (Видестим[®], Радевит[®] Актив, Редecil[®]) в аптеках появились сравнительно недавно.

Ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь (в масле) 100 000 МЕ/мл представляет собой синтетический аналог витамина А, стабилизированный раствор без вкуса и запаха. Препарат способствует росту и развитию организма, применяется внутрь для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями зрения, процессов ороговения, салоотделения и замедленной эпителизацией. Нормализует тканевой обмен, участвует в

окислительно-восстановительных реакциях, процессах клеточного деления, поддерживает нормальное состояние эпителиев кожи и слизистых оболочек. Введенный внутрь, РП всасывается в кишечнике, с кровотоком поступает в печень, где запасается и хранится в клетках Ито. В крови находится в комплексе с ретинол-связывающим белком и преальбумином, опознается клетками-мишенями посредством рецепторов. Рецепторные белки клеточных поверхностей высвобождают витамин А из комплекса с транспортным белком и переносят внутрь клетки, где он связывается с внутриклеточными белками. Его активность на субклеточном уровне определяется двумя типами ядерных рецепторов, которые способны менять экспрессию генов. РП оказывает дозозависимое влияние на процессы пролиферации быстро обновляющихся эпителиальных тканей, активирует в клетках синтез гликопротеидов, стимулирует их дифференцировку, действует на фибробласты и макрофаги, активирует хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов, стимулирует реакции гуморального иммунитета. Период полувыведения ретинола – около суток, выводится почками, где частично реабсорбируется. Полное выведение происходит примерно в течение месяца.

РП может проявлять раздражающее действие при нанесении на кожу в дозе, начиная с 270 000 МЕ/кг/сут. Аллергизирующего действия препарата не выявлено. В связи с получением новых данных об эффективности высоких доз ретинола при кожных заболеваниях Фармакологическим комитетом МЗ РФ была одобрена новая Инструкция по медицинскому применению раствора ретинола пальмитата в масле 100 000 МЕ/мл. При заболеваниях кожи разрешены к применению дозы 100 000–300 000 МЕ в сутки с продолжительностью курса до 12 недель. Масляный раствор ретинола пальмитата дозируют каплями из дозатора или 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Существуют лекарственные препараты, вызывающие недостаток витамина А, к которым относятся: холестирамин, вазелиновое масло, колхицин. Кортикостероидные гормоны, назначаемые как внутрь, так и наружно, ослабляют действие витамина А, что следует учитывать при лечении, например, аллергодерматозов. Не рекомендуется назначать витамин А во время длительной терапии тетрациклинами – увеличивается риск развития внутричерепной гипертензии. РП следует принимать за 1 час до или через 4–6 часов после приёма холестирамина. Салицилаты и глюкокортикостероиды уменьшают риск развития побочных эффектов, но могут снизить и эффективность лечения. Эстрогены и пероральные контрацептивы, их содержащие, усиливают всасывание ретинола, что может привести к развитию гипервитаминоза А. Употребление алкоголя при лечении РП снижает его терапевтический эффект. РП не принимают одновременно с другими, содержащими витамин А, препаратами во избежание передозировки.

Особые указания. Учитывая особенности метаболизма препарата, принимать его целесообразно поздно вечером перед сном и в ранние утренние часы. РП, как и другие жирорастворимые витамины, лучше усваивается в присутствии жиров пищи, поэтому его можно добавлять маленьким детям в ложку с пищей, содержащей жиры (молоко и заменители грудного молока, сливки, сметана, каша на молоке и др.). Детям старшего возраста рекомендуется употреблять РП после еды или сопровождать прием препарата 2–3 ложками сметаны, либо бутербродом со сливочным маслом, или овощным салатом, заправленным растительным маслом. РП можно запивать молоком. Витамин А быстро разрушается при доступе света и кислорода воздуха. В ЗАО «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. После вскрытия флакон необходимо хранить в холодильнике плотно закрытым, срок хранения вскрытого флакона не более 2 недель.

Мазь Видестим®

препарат, содержащий 0,5 % ретинола пальмитата на водоземulsionной основе. Мазь стимулирует физиологическую и репаративную регенерацию в коже, препятствует избыточному ороговению, активизирует взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и с клетками эпидермиса. Водоземulsionная основа хорошо проводит РП вглубь кожи, при этом увлажняя и смягчая её. Мазь быстро впитывается, не пачкает белье. Показания к ее применению – кожные болезни с нарушением процессов ороговения (сухость кожи, обычный ихтиоз и др.), себорейный дерматит, псориаз в стационарной и регрессирующей стадиях, атопический дерматит, нейродермит и хроническая экзема вне обострения, возрастные изменения кожи и нарушения ее целостности (ожоги, эрозии, язвы, трещины, раны). Применяется как противорецидивное средство при различных дерматозах, а также после прекращения лечения глюкокортикоидными препаратами.

Мазь Радевит® Актив

представляет собой мазь беловатого цвета без запаха, содержит ретинола пальмитат (витамин А), альфа-токоферола ацетат (витамин Е) и колекальциферол (витамин D₃) на водоземulsionной основе. Жирорастворимые витамины усиливают действие друг друга. Мазь обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим и репаративным действиями, нормализует процессы ороговения, усиливает защитную функцию кожи. Ее используют в период ремиссии воспалительных и аллергических заболеваний кожи, после прекращения лечения кортикостероидными мазями.

Мазь Редецил®

представляет собой мазь беловатого цвета без запаха, содержит РП и метилурацил на водоземulsionной основе. Стимулируя удвоение ДНК и деление клеток, препарат усиливает репаративную функцию эпидермиса. Применяется для лечения термических, химических, хирургических и других ран кожи.

СИСТЕМНАЯ РЕТИНОЛОТЕРАПИЯ (СРТ)

Общие показания к использованию технологии СРТ в педиатрической практике

Основными показаниями к применению СРТ служит наличие или риск возникновения у ребенка состояния гипо- и авитаминоза А, которые чаще всего наблюдаются при следующих патологиях.

— При заболеваниях кожи: для предупреждения и лечения ихтиозов, нарушений процессов ороговения, салоотделения и заживления, а также себореи, облысения, болезни Девержи, буллезного эпидермолиза, вариабельной эритрокератодермии, врожденной пахионихии, ихтиозиформных эритродермий, кератодермии, лейкоплакии, нейродермита, псориаза, семейной доброкачественной пузырчатки Хейли-Хейли, угрей, туберкулеза кожи, ульэритемы надбровной, фолликулярного дискератоза Дарье, фолликулярного кератоза и других состояний, сопровождающихся сухостью кожи или замедленной эпителизацией.

— При гипотрофиях, рахите, инфекционных и простудных заболеваниях (пневмония, трахеит, бронхит, ОРВИ, детские инфекции).

— При заболеваниях глаз: пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалиция, конъюнктивит, экзематозные поражения век.

— При эрозивном гастродуодените, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, циррозе печени и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

— При гинекологической патологии.

Противопоказания к использованию технологии СРТ

Прямые. Индивидуальные непереносимость или повышенная чувствительность к компонентам препаратов РП, острые воспалительные заболевания кожи, беременность.

Относительные. Негативные реакции, обусловленные передозировкой. С осторожностью назначают СРТ при нефрите, сердечной недостаточности II–III ст., желчнокаменной болезни и хроническом панкреатите.

Побочное действие СРТ

Ретинола пальмитат в терапевтических дозировках хорошо переносится детьми. При длительном приеме высоких доз (100 000–300 000 МЕ/сут) возможно развитие гипervитаминоза А. У детей грудного возраста могут развиваться гидроцефалия, выпячивание родничка из-за повышения внутричерепного давления. У детей младшего возраста могут наблюдаться кратковременное повышение температуры, сонливость, потливость, рвота, кожные высыпания. В отдельных случаях в первый день применения могут возникать зудящие пятнисто-папулезные высыпания, что расценивается как непереносимость и требует отмены препарата. С уменьшением дозы или при временной отмене

препарата побочные явления проходят самостоятельно. При назначении высоких доз РП при болезнях кожи через 7–10 дней лечения наблюдается обострение местной воспалительной реакции, которое не требует дополнительного лечения и в дальнейшем уменьшается. Общими симптомами гипервитаминоза А являются головная боль, сонливость, вялость, гиперемия лица с последующим шелушением, тошнота, рвота, болезненность в костях нижних конечностей, нарушение походки.

