

## НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ЧЕСОТКИ

### Глубокоуважаемые коллеги !

Нам доставляет особое удовольствие сообщить, что вместо рецептурной формы “Эмульсия бензилбензоата 20%” со сроком годности 7 дней на ФНПП “Ретиноиды” разработан и запатентован новый отечественный лекарственный препарат “Эмульсия бензилбензоата 20%” со сроком годности 2 года.

Этот препарат теперь можно выпускать фабричным способом, хранить на складах и в аптеках, прежде чем он попадет к больному. Благодаря особой технологии изготовления и добавке высококачественных эмульгаторов наша эмульсия при правильном хранении (не ниже +17 °С) не расслаивается и потому не вызывает контактных дерматитов. Достаточно встряхнуть флакон - и препарат готов к использованию.

Мы выпускаем эмульсию в удобной, экономичной (для пациентов с различной площадью поверхности тела) фасовке - во флаконах по 50 г, 100 г и 200 г. Для нужд производственных аптек и стационаров препарат выпускается ангро в канистрах по 10 литров.

Всегда готовы к сотрудничеству с Вами.

Директор ФНПП “Ретиноиды”,  
акад. РАЕН, д-р мед. наук

В.И. Ноздрин

### МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

#### П Р И К А З

13.02.96.

№ 50  
Москва

О разрешении медицинского  
применения

Выписка из Приказа

В соответствии с “Положением о Министерстве здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации”, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 1994 года № 797 ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники (Р.У. Хабриев):

1.1. Зарегистрировать лекарственные средства, указанные в приложении, и внести их в Реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству Министерством здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации.

Передать соответствующую документацию ( регистрационные удостоверения, инструкции по медицинскому применению, временные фармакопейные статьи) на лекарственные средства, указанные в приложении, следующим организациям:

...1.2.5. Фармацевтическому научно-производственному предприятию “Ретиноиды”, г. Москва (п. 6). ...

2. Разработчикам, указанным в пунктах 1.2.1. - 1.2.10., передать промышленные регламенты на лекарственные средства Инспекции государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

3. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра А.Е. Вилькена.



реестре изобретений

15 декабря 1994 г.

*ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РОСПАТЕНТА*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ  
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ИНСПЕКЦИЯ  
ПО КОНТРОЛЮ ЗА КАЧЕСТВОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ

"Утверждаю"  
Начальник Инспекции Государственного  
контроля лекарственных средств и изде-  
лий медицинской техники МЗ и МП РФ  
Р.У. Хабриев  
" 13 " февраля 1996 г.

ВРЕМЕННАЯ  
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Emulsium Benzylis Benzoatis 20%**  
**Эмульсия бензилбензоата 20%**

ВФС 42 - 2603 - 95  
вводится впервые

Срок введения установлен с " 13 " февраля 1996 г.

Срок действия до " \_\_ " \_\_\_\_\_ 199 \_\_ г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на эмульсию бензилбензоата 20%, применяемую в качестве лекарственного средства.

Описание. Однородная эмульсия белого цвета со слабым запахом хозяйственного мыла. По внешнему виду должна соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.161. Допускается незначительное оседание эмульсии, легко устранимое при взбалтывании.

УТВЕРЖДЕНО  
Фармакологическим Государственным комитетом  
25 января 1996 г.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению

**ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20%**  
**Emulsium Benzylis Benzoatis 20%**  
Регистрационный номер 96/50/6

Однородная эмульсия белого цвета со слабым специфическим запахом.

**Фармакологические свойства.** Бензилбензоат оказывает токсическое действие на чесоточных клещей.

**Показания к применению.** Применяют у взрослых и детей в качестве наружного средства для лечения чесотки.

**Противопоказания.** Беременность, период лактации.

**Побочное действие.** Возможно (особенно у детей) возникновение жжения и раздражения кожи. При попадании в глаза эмульсия вызывает сильное жжение, поэтому маленьким детям после обработки надевают распашонку с зашитыми рукавами.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Следует избегать комбинированного применения препарата с другими противочесоточными средствами, содержащими бензилбензоат (Мазь бензилбензоата) и несодержащими его (серная мазь, препарат Спрегаль и т.п.).

**Способ применения и дозы.** Лечение проводят по схеме в течение 4 дней. В первый день производится обработка кожи вечером перед сном. После тщательного мытья под душем теплой водой с мылом пациент взбалтывает эмульсию и втирает ее руками в кожу

рук, затем туловища, и ног, включая подошвы и пальцы. После 10 минутного перерыва процедуру повторяют. Всего в первый день расходуют около половины всего объема эмульсии (100 мл). После обработки кожи больной надевает чистое белье, меняет постельное белье и пользуется обеззараженной верхней одеждой.