Витамин А в высоких дозировках может оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действие. При назначении высоких лечебных доз витамина А внутрь на длительное время или передозировке могут наблюдаться признаки гипервитаминоза А. Они складываются из общих нарушений (см. выше) и проявлений на коже и слизистых оболочках. К проявлениям на коже относятся гиперемия с последующим шелушением и зуд, повышенная чувствительность кожи, ангулярный хейлит (заеды) и трещинки на губах, высыпания в виде пятен с небольшим шелушением, появление мелких трещинок на фоне гиперемии, сухость кожи, шелушение ладоней и подошв, сухость слизистых оболочек с развитием ринита, конъюнктивита, уретрита. 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, 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. Кроме того, возможны гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение активности трансаминаз, анемия, лимфоцитоз, нейтрофилез и др. отклонения в анализах крови.

Предупреждение побочных эффектов СРТ

В связи с возможностью эмбриотоксического и тератогенного действия очень высоких доз 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. 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. 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 анализы клинических и

биохимических параметров крови и убедиться в отсутствии отклонений, которые могли бы усугубиться в процессе лечения. 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 витамином А, особенно в высоких дозах, беременность должна быть прервана по медицинским показаниям. Явления гипervитаминоза 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 состояние функции печени, назначают гепатопротекторы. При кожных симптомах непереносимости препарата применяют кортикостероидные мази. При наличии почечной недостаточности и нарушений функции печени можно применять только наружные средства на небольшие по площади участки кожи. Этой же методике следует отдать предпочтение также при выраженном ожирении.

Формула технологии СРТ

СРТ является самостоятельным или входящим в комбинацию традиционных способов лечения средств методом комплексного терапевтического воздействия.

Суточная потребность в витамине А в норме в среднем составляет: для детей до 1 года – 1650 МЕ (1 капля РП через день), 1–6 лет – 3300 МЕ (1 капля), 7–14 лет – 5000 МЕ (чередовать 1 и 2 капли через день); для беременных женщин – 6600 МЕ (2 капли) и для кормящих – 8250 МЕ (чередовать 2 и 3 капли препарата через день). В условиях Крайнего Севера дозы для детей, а также для беременных и кормящих женщин повышаются на 50 %.

Профилактические дозы назначают, исходя из суточной потребности, которая составляет: для беременных – 6600 МЕ; для кормящих женщин – 8250 МЕ; для детей до 1 года – 1650 МЕ; от 1 года до 6 лет – 3300 МЕ; от 7 лет и старше – 5000 МЕ.

Лечебные дозы при гиповитаминозах легкой и средней степени составляют для детей до 1 года – 1650 МЕ/сут., от 1 года до 6 лет – 3300 МЕ/сут., старше 7 лет – 5000 МЕ/сут. В дерматологии для лечения угревой сыпи и ихтиозиформных эритродермий препарат назначают по 5000–10 000 МЕ/кг/сут., при других заболеваниях кожи 1000–2000 МЕ/кг/сут., но не более 300 000–400 000 МЕ. Суточную дозу делят на 2 приема. Детям старшего возраста суточную дозу можно назначать в один прием на ночь. Продолжительность курса лечения – от 4 до 12 недель. Перерыв между курсами – 1–3 мес.

В гастроэнтерологии и офтальмологии применяют дозы от 10 000 до 50 000 МЕ/сут. (3–16 капель), в офтальмологии – до 100 000 МЕ/сут. (33 капли).

Продолжительность курса – 1–2 мес. Перерыв между курсами – 1–3 мес. Те же дозировки используются и при наличии у больных различных вариантов гинекологической патологии.

Преимущества технологии СРТ очевидны: удобство применения, сравнительно точная дозировка, безопасность использования у детей любого возраста.

Эффективность использования технологии СРТ в педиатрии

Педиатры давно и успешно используют препараты витамина А при различных патологических состояниях. Основное значение они имеют в комплексном лечении острых инфекционных заболеваний (грипп, корь, скарлатина, пневмония, сепсис, кишечные инфекции и др.) в связи со стимулирующим влиянием на иммунитет. Назначение витамина А способствует более быстрой ликвидации заболеваний и предупреждению их последствий. Препараты витамина А применяют как в лечебных, так и в профилактических целях.

Представленные здесь методические рекомендации по технологиям усовершенствованной СРТ разработаны на основании данных, полученных при лечении большого контингента больных детей с различной патологией. При этом результативность лечения сравнивались с данными контрольных групп детей, получавших традиционную терапию. В соответствии с этим показатели эффективности представлены для каждой нозологии отдельно.

СРТ при выхаживании недоношенных детей первых месяцев жизни

В комплексной системе выхаживания недоношенных новорожденных немаловажным является обеспеченность организма витамином А, запасы которого у них особенно малы, а в периоде перинатальной адаптации создаются все условия для развития гиповитаминоза А. Кроме того, известно, что необходимые для физиологического метаболизма витамина А процессы расщепления ретинола пальмитата в значительной мере зависят от температуры окружающей среды, в частности, от температурных режимов инкубатора.

В результате динамического клинико-лабораторного обследования 309 недоношенных (основная группа) массой тела $1733,3 \pm 31,0$ г (60,5 % – массой до 1600 г) и 38 доношенных (контроль) новорожденных детей установлены следующие важные для выхаживания закономерности.

Содержание витамина А и бета-каротина в сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных в первые дни жизни меняется неоднозначно. Как у здоровых доношенных, так и у недоношенных детей наблюдается постепенное увеличение их концентрации к 8–10-му дню жизни, при этом абсолютные уровни у недоношенных остаются существенно ниже. При наличии у доношенных и недоношенных детей синдрома дыхательных расстройств, тяжелых явлений желтухи содержание в их крови витамина А остается на 8–10-й день низким, но у недоношенных концентрация оказывается ниже.

Включение в комплекс терапевтических мероприятий выхаживания недоношенных новорожденных препаратов витамина А при поддержании оптимальной инкубационной температуры (в зависимости от степени

недоношенности, наличия или отсутствия заболевания) способствует восстановлению первоначальной массы тела в более ранние сроки и большей ее прибавке за первый месяц жизни. Препараты наиболее целесообразно назначать с 4–5 дней жизни детей в течение 2 недель в суточной дозе 3300 МЕ (1 капля).

По результатам регрессионного анализа у недоношенных детей, получавших витамины А и Е, отмечено существенное повышение в крови уровней IgM и IgA вне зависимости от тяжести течения адаптации. Кроме того, при наличии у них инфекционно-воспалительных заболеваний наблюдался прирост содержания в крови E₈-РОК. При этом сами заболевания протекали у них с более выраженной симптоматикой и завершались в более короткие сроки. Тогда как у недоношенных детей, не получавших витаминотерапии, эти иммунологические параметры снижались на фоне более тяжелого течения патологического процесса.

В целом, витаминотерапия повышает адаптационные возможности недоношенных детей, позволяя расширить показания для их более ранней выписки из стационара.

Иммуностимулирующий эффект витамина А у детей с перинатальной патологией

У детей с перинатальной патологией в результате нарушений центральных регуляторных механизмов, эндокринных сдвигов и метаболических расстройств обычно возникают разнообразные иммунологические нарушения, приводящие к высокой заболеваемости и смертности, развитию хронических и вялотекущих инфекционных процессов.