На 2-й и 3-й дни делают перерыв в лечении, при этом остатки бензилбензоата не смывают с кожи. На 4-й день вечером больной моется с мылом и проводит втирание, как в первый день, используя оставшуюся эмульсию (около 100 мл). После обработки кожи необходимо еще раз сменить все белье.

Руки после обработки не следует мыть в течение 3 часов; в последующем руки обрабатывают эмульсией после каждого мытья.

Детям до 5 лет препарат разводят кипяченой водой в отношении 1:1.

**Предупреждение:** Избегать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки.

**Срок годности.** 2 года. Препарат не должен применяться по истечении срока годности.

**Условия хранения.** В защищенном от света месте. Вскрытый флакон можно хранить при комнатной температуре в течение 6 месяцев. Список Б.

**Условия отпуска.** Отпускают по рецепту врача.

**Форма выпуска.** По 50, 100 и 200 г во флаконы.

УДК 616.995.428:[615.31' 582.2:615.456.3]

## ЧЕСОТКА: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В НАУЧНОМ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ "РЕТИНОИДЫ"

*В.И. Альбанова*  
ФНПП "Ретиноиды"

**Резюме.** В статье изложен опыт лечения 244 больных с чесоткой, ее последствиями и осложнениями, в том числе 121 больного с постскабиозным дерматитом и 29 - со скабиозной лимфоплазией. Обсуждаются диагностические приемы, выбор метода лечения, основные ошибки в лечении, оптимальные сроки наблюдения. Основа диагностики - микроскопия соскоба кожи, наиболее эффективный метод лечения - применение эмульсии бензилбензоата 20% по 4-х-дневной схеме, оптимальные сроки наблюдения - через неделю после начала лечения и затем каждые 10 дней до полного разрешения высыпаний.

**Ключевые слова:** чесотка, дерматит постскабиозный, лимфоплазия скабиозная.

**Summary.** The results have been reported of treating 244 patients with scabies and posterior complications in skin conditions, including 121 patients with postscabious dermatitis and 29 patients with scabious lymphoplasia. The diagnostics, forms of treatment and optimum follow-up periods have been discussed. Special mention is made of typical faults in treatment. The most important diagnostic test is skin surface biopsy, most effective therapy is an application of benzyl benzoate emulsion, 20% for period of 4 days. It is to follow up patients at a week since the start in treatment and subsequently at intervals of 10 days up to complete clearing.

**Key words:** scabies, postscabious dermatitis, scabious lymphoplasia.

Чесотка - эктопаразитарное заболевание, вызываемое клещом *Sarcoptes scabiei*. В последние годы в Москве отмечается устойчиво высокая заболеваемость чесоткой (91,52 случая на 100000 населения в 1996 г и 72,2 - в 1997 г). Полагаем, что истинные цифры превышают приведенные за счет нерегистрируемых случаев, преимущественно в коммерческих лечебных и консультативных учреждениях и у частнопрактикующих специалистов. Нередко на врачебном приеме встречаются случаи нетипичных проявлений чесотки, а также сочетания различных хронических кожных заболеваний с чесоткой, что представляет известные диагностические трудности. В Научном дерматологическом центре "Ретиноиды" (НДЦ) накоплен довольно большой опыт диагностики и лечения чесотки, который мы представляем в данном исследовании.

**Материалы и методы.** Материалом для анализа служили амбулаторные карты больных чесоткой, обратившихся за консультативной помощью в НДЦ по поводу наличия высыпаний или неэффективности проведенного лечения. Всем больным проводилось микроскопическое исследование соскоба кожи на наличие возбудителей заболевания. Для этого материал, полученный путем соскоба рогового слоя из очагов поражения, помещали на предметное стекло в каплю 10% раствора едкого натра и микроскопировали под малым увеличением.

Обычно материал для исследования берется путем соскоба острым инструментом пораженной кожи. Соскоб можно производить острой ложечкой Фолькмана, скальпелем, бритвой или иглой. Применяются несколько методов лабораторной диагностики - микроскопия материала, помещенного в 10% раствор щелочи (используется наиболее часто), минеральное масло, физиологический раствор [7], 40% раствор молочной кислоты [2]. Предложен метод просмотра материала в люминесцентном микроскопе, что позволяет лучше выявлять яйца и яйцевые оболочки [3], метод эпилюминесцентной микроскопии [4]. Все перечисленные выше методы исследования имеют свои достоинства и недостатки. Мы выбрали микроскопию материала в 10% растворе щелочи, как самый простой и доступный метод, не требующий дорогостоящего оборудования и специальных навыков и выполняемый сразу в присутствии больного в течение нескольких минут.

При возможности осматривали родственников больных и лиц, находящихся с ними в тесном бытовом контакте. Во всех случаях впервые выявленного заболевания заполняли форму №86 и направляли телефонограмму в органы санэпиднадзора.

Лечение *впервые выявленной чесотки* проводилось эмульсией бензилбензоата 20% по 4-дневной схеме в соответствии с Методическими рекомендациями для врачей [3] - 2-кратная обработка всего кожного покрова (исключая волосистую часть головы и лицо у взрослых) с 10-минутным интервалом после мытья под душем с мылом в первый и четвертый дни, смывание остатков препарата на пятый день. В случаях постановки диагноза чесотки наблюдение проводилось на 7-й день после начала лечения, а затем каждые 10 дней до полного

разрешения высыпаний.

Лечение *постскабиозного дерматита* проводилось антигистаминными и седативными средствами, препаратами кальция, наружно применялись при распространенных высыпаниях цинковая болтушка и паста, при локализованных - слабые кортикостероидные мази (гидрокортизоновая 1%, синафлан). На корочки и экскориации наносили фукорцин. При вторичном инфицировании применяли фукорцин и мазь гиоксизон.

В случаях *скабиозной лимфоплазии* проводилось лечение комбинацией кортикостероидной мази (обычно гидрокортизоновой 1%), наносимой на кожу утром, и серной мази, применяемой вечером. Дополнительно в отдельных случаях назначали прижигания жидким азотом отдельных элементов 1-2 раза в неделю и антигистаминные препараты.

**Результаты.** В 1994-1997 гг в НДЦ "Ретиноиды" обратилось 244 больных с чесоткой, ее последствиями и осложнениями. Среди них было 119 лиц женского и 125 - мужского пола. В возрасте до 15 лет - 36 больных (14,75%), 16-30 лет - 91 (37,3%), 31- 40 лет - 61 (25%), более 40 лет - 56 больных (22,95%).

Жителей Москвы было 178 (73%), Московской области - 41(16,8%), приезжих из России и СНГ - 23 (9,4%), иностранцев - 2 человека (0,8%). Длительность заболевания : до 1 месяца - 138 человек (56,6%), 1-3 месяца - 67 (27,4%), более трех месяцев - 39 (16%). Наиболее частым источником заражения были половые партнеры, члены семьи, соседи по комнате в общежитии. Нередко заражение происходило во время командировки, пребывания на отдыхе, у родственников в сельской местности. Иногда заболевание возникало после приезда гостей, в 3 случаях - после пребывания в больнице, в 2 - в родильных домах. Выводы о частоте того или иного пути заражения сделать затруднительно из-за того, что многие больные предпочитают скрывать информацию.

В тех случаях, когда до обращения в НДЦ был поставлен диагноз чесотки (112 больных - 45,9% всех обратившихся в НДЦ), по рекомендации дерматологов применяли эмульсию бензилбензоата 20% - 48, серную мазь - 12, мазь бензилбензоата 20% - 9, спрегаль - 6, растворы по Демьяновичу - 2, саркоптол - 2, аскабиол - 1, антискабин - 1, несколько препаратов последовательно - 28 человек . 16 больных одновременно принимали антигистаминные средства, 3 больных не смогли вспомнить названия применявшихся для лечения препаратов.

Самолечение практиковали 50 человек (20,5% обратившихся в НДЦ): эмульсию бензилбензоата 20% применяли 16 человек, мазь бензилбензоата 20% - 8, серную мазь - 4, саркоптол - 2, спрегаль - 1, аскабиол - 1, несколько препаратов последовательно - 9 человек (в том числе смазывание керосином и чесноком - 2 человека), кортикостероидные мази - 7, бальзам Биттнера - 1, керосином смазывал кожу 1 больной. Никакого предшествующего лечения не получали 50 человек (20,5%). С другими диагнозами до обращения в НДЦ "Ретиноиды" у дерматологов лечилось 32 больных (13,1% обратившихся по поводу чесотки).

В настоящей работе мы не будем останавливаться на клинических проявлениях чесотки - они хорошо известны. Отметим только, что у людей, ежедневно принимающих душ с мылом или гелем для душа и часто моющих руки, высыпания были скудными, типичные чесоточные ходы на кистях были редки, а распространение высыпаний происходило очень медленно. Остановимся более подробно на наиболее частых осложнениях чесотки - постскабиозном дерматите и скабиозной лимфоплазии.

*Постскабиозный дерматит.* Этим термином мы обозначили воспалительные изменения кожи, возникшие после проведения лечения по поводу чесотки акарицидными препаратами либо по общепринятым схемам, либо избыточное. Как видно из вышеприведенных цифр, большинство больных (79,5%) обращалось в наш Центр после лечения у дерматолога или после самолечения акарицидными препаратами. Постскабиозный дерматит развивался в отдельных случаях и после назначения лечения в нашем Центре.