При исследовании недоношенных детей на 2-м этапе выхаживания (1-я группа, 40 детей) и детей раннего возраста с инфекционно-воспалительными заболеваниями на фоне перинатальной энцефалопатии в педиатрическом отделении (2-я группа, 40 детей) установлен существенный дефицит витаминов А и Е в крови, сопровождаемый нарушениями белкового, липидного обмена и иммунологическими расстройствами в виде нарушений количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. При парентеральном применении комплекса витаминов А и Е в форме препарата Аевит в дозе 0,1 мл/кг в сутки в течение 14 дней в 1-й группе по сравнению с контролем выявлен достоверный прирост и более высокий уровень IgM. Достоверных отличий в отношении IgA и IgG и показателей клеточного иммунитета не обнаружено.

Во 2-й группе по сравнению с контролем (n = 25) наблюдалось достоверное увеличение IgG в сыворотке крови; уровень IgA и IgM существенно не менялся. Наблюдалась тенденция к увеличению общего количества лимфоцитов, достоверно возросло среднее количество Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов. При этом количество E-РОК теofilлинрезистентных и E-РОК теofilлинчувствительных лимфоцитов достигло возрастной нормы, а количество E-РОК активных и E-РОК стабильных лимфоцитов превысило ее.

Достоверно повысилась стимулированная ФГА реакция бластной трансформации лимфоцитов.

Учитывая параллельное улучшение показателей белкового и липидного обменов можно сделать вывод, что иммуностимулирующий эффект Аевита проявился в результате улучшения метаболических реакций. Кроме того, в обеих группах наблюдения получен хороший клинический эффект в виде сокращения сроков пребывания в стационаре, что диктует необходимость широкого внедрения этого способа в профильную педиатрическую практику.

СРТ при гипотрофии и рахите

Витамин А относится к числу анаболических витаминов. После его назначения у ребенка начинает быстрее нарастать масса тела, ускоряются рост и развитие. С лечебными целями препараты витамина А назначают, исходя из доз от 5000 до 10 000 МЕ в зависимости от массы тела и тяжести проявлений гипотрофии. Курс терапии определяется характером динамики и темпами редукции и ликвидации ведущей симптоматики заболевания и его последствий.

При рахите витамин А назначают во всех случаях нарушений развития костной ткани. Способствуя формированию стромы костей, он является синергистом терапевтического эффекта витамина D. И в то же время, уменьшая остеопороз, вызванный избыточными количествами витамина D, предотвращает возникновение нежелательных эффектов, в частности, уменьшает риск кальцификации мягких тканей. Так же как и при гипотрофии, с лечебными целями препараты витамина А назначают по 5000–10 000 МЕ (2–3 капли), ориентируясь на вес ребенка и тяжесть заболевания.

СРТ в комплексном лечении пневмонии у детей раннего возраста

Известно, что в течение всего периода заболевания пневмонией у детей раннего возраста имеется параллельный тяжести заболевания существенный дефицит поступления в организм питательных веществ. Это сопровождается различными функциональными нарушениями, в том числе изменениями ферментативной деятельности тонкого кишечника, осложняющими течение основного патологического процесса. На этом фоне происходит резкое обеднение в организме запасов витамина А, важного компонента для нормального функционирования эпителия бронхо-легочной и гастроинтестинальной, а также иммунной систем. Сдвиги, свойственные гиповитаминозу А, отмечаемые у больных даже после редукции клинической симптоматики, обуславливают риск развития рецидивов пневмонии, лежащих в основе ее хронизации.

Включение в лечебный комплекс витамина А в терапевтических дозах 20 000 МЕ (6 капель) в течение 2 недель в виде масляного раствора РП у 84 больных пневмонией детей раннего возраста (группа контроля – 45 детей того же возраста, не получавших препарат) способствовало более быстрому восстановлению общего состояния, аппетита, а также ускорению редукции симптоматики основного процесса, в частности, токсикоза, дыхательной недостаточности, нормализации физикальных данных и ферментативной активности тонкого кишечника. На этом фоне у больных существенно

уменьшались частота и количество осложнений, сокращалась продолжительность заболевания и сроки пребывания в стационаре, особенно при затяжных, рецидивирующих и повторных пневмониях. Полученные результаты сочетались с положительными изменениями содержания витамина А в сыворотке крови исследованных больных, а также параметров, характеризующих состояние антиоксидантной защиты организма (степень гиперактивности ПОЛ биомембран, функциональная активность эритроцитов и др.). При этом катamnестическое наблюдение в течение ближайших 6 мес. после выписки из стационара в группах получавших и не получавших витаминотерапию детей показало, что среднее количество всех заболеваний, приходящихся на одного ребенка, было более низким (соответственно 0,84 против 3,3). Переносимость препаратов оказалась хорошей у всех обследованных детей.

Системная ретинолопрофилактика острых отитов и отоанtritов как осложнений острых кишечных инфекций

Известно, что одним из достаточно частых осложнений острых расстройств пищеварения у детей раннего возраста в связи с имеющейся у них пониженной сопротивляемостью к инфекции является гнойное воспаление среднего уха. При этом отит чаще возникает при токсических формах острых кишечных инфекций. Эти отиты отличаются тяжестью течения и нередко переходят в отоанtritы. Клинически они часто проявляются выраженным токсическим синдромом, резко ухудшающим основное заболевание ребенка. Одним из возможных механизмов такого осложнения является недостаток в организме витамина А, который ведет к дистрофическим изменениям и в конечном итоге к гибели высокодифференцированного эпителия, выстилающего слизистую оболочку воздухоносных путей. При этом регенераторный процесс в эпителии, развивающийся как реакция на гибель дифференцированных клеток, не ведет к восстановлению нормального призматического эпителия, а идет метапластически, приводя к развитию ороговевающего эпителия.

Под наблюдением находились 91 больной ребёнок в возрасте от 2 мес. до 1 года с различными вариантами тяжелых кишечных инфекций. У 46 из них проводилась ретинолопрофилактика подогретым до температуры тела витамином А в каплях, вводимом, с учетом анатомических особенностей их среднего уха и евстахиевой трубы, близкой связи с носоглоткой, по 2 капли в каждое ухо и в обе половинки носа. Количество осложнений отитом в этой группе детей составило 10,8 % (у 5 детей). В контрольной группе больных, не получивших эту профилактику, осложнения отитом составили 68,7 %.

Эффективность СРТ в комплексной терапии железодефицитной анемии у детей раннего возраста

Под наблюдением находились 102 ребенка раннего возраста с верифицированной железодефицитной анемией. У всех пациентов обнаружено снижение уровня гемоглобина (ниже 110 г/л), сывороточного железа (ниже 800 мкг/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки

крови и снижение коэффициента насыщения трансферрина железом. Помимо этого у всех больных обнаружены нарушения показателей липидного обмена (общих липидов, общего холестерина, фосфолипидов, бета-липопротеидов, неэстерифицированных жирных кислот и кетоновых тел). В анамнезе у большинства детей отмечены различные нарушения режимов вскармливания с недостаточным поступлением в организм гемопоэтических веществ (железо, микроэлементы, белки, витамины).

Детям этой группы в комплексную противоанемическую терапию включали препараты витамина А в дозе 1650 МЕ/сут – в возрасте до 1 года (1 капля через день) и 3300 МЕ – от 1 до 3 лет (1 капля) в течение 3–4 недель. Результаты сравнительного анализа с группой контроля (36 больных) показали, что у больных со средней и тяжелой формами железодефицитной анемии, не получавших витамин А, отмечалось частое (примерно у 30 %) присоединение к основному заболеванию внутрибольничной инфекции в виде инфекционно-воспалительных процессов (ОРВИ, отиты и др.), тогда как в основной группе такое присоединение отмечено существенно реже (у 15 % больных) и только при тяжелой форме анемии. Клинические результаты, свидетельствующие о редукции явлений анемии, сопровождались положительными сдвигами и в отношении изученных у них параметров лабораторных показателей. При этом отмечено достоверное сокращение сроков пребывания больных основной группы в стационаре. Высокая эффективность подтверждена также и данными годового катамнеза. Побочных реакций такой терапии не выявлено.

Влияние СРТ на интенсивность туберкулиновых реакций и эффективность лечения туберкулеза легких у подростков

Целесообразность включения ретинола в комплексную терапию больных туберкулезом определялась на основании предварительного исследования влияния препарата в тестах *in vitro*. Результат оценивался по интенсивности стимулирующего эффекта витамина А на активное розеткообразование (Е-РОК).

Под клиническим наблюдением с применением комплекса иммунологических методов исследования, включающего реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на туберкулин (ППД-Л), ингибиции миграции лейкоцитов (ИМЛ) с ППД-Л, пассивной гемагглютинации с туберкулином (РПГА), находились 108 больных различными формами деструктивного туберкулеза легких в возрасте от 16 лет. Лиц мужского пола было 62, женского пола – 46. Очаговый туберкулез диагностирован у 16 больных, инфильтративный – у 22, диссеминированный – у 40, фиброзно-кавернозный – у 21, туберкулема – у 9 больных. У 83 пациентов туберкулез носил распространенный характер. Бактериовыделение отмечено у 62 больных, признаки туберкулезной интоксикации – у 73 пациентов. Специфическая химиотерапия проводилась, как правило, тремя туберкулостатиками с обязательным включением изониазида и рифампицина. В качестве третьего препарата выборочно применяли стрептомицин (канамицин, флоримицин), этамбутол или протионамид (этионамид). Больных распределили на 2 группы, сопоставимые по

полу, возрасту, форме и фазе специфического процесса, характеру противотуберкулезной химиотерапии и состоянию иммунного статуса организма. Основную группу составили 60 пациентов, у которых специфическая химиотерапия сочеталась с приемом ретинола на основании положительного эффекта препарата *in vitro*. Контрольную группу составили 48 больных, получавших аналогичное лечение, но без витамина А, в связи с тем, что в Е-РОК определялось отсутствие чувствительности лимфоцитов к ретинолу.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что ретинол *in vitro* вызывал снижение туберкулиновой чувствительности, выражающееся в достоверном снижении РБТЛ с ППД-Л и активизации ИМЛ с ППД-Л. Кроме того, установлено, что прекращение бактериовыделения в основной и контрольной группах наблюдения отмечено: через 1–3 мес. у 33,3 % и у 27,1 % больных соответственно, через 4–5 мес. – у 76,6 % и 62,5 %, через 6 мес. и более – у 100 % и 100 %, то есть примерно одинаково, с небольшим преимуществом в основной группе. Вместе с тем сроки заживления полостей распада и каверн заметно различались в основной и контрольной группах: через 1–3 мес. – у 35,0 % и у 20,8 %, соответственно через 4–5 мес. – у 64,6 % и 37,8 % и через 6 мес. и более – у 81,2 % и 63 %.

Полученные данные свидетельствуют, что применение витамина А в комплексной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких способствует существенному сокращению сроков бактериовыделения и заживления полостей распада, а также повышению эффективности лечения на стационарном этапе основной терапии.

СРТ в клинике детских кожных болезней

Атопический дерматит у детей раннего возраста. Эффективность СРТ оценивалась по результатам наблюдения за 30 детьми, больными атопическим дерматитом и экземой в возрасте от 1 года до 2 лет. Клинические данные, полученные при обследовании этих детей, сопоставляли с показателями неспецифического иммунитета (фагоцитарная активность лейкоцитов, титры комплемента, пропердина), отдельными фракциями липидов крови (общий холестерин, эфиры холестерина, показатель эстерификации, фосфолипиды, липопротеиды), ацетилирующей способностью организма и концентрацией витамина А в периферической крови. В процессе наблюдения за детьми были установлены эффективные дозы витамина А (5000–10 000 МЕ/сутки) и длительность курса лечения (20–25 дней). Витаминотерапия проводилась на фоне рационального питания при отсутствии использования прочих методов неспецифической десенсибилизации.

У большинства детей положительное действие препарата отмечалось уже в конце первой недели лечения в виде снижения интенсивности кожного зуда и начала эпителизации мокнущих поверхностей и почти полной нормализации состояния кожных покровов к концу курса лечения. Проведенные исследования показали, что, начиная с 10–15-го дня лечения витамином А, резко возрастает количество эозинофилов в периферической крови при

некотором увеличении числа моноцитов. В тот же период времени обнаруживаются значительные нарушения как иммунологических, так и биохимических показателей. К концу курса лечения падению количества эозинофилов соответствовало повышение ацетилирующей способности организма и выравнивание других показателей липидного обмена. Исследования фагоцитарной активности лейкоцитов, титра комплемента и пропердина также показали значительное влияние витамина А на показатели неспецифического иммунитета. Одновременно было установлено положительное влияние витамина А на уровень гемоглобина крови, общее состояние ребенка, его аппетит, прибавку в весе.

Катамнестические наблюдения показали, что при отсутствии интеркуррентных заболеваний, погрешностей в диете и санитарно-гигиеническом режиме ребенка наступает продолжительная ремиссия. Лишь в единичных случаях лечение витамином А повторялось. При этом нормализация состояния кожных покровов наступала в более короткие сроки и при меньшей дозировке препарата.

В период обострения наружное лечение РП не показано. После окончания острого периода при преобладании в клинической картине сухости, трещин, шелушения, лихенификации можно применять местные витамин-А содержащие мази (Видестим®, Радевит®Актив), если поражение кожи довольно ограничено, и РП внутрь – при генерализованной сухости кожи. Применяются сравнительно небольшие дозы РП. Детям препарат назначают в зависимости от возраста и массы тела в течение 1–2 месяцев.

Угри – это хроническое воспалительное заболевание сальных желез, главным образом, лица, спины и груди. Среди различных клинических разновидностей акне наиболее часто встречаются юношеские угри, которые являются самым распространенным поражением кожи пубертатного периода. 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 заболевания приходится на возраст 16–17 лет у девушек и 17–19 лет у юношей, у которых оно чаще принимает тяжелые формы. В большинстве случаев высыпания самопроизвольно разрешаются к 22–25 годам.

Возникая в «переходном возрасте», когда резко обострено критическое отношение к собственной внешности, у подростков угри вызывают подчас серьезные психологические проблемы: состояние депрессии, 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 фактора: себорею, фолликулярный гиперкератоз, действие *Propionibacterium acnes*, воспаление.

Показаниями для назначения СРТ 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 лет. Из них 60 страдали распространенными папуло-пустулезными, 11 – конглобатными угрями. При распространенных папуло-пустулезных угрях высыпания в виде множественных комедонов, узелков, пустул, синюшных пятен и мелких рубчиков на местах бывших элементов располагались на лице, груди, спине и у части больных на плечах. При конглобатных угрях кроме перечисленных элементов имелись болезненные инфильтраты, узлы, некоторые с зоной размягчения внутри, заполненной гноем, крупные пустулы, выраженные келоидные и атрофические рубцы.

Применялись дозы РП 300 000–600 000 МЕ в зависимости от массы тела, тяжести и распространенности заболевания. Прием препарата осуществлялся один или два раза в сутки. Дозу РП 300 000 МЕ принимали на ночь, доза выше 300 000 МЕ разбивалась на 2 приема – 300 000 МЕ на ночь, все остальное – утром. Ночную дозу РП рекомендовалось принимать вместе с жиром (сливочное или растительное масло, сметана). Курс лечения начинали с максимальной дозы препарата, которую больные получали в течение 2–8 недель, затем в зависимости от динамики дозу препарата снижали, и к концу курса она составляла 100 000–300 000 МЕ. Длительность лечения – от 1 до 3,5 месяца. Лечение проводили под контролем биохимического анализа крови, назначавшегося до начала лечения и каждый месяц в течение всего курса. При отклонениях в анализе дозу РП снижали и назначали средства, улучшающие обменные процессы в печени.