На наш взгляд, постскабиозный дерматит имеет некоторые особенности по сравнению с другими контактными дерматитами. Поражается преимущественно кожа туловища (особенно места давления и трения одеждой) и проксимальных отделов конечностей. На фоне эритемы с нечеткими границами имеются мелкие, едва заметные трещины и эрозии кожи по ходу кожных линий, а также мелкопластинчатое шелушение. В центре и по периферии очагов расположены узелковые и небольшое количество уртикарных элементов. Кроме того, если больной обратился через короткое время после развития дерматита, то на коже имеются остаточные проявления чесотки в виде папул, эрозий, экскориаций и корочек.

Среди 121 больного с постскабиозным дерматитом было 61 мужского пола и 60 - женского. Возраст: до 15 лет - 12 больных (9,9%), 16- 30 лет - 46 (38,1%), 31- 40 лет - 35 (28,9%), более 40 лет - 28 (23,1%).

Дерматит развивался после терапии эмульсией бензилбензоата 20% - у 51 больного, серной мазью - у 9, спрегалем - у 8, мазью бензилбензоата 20% - у 7, растворами Демьяновича - у 2, аскабиолом - у 1, после лечения несколькими препаратами - у 35. Не смогли назвать препарат 7 человек, составом мазь бензилбензоата + синафлан + детский крем равными частями лечился 1 человек.

Как правило, дерматит возникал после избыточного применения препаратов по собственной инициативе пациента, а в ряде случаев и по рекомендации врача (наиболее частые рекомендации - применять препараты ежедневно в течение нескольких дней или повторить курс лечения при продолжающемся зуде и наличии высыпаний, или сменить препарат в той же ситуации). Так, по 2 курса лечения эмульсией бензилбензоата 20% провели 9 больных, неделя ежедневного смазывания назначена 2 больным, 20 дней подряд - 1 больному, 5 курсов провел 1 больной, 10 курсов - еще 1, несколько месяцев подряд лечился еще один пациент. Несмотря на развитие дерматита, проявления чесотки под воздействием акарицидных средств обычно быстро регрессировали. Одновременно дерматит и чесотка сосуществовали в одном случае после однократного нанесения препарата спрегаль, еще в одном случае - многократного. У обоих больных при микроскопии соскоба кожи обнаружены чесоточные клещи.

После первого нанесения акарицидных средств дерматит не отмечался, несмотря на то, что многие больные испытывали чувство жжения непосредственно после нанесения. По-видимому, имеет большее значение кратность нанесения.

Дерматит в отдельных случаях возникал и у лиц, получавших обычный курс лечения эмульсией бензилбензоата 20% по 4-дневной схеме (см. выше). Это может быть связано с повышенной чувствительностью

кожи некоторых больных к бензилбензоату. Дерматиты в 5 случаях развивались у лиц, имевших аллергодерматозы, что можно расценивать как фактор риска.

В одном случае нам встретилось явление фобии - у женщины 39 лет, страдающей вульгарными угрями, которая считала, что в коже живут чесоточные клещи. Больная неоднократно и длительно применяла мазь и эмульсию бензилбензоата 20%, при этом постскабиозного дерматита не развивалось, что поддерживает тезис о повышенной чувствительности кожи некоторых лиц к препаратам, содержащим бензилбензоат.

**Скабиозная лимфооплазия или узелковая чесотка.** Характеризуется наличием сильно зудящих округлых узловатых высыпаний багрово-синюшного цвета, плотных на ощупь, размером до 1 см. Иногда несколько таких элементов располагаются вблизи друг друга, частично сливаясь и образуя крупные плотные бляшки с шелушением или корочками на поверхности. Высыпания сохраняются несколько недель после лечения чесотки.

Скабиозная лимфооплазия отмечалась нами у 29 больных (25 мужчин и 4 женщины). Возраст больных: до 15 лет - 5, 16-30 лет - 10, 31-40 лет - 7, более 40 лет - 7.

Предшествующее лечение - эмульсия бензилбензоата 20% - 10, мазь бензилбензоата 20% - 3, серная мазь - 2, саркопол - 1, несколько препаратов - 9, не смогли назвать препарат - 2, не получали лечения - 2 человека.

Локализация узелков: мошонка - 16, пахово-мошоночные складки - 12, половой член - 11, внутренняя поверхность бедер - 7, ягодицы - 6, паховые складки - 6, подмышечная область - 3, низ живота - 2, область вокруг ануса - 2, область пупка - 1, места давления и трения одеждой - 1 больной. Одновременно лимфооплазия и постскабиозный дерматит отмечались у 5 больных.

Лимфооплазии чаще развивались при неправильном (избыточном) лечении - применение одного курса лечения эмульсией бензилбензоата 20% 4-7 дней подряд - у 7 больных, в том числе 2 раза в день - у 1 больного, применение 2 курсов эмульсии бензилбензоата