На второй неделе лечения у большинства больных возникала 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 РП или дополнительной терапии. Во время шелушения рекомендовалось применение увлажняющего крема. О реакции обострения больных предупреждали заранее 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 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, значительное улучшение – у 48 (67,7 %), улучшение у 18 (25,3 %), незначительное улучшение – у 2.

По окончании курса больным рекомендовалось продолжить лечение ретиновой мазью 0,1 % или 0,05 %. При необходимости курс лечения повторяли (не ранее 2 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 и рецидивам. Наиболее часто его регистрируют в периоде полового созревания. 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 левомецетином, эфиром, борной кислотой, серой, дегтем, лечебные шампуни.

Под наблюдением находились 18 больных себореей. Возраст больных составлял от 16 лет. 10 больных имели изолированное поражение волосистой части головы в виде избыточной сальности и выпадения волос, шелушения кожи, покраснения, зуда; у 8 одновременно отмечались высыпания на коже лица (эритематозно-сквамозные очаги на щеках и на лбу, покрытые желтоватыми сальными чешуйками), у двух из них подобные очаги поражения были на груди. РП назначался в суточной дозе 100 000–200 000 МЕ в зависимости от массы тела один раз в день на ночь. После 2 недель лечения улучшение наблюдалось у всех больных, к концу месяца достигался полный эффект. Различий в зависимости от пола больных не отмечалось.

Применение СРТ 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 придает волосам неопрятный вид и неприятный запах. Результаты лечения больных себореей с использованием РП свидетельствуют, что практически у всех пациентов наступало либо полное выздоровление (50 %), либо значительное улучшение кожного процесса, которое ранее не достигалось другой терапией. При изолированных высыпаниях на лице рекомендуется применение также мази Видестим® или Радевит® Актив (два раза в день тонким слоем).

Роацеа. Заболевание, возникающее не только у мужчин и женщин после 30 лет, но и у подростков, 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 эритемой. Нередко наблюдается образование крупных болезненных узлов. Процесс хронический, периодически обостряющийся, при отсутствии лечения прогрессирующий. У 11 больных, при применении СРТ в дозе 200 000–300 000 МЕ/сутки, достигалось улучшение через 2 месяца терапии. Препарат назначали однократно на ночь с жиросодержащими продуктами. В 2 случаях после снижения эффекта терапии (через 2–3 месяца) назначали

повторные курсы в той же дозе. Одновременно наружно применяли анти-септические 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. СРТ особенно показана при тяжелом течении заболевания и резистентности к другим видам терапии, а также при плохой переносимости наружных средств.

Псориаз. СРТ может применяться при любой форме псориаза, однако, при обычном распространенном псориазе РП может рассматриваться как еще один результативный способ помочь больному и в связи с этим занять свое место в ряду других противопсориазных препаратов, а при пустулезном псориазе СРТ расценивается как единственный эффективный метод лечения. Под наблюдением находились 34 больных псориазом. Возраст больных – от 14 лет. Из них у 25 был распространенный бляшечный псориаз, у 7 – изолированное поражение волосистой части головы, у 1 – ладонно-подошвенное поражение, у 1 – изолированное поражение ногтей и околоногтевых валиков. Одновременно с высыпаниями на коже выраженное псориагическое поражение ногтей отмечалось в 2 случаях. В 29 случаях была стационарная стадия заболевания, в 2 – прогрессирующая, в 1 – регрессирующая.

Назначались дозы РП: 100 000 МЕ – 4 больным, 200 000 МЕ – 10, 300 000 МЕ – 18, 400 000 МЕ – 2. Длительность лечения составила от 2 недель до 2 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 (пациентка страдала холециститом и не переносила никаких жиросодержащих продуктов). Практика показала, что лучше всего поддается лечению СРТ псориаз волосистой части головы – выздоровление достигалось в 100 % случаев за 2–4 недели. У тех больных с распространенным псориазом, где отмечалось поражение волосистой части головы, разрешение высыпаний достигалось в среднем на месяц раньше, чем на других участках. 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 СРТ в прогрессирующей стадии и при экссудативных высыпаниях оказалось малоэффективно. Чем моложе возраст больных, тем быстрее наступает эффект. Одновременно с применением РП наружно назначают индифферентные мази, а на наиболее шелушащиеся участки 0,5–1 % салициловую мазь или 5 % мазь с мочевиной, а также применяют солевые и масляно-молочные ванны. Длительность лечения – от 1 до 3 месяцев.

Обычный аутосомно-доминантный ихтиоз. Под наблюдением находились 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 100 000–300 000 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 больных, наблюдение за которыми проводилось регулярно в течение 3 месяцев, у 2 за месяц произошло полное разрешение высыпаний, значительное улучшение у 2 больных наблюдалось через месяц, у 2 – через 2 месяца, у 1 – через 3 месяца. В одном случае через неделю терапии РП в дозе 200 000 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® или Радевит® Актив, 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® или Радевит® Актив, при отсутствии успеха или при обращении в период, когда шелушение становилось значительным, повторно применяли курс СРТ. Эффективность лечения не ослаблялась, дозы сохраняли прежними.

X-сцепленный рецессивный ихтиоз. Под наблюдением находились 6 больных (все мальчики) в возрасте от 1 года до 13 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 темно-коричневого цвета выражено на разгибательных поверхностях конечностей, на туловище. На внутренних поверхностях конечностей кожа сухая и складчатая. 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 5000–10 000 МЕ на 1 кг массы тела, исходя из клинического эффекта, переносимости и дозы, применявшейся ранее (у лиц, получавших повторные курсы). Улучшение наступало на второй неделе лечения, более выраженный эффект – к концу первого месяца. Значительное улучшение наблюдалось у 5 больных, улучшение – у одного через 1 месяц лечения. Полного разрешения высыпаний достигнуть не удается, 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® Актив или Видестим®. Курсы СРТ 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 больных, практически постоянно применявших мази с РП, удавалось избежать повторных курсов СРТ в течение 2 лет.

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. Выделяют 3 основных формы ихтиозиформных эритродермий: пластинчатый ихтиоз, небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию и буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию.

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 и губ.

Под нашим наблюдением находились 11 больных в возрасте от 1 недели до 27 лет. У больных до 1 года была выражена эритродермия, среднепластинчатое шелушение всего кожного покрова, у детей старше года эритродермия выражена нерезко и шелушение более крупными чешуйками. У взрослых больных кожа не гиперемирована, преобладало шелушение средними и крупными чешуйками. На животе, спине и разгибательных поверхностях конечностей чешуйки крупные, блюдцеобразные, приподнятые с краев, цеплялись за одежду, травмировали кожу в местах прикрепления, где часто наблюдались мелкие трещинки и болезненность. У всех больных наблюдался ладонно-подошвенный гиперкератоз с плотными чешуйками на поверхности кожи. Кончики пальцев плотные, часто трескались, ногтевые пластинки изогнутые, ломкие. Волосы диффузно разрежены. Эктропион и экслабион, выворот век и губ выражены во всех случаях достаточно отчетливо.

РП назначали в суточной дозе из расчета 10 000 МЕ на кг массы тела. У всех больных было отчетливое улучшение, выражавшееся 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-й неделе уменьшалось шелушение. Значительное улучшение у разных больных наступало в сроки – от 1 до 4 месяцев. Полное разрешение высыпаний не наступало ни в одном случае. Ориентиром к прекращению лечения высокими дозами служило отсутствие положительной динамики в течение 2 недель. После этого дозу РП снижали вдвое, дальнейшее лечение проводили в течение 2–8 месяцев. После прерывания приема РП через 3–4 недели наступало обострение. Некоторое ухудшение

наблюдали и при сокращении дозы до 100 000–200 000 МЕ. У большинства больных удалось стабилизировать процесс без повышения дозы РП за счет интенсификации наружной терапии. На несколько месяцев возможна замена перорального приема РП на наружное применение мазей Радевит® Актив 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.

Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия характеризуется универсальным поражением кожи с рождения и аутосомно-рецессивным типом наследования. Под нашим наблюдением находились 23 больных в возрасте от 1 недели. У всех больных с рождения имелись сухость, покраснение и мелкопластинчатое шелушение всего кожного покрова, умеренно выраженный выворот век, губ и деформация ушных раковин, ладонно-подошвенный гиперкератоз. Потоотделение было снижено, отмечались дистрофические изменения ногтевых пластинок, волосы тусклые, ломкие, разрежены. Больных беспокоил озноб, чувство стягивания кожи, незначительный зуд.

Начальные дозы РП у детей максимальны – 10 000 МЕ/кг массы тела. При этом большую часть дозы назначали на ночь, остальную часть – после завтрака. Для достижения эффекта требовалось обычно не менее месяца, и он редко бывал полным. Из 9 больных, наблюдавшихся регулярно 1 раз в неделю, через месяц значительное улучшение отмечено у 5, улучшение – у 2. Лишь одному ребенку 2 лет (максимальная доза – 150 000 МЕ/сутки) препарат пришлось отменить из-за побочных эффектов – стали выпадать волосы. Через 1–1,5 мес. дозы снижали в 2–3 раза вплоть до минимальных поддерживающих. Одновременно наружно применялись различные смягчающие средства и ванны. Лечение мазями с витамином А назначалось нечасто из-за универсального характера поражения кожи и связанного с этим большого расхода мази. Курсы лечения повторяли 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. Гиперкератоз имеет вид корочек, которые с возрастом становятся темнее, иногда почти черного цвета. При их отторжении обнажаются эрозии. Характерен неприятный запах. Волосы и ногтевые пластинки изменяются слабо.

Под нашим наблюдением находились 8 больных с типичной картиной заболевания в возрасте от 2 лет.

Положительная динамика наблюдалась при суточной дозе РП – 1500–2000 МЕ/сут. на кг массы тела. Увеличение дозы может привести к появлению пузырей и эрозированию кожи, уменьшение – к отсутствию эффекта. 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 появлялись к 3–4-й неделям лечения, выраженный эффект – через 1,5–2 месяца. Полученный результат заключался в прекращении образования пузырей, заживлении эрозий, отслоении корок без образования эрозий. Полного разрешения высыпаний добиться не удалось ни в одном случае, значительное улучшение – в 5, улучшение – в 2. Минимальная поддерживающая доза подбиралась очень тщательно в условиях стационара. При дальнейшем ее применении терапевтический эффект не ослаблялся.

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 200 000 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® Актив.

Ладонно-подошвенные кератодермии – группа наследственных моногенных дерматозов, общим признаком которых является нарушение ороговения преимущественно в области ладоней и подошв. Под наблюдением находилось 7 больных – 4 из них с диффузным поражением, остальные – с очаговым. Возраст больных – от 12 лет. Диффузные кератодермии характеризовались сплошным толстым пластом роговых масс с довольно гладкой поверхностью и шелушением только по краям на ладонях и подошвах. Роговые наслоения прорезаны глубокими болезненными трещинами на местах давления, переходили на запястья и боковые поверхности стопы, имели нечеткие эритематозные края. У 2 больных имелись эритематозно-сквамозные очаги на коленях и локтях, у 2 – 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 10 000 МЕ на кг массы тела в сутки, но не более 600 000 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 100 000–200 000 МЕ/сутки. Одновременно проводилось местное лечение кератолитическими средствами, периодическое размягчение роговых масс в горячем мыльно-содовом растворе с последующим механическим их удалением. При интенсивной наружной терапии всегда удавалось добиться значительного улучшения. После 2 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 больных. Результаты лечения были сходны с таковыми после первого курса и не зависели от распространенности высыпаний.

Фолликулярные кератозы – собирательное понятие, включающее несколько нозологических форм (заболеваний), характеризующихся нарушением ороговения в виде гиперкератотических папул в устьях волосяных фолликулов. Под нашим наблюдением находились 24 больных с наиболее часто встречающейся разновидностью фолликулярного кератоза – волосяным лишаем – в возрасте от 6 лет. 19 больных ранее получали лечение различными витаминами, включая витамин А в дозах до 33 000 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 наблюдался стойкий румянец. Ухудшение состояния кожи отмечалось в осенне-зимний период. Как правило, сходные проявления заболевания наблюдались у одного из родителей больного и совпадали по времени появления.

РП назначали из расчета 5000 МЕ на 1 кг массы тела в сутки. Препарат назначали равными дозами утром после завтрака и 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) назначают мази с витамином А как поддерживающую терапию. Наблюдения показывают, что уже после 1-го курса такой терапии удается достигнуть положительного эффекта у всех больных. Причем у подавляющего большинства (87,5%) результат был значительно более выраженным и, главное, стабильным,

чем на фоне традиционного лечения. Поддерживающая терапия надежно закрепляла эффект.

Фолликулярный дискератоз Дарье. Заболевание представляет собой редкое моногенное нарушение ороговения, характеризующееся началом с периода полового созревания, высыпаниями в виде 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. 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 находились 5 больных. Все больные имели типичные проявления заболевания, диагноз подтвержден гистологически.

РП назначали в дозе 150 000–200 000 МЕ в сутки. При попытке увеличить дозу, предпринятой в 2 случаях, через 3–5 дней появлялись пустулезные высыпания. Регрессирование высыпаний происходило медленно, первые признаки улучшения появлялись не ранее 2 недель после начала лечения. Улучшение заключалось в уменьшении количества фолликулярных папул, мацерации и 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 случаях) достигался более скромный эффект.

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 голенях, лейкоплакия на слизистых оболочках полости рта, носа, гортани. Нередки случаи злокачественного перерождения очагов лейкоплакии. Эффективных методов лечения заболевания не разработано. Нами наблюдались 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 двух 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. При лечении других нарушений кератинизации лечебная доза препарата составлялась из расчета 5000 МЕ/кг массы тела. Курс лечения продолжался 1–2 месяца, затем проводилась поддерживающая терапия мазями с витамином А.

Красный волосяной отрубевидный лишай Девержи. СРТ, назначаемая как внутрь, так и наружно, является наиболее эффективным методом лечения этого заболевания. РП является препаратом выбора. Мы отдаем ему предпочтение из-за нечастого возникновения побочных эффектов при хронических кожных заболеваниях, к которым относится болезнь Девержи. Всего наблюдались двое детей – 6 и 12 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 лет через 2,5 месяца лечения высыпания полностью разрешились. Поддерживающего лечения не потребовалось.

Пигментная ксеродерма. Заболевание представляет собой редкое, наследуемое в подавляющем большинстве случаев аутосомно-рецессивное 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 плоскоклеточного рака кожи. Опухоли довольно агрессивны, резистентны к лечению, приводят к гибели больных во втором–третьем десятилетиях жизни. Помимо ограничения инсоляции, использования солнцезащитных средств, антиоксидантов и раннего удаления опухолей применяется СРТ. Суточная доза РП – 100 000–150 000 МЕ, курс лечения – 1–1,5 месяца, в год назначают 2–3 курса.

Буллезный эпидермолиз – гетерогенная группа заболеваний кожи, характеризующаяся наследственно обусловленной неполноценностью дермо-эпидермального соединения. Клинически она выражается отслойкой эпителия слизистых оболочек при незначительной механической травме с образованием пузырей или эрозий и заживлением с формированием рубцовой атрофии кожи. Заболевание начинается с рождения или периода новорожденности. 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 10 000 МЕ на 1 кг веса в сутки, но не более 300 000 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 больным. Положительный эффект достигнут у 59. Эрозии и язвы эпителизировались на 2–7 дней быстрее, чем до лечения. У 2 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 2 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-й 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 14 больным детям, 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 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 2 больных отмечалось улучшение самочувствия и аппетита.

СРТ язв кожи различного происхождения, ожогов и инфицированных ран

При обширных поражениях назначают РП внутрь в суточной дозе 100 000–200 000 МЕ до полного заживления. При локализованных поражениях используют мази Видестим® и Радевит® Актив, 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.

СРТ заболеваний глаз

Наиболее выраженный эффект применение СРТ в детской и подростковой практике при данной патологии наблюдается в случаях наличия у больных длительно текущих и плохо поддающихся традиционной терапии таких глазных болезней, как пигментный ретинит, гемералопия, ксерофтальмия, кератомалация, конъюнктивит, экзематозные поражения век. В офтальмологии обычно применяются дозировки РП до 100 000 МЕ/сут. Продолжительность курса составляет 1–2 мес. (решается врачом по индивидуальным показаниям), а перерыв между курсами (также индивидуально) равен обычно 1–3 мес. Продолжительность полного терапевтического цикла определяется клинико-лабораторными показателями и стойкостью достигнутых результатов.

СРТ заболеваний желудочно-кишечного тракта

В гастроэнтерологической практике у детей и подростков предпочтение для применения СРТ следует отдавать длительно текущим, рецидивирующим формам эрозивного гастродуоденита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, особенно в тех случаях, когда традиционная терапия практически не приносит ощутимых результатов. Витамин А эффективно способствует заживлению и профилактике язв в желудке и 12-перстной кишке (в том числе язв, возникших при применении глюкокортикостероидов), регенерации слизистой оболочки желудка, кишечника, восстановлению нормального содержания бокаловидных клеток в криптах слизистой оболочки кишечника. Витамин А способствует заживлению язв, не снижая базальную и стимулированную секрецию желудочного сока. Применяют его также и у детей с заболеваниями желчевыводящих путей. В гастроэнтерологии применяют дозы от 10 000 до 50 000 МЕ/сут. Продолжительность курса составляет 1–2 мес. (по индивидуальным показаниям), а перерыв между курсами (также индивидуально) равен 1–3 мес.

СРТ заболеваний мочевыводящей системы

Необходимость применения витамина А при этой патологии базируется на свойственном витамину эффекте регенерации эпителиальных тканей почек и мочевыводящих путей. Особенно важным показанием являются заболевания, которые сопровождаются потерей белка, ибо идет также и потеря белка, транспортирующего витамин А. Применяют дозы 10 000–50 000 МЕ/сут. Продолжительность курса составляет 1–2 мес., а перерыв между курсами равен 1–3 мес.

СРТ гинекологических заболеваний

Урогенитальные инфекции требуют обязательного использования такой же схемы применения препаратов витамина А в качестве мощного иммуномодулирующего средства, как и при вульвовагинитах (см. ниже).

Вульвовагиниты являются одной из наиболее распространенных форм гинекологической патологии у детей и подростков. В связи с тем, что в их патогенезе ведущее место отводится иммунодефицитным состояниям, витамин А представляется средством выбора. Назначают РП в соответствии с возрастом больного и тяжестью воспалительных изменений, для чего применяют дозы от 10 000 до 100 000 МЕ/сут. Специалисты считают обязательным также и местное воздействие мазей, содержащих РП. Продолжительность курса составляет 1–2 мес. (по индивидуальным показаниям), а перерыв между курсами (также индивидуально) равен обычно 1–3 мес.

Заболевания молочных желез – довольно часто появляющаяся патология не только в периоде лактации, но также и у новорожденных, девочек и подростков. В комплексной терапии наряду с противомикробной (в соответствии с высеянной патогенной флорой) терапией для ускорения реабилитации используются препараты витамина А как перорально от 10 000 до 50 000 МЕ/сут., так и наружно в составе мазей Радевит® Актив или Видестим®.

Продолжительность курсов определяется характером динамики патологического процесса.

Мастопатии (фиброзно-кистозная болезнь по классификации ВОЗ), нередко диагностируемые как фибroadеномы, занимают второе место по частоте выявляемости опухолей молочных желез у детей и подростков. И в их комплексном лечении высокоэффективно применение витамина А в виде раствора РП и мазей с ним. Они способствуют редукции пролиферативных изменений.

Фиброзно-кистозные мастопатии встречаются не только во взрослом возрасте, но нередко и у девушек-подростков с наличием серьезной эндокринно-гинекологической патологии. Положительный эффект препаратов витамина А в суточной дозе 100 000 МЕ в неспецифической терапии и профилактике мастопатии отмечается многими клиницистами. Нами проведены исследования больных этой группы с целью уточнения показаний к СРТ и дозы витамина А в зависимости от формы поражения молочной железы, выраженности клинических проявлений и динамики течения.

Схема обследования и лечения больных была следующей: после обследования и подтверждения диагноза мастопатии методами маммографии или ультразвукового исследования молочной железы пациенткам в зависимости от выраженности клинических проявлений назначали РП в течение 1 мес. Затем следовал месячный перерыв с повторным клиническим осмотром, после которого пациентки принимали препарат в той же дозе еще 1 мес. После окончания курса проводили контрольное обследование с маммографией или ультразвуковым исследованием молочных желез.

На первом этапе РП назначали в дозе 100 000 МЕ 2 раза в сутки. В дальнейшем, когда на промежуточных осмотрах выяснилось, что препарат хорошо переносится и дает положительный клинический эффект, его стали назначать в более высоких дозировках – по 300 000 и 600 000 МЕ/сут., особенно в тех случаях, когда в клинической картине преобладали болевые ощущения. При повторном клиническом обследовании было установлено следующее: ни в одном из наблюдений не отмечалось признаков непереносимости препарата или его токсического действия; 14 (60 %) пациенток отметили снижение или полное исчезновение болевого симптома, при этом, однако, у 6 из них во время месячного перерыва между 2 циклами приема препарата боли возобновились, хотя и менее интенсивные; у 10 (40 %) пациенток наряду со снижением болевых ощущений отмечено исчезновение части очаговых уплотнений, нагрубания молочных желез, уменьшение или частичное исчезновение кист, повышение эластичности ткани молочной железы. В 2 наблюдениях эффект отсутствовал. В обоих случаях от дальнейшего приема препарата больные отказались. Повторное обследование молочных желез методами ультразвукового исследования или маммографии проведено у 19 пациенток. В 17 случаях не выявлено какой-либо динамики – ни положительного, ни отрицательного характера. В 2 случаях выявлена некоторая положительная динамика,

закрывающаяся, в частности, в снижении числа кистозных образований. Большинство из прошедших повторное обследование пациенток согласились на продолжение приема препарата.

Полученные результаты позволяют констатировать, что применение РП для лечения мастопатии дает положительный эффект, выразившийся в уменьшении количества кистозных образований, повышении эластичности ткани молочных желез, ослаблении болевого синдрома. Полученные результаты подтверждают, что суточная доза РП может быть существенно большей по сравнению с той, что применялась ранее. Вместе с тем, количество циклов приема препарата может быть увеличено при регулярном врачебном контроле его переносимости и наблюдении за динамикой процесса в молочных железах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные технологии СРТ основаны на современном понимании механизмов действия витамина А. В организме человека ретинол, имея свой собственный спектр действия, служит источником образования как ретиналя, так и ретиноевой кислоты, поэтому, вводя в организм ретинол в виде его эфира – ретинола пальмитата, можно повысить содержание всех биологически активных форм витамина А. Являясь фактором морфогенеза, ретинол оказывает регулирующее влияние на размножение и дифференцировку практически всех клеток эпителиального и большой группы клеток мезенхимного происхождения. Через другие биологически активные формы (ретиноль и ретиноевую кислоту) ретинол контролирует световосприятие, размножение половых клеток, функцию сально-волосяных комплексов, процессы размножения и дифференцировки клеток межфолликулярного эпидермиса. Ретинол и его производные являются факторами, поддерживающими иммуногенез, стимулируя как гуморальные так и клеточные иммунные реакции. Эти свойства могут широко использоваться с лечебными и профилактическими целями в педиатрической практике. Многие лечебные эффекты ретинола являются дозозависимыми. Наиболее удобным для применения у детей является Ретинола пальмитат, раствор для приема внутрь в масле 100 000 МЕ/мл, поскольку его легко дозировать каплями и добавлять ребенку в пищу. Для наружного применения могут быть использованы мази с ретинолом – Видестим[®], Радевит[®] Актив и Редецил[®]. Технологии СРТ содержат конкретные рекомендации по применению и дозировке этих препаратов у детей.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т., Никифоров С. А. Витамин А — регулирующий фактор процессов гистогенеза // *Успехи совр. биологии.* — 1990. — № 3(6). — С. 410–418.

Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Михайлов О.И. и др. Функции витамина А // *Успехи совр. биологии.* — 1986. — № 2. — С. 215–227.

Гузев К.С. Фармакокинетика ретинола пальмитата // *Ретиноиды.* — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2014. — Вып. 33. — С. 43–48.

Гузев К.С., Ноздрин В.И. Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами // М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 2003. — 112 с.

Калинина О.В., Альбанова В.И., Ноздрин В.И. Ретинола пальмитат в лечении себорейного дерматита // *Ретиноиды.* — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2014. — Вып. 33. — С. 31–42.

Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. — М.: изд. «Медпрактика-М», 2006. — 640 с.

Корчевая Т.А. Результаты клинического изучения ретиноевой мази // *Ретиноиды.* — М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 1997. — Вып. 4. — С. 58–59.

Мордовцев В.Н., Альбанова В.И., Иванова И.А., Прохоров А.Ю., Сонин Д.Б., Васильчиков В.Г., Гришко Т.Н., Орешкина Ю.И. Ретинола пальмитат в лечении больных с нарушениями кератинизации // *Ретиноиды.* — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2014. — Вып. 33. — С. 19–26.

Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2005. — 127 с.

Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Альбанова В.И., Лаврик О.И. Гистофармакологические исследования кожи (наш опыт). — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2006. — 376 с.

Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. — М.: изд. ФНПП «Ретиноиды», 2004. — 104 с.

Ноздрин В.И., Конь И.Я., Гузев К.С., Волков Ю.Т. Фармакологическая активность ретинола пальмитата // *Ретиноиды.* — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2014. — Вып. 33. — С. 12–18.

Сазыкина Л.Н. Ретинола пальмитат в лечении акне // *Ретиноиды.* — М.: изд. ЗАО «Ретиноиды», 2014. — Вып. 33. — С. 27–30.

Практическое руководство по детским болезням. Т. 1. / Под ред. *Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г.* — М.: изд. «Медпрактика-М», 2003. — 468 с.

Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передающихся половым путем: Руководство для практикующих врачей. Т. VIII. / Под ред. *Кубановой А.А., Кисиной В.И.* — М.: изд. «Литтерра», 2005. — 882 с.

Методические рекомендации

Авторы: Ноздрин К.В., Коколина В.Ф., Картелищев А.В.,
Альбанова В.И., Родионова Г.М.
Под ред. Румянцева А.Г.

М.: изд. ЗАО «Ретиноиды». – 2016. – 44 с.

ТЕХНОЛОГИИ СИСТЕМНОЙ РЕТИНОЛОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Издание подготовили:

- | | | |
|--------------------|---|--|
| Главный редактор | – | акад. РАЕН, докт. мед. наук,
проф. Ноздрин В.И. |
| Научный редактор | – | канд. мед. наук, с.н.с., доц.
Белоусова Т.А. |
| Компьютерный набор | – | Ноздрин К.В. |
| Дизайн обложки | – | Горбаткова И.И. |

Издательско-редакционная подготовка
выполнены в ЗАО «Ретиноиды»
111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, строение 5;
тел.: (495) 234-61-17



Формат издания 60 x 90/16. Объем 2,8 п. л.
Гарнитура Times New Roman.
Тираж 3000 экз.

Применение лекарственного препарата РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ (Витамин А) в дерматологической практике

Нозология	рекомендуемая доза Ретинола пальмитата		курс терапии
Обычный ихтиоз	Детям: 2–5 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки*	Взрослым: 100–200 тыс. МЕ (30–61 капля или 1–2 мл) в сутки	1–2 месяца
	По достижении клинического эффекта препарат отменяют, делают перерыв между курсами 2–3 месяца		
Пластиноччатый ихтиоз, небуллёзная врожденная ихтиозиформная эритродермия	5–10 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки*		2 месяца
	По достижении клинического эффекта препарат отменяют, делают перерыв между курсами 2–3 месяца. Поддержание эффекта достигается применением мазей с ретинола пальмитатом (Видестим®, Радевит®Актив)		
Ладонно-подошвенная кератодермия	10 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки*		1–2 месяца
	По достижении клинического эффекта препарат отменяют, делают перерыв между курсами 2–3 месяца. Поддержание эффекта достигается применением кератолитических мазей (Уродерм®)		
Псориаз, красный волосяной лишай Девержи	Детям: 2–5 тыс. МЕ на кг массы тела в сутки*	Взрослым: 100–200 тыс. МЕ (30–61 капля или 1–2 мл) в сутки	2 месяца
	По достижении клинического эффекта препарат отменяют, делают перерыв между курсами 2–3 месяца. Поддержание эффекта достигается применением мазей с ретинола пальмитатом (Видестим®, Радевит®Актив)		
Фолликулярный дискератоз, семейная доброкачественная пузырчатка Хейли-Хейли, буллёзная врожденная ихтиозиформная эритродермия	50–100 тыс. МЕ (15–30 капль или 0,5–1 мл) в сутки		1–2 месяца
Климатерическая кератодермия (синдром Хакстхаузена)	200–300 тыс. МЕ (61–91 капля или 2–3 мл) в сутки		3–4 недели
	Затем доза снижается до 100 тыс. МЕ (30 капль или 1 мл) в сутки		3–4 месяца
Акне	100–300 тыс. МЕ (30–91 капля или 1–3 мл) в сутки		2 месяца
Себорейный дерматит	200 тыс. МЕ (61 капля или 2 мл) в сутки		2 месяца

* не более 300 тыс. МЕ в сутки. Доза в каплях рассчитывается индивидуально.

Общие рекомендации

У детей доза препарата в МЕ рассчитывается исходя из массы тела. Затем делается пересчёт в капли или миллилитры. Около 3 300 МЕ витамина А составляют 1 каплю препарата. В 1 миллилитре содержится около 30 капль.

Для дозировки каплями рекомендуется использовать капельный дозатор, которым оснащён флакон с препаратом. В случае применения высоких доз возможно использование мерной ложки или шприца.

Настоящие рекомендации составлены для лечения заболеваний с типичным течением у пациентов, не имеющих сопутствующей патологии, которая может ограничить применение препарата. Точную дозировку препарата должен подбирать врач с учётом особенностей пациента и тяжести заболевания.

При назначении ретинола пальмитата женщинам важно убедиться в наличии надёжной контрацепции. Препарат не назначают женщинам, планирующим беременность, беременным и кормящим грудью.

Рекомендации составлены на основании инструкции по медицинскому применению препарата Ретинола пальмитат, раствор для приёма внутрь 100 тыс. МЕ в мл, Методических рекомендаций «Технологии системной ретинолотерапии в педиатрической практике» и клинических наблюдений, опубликованных в открытых источниках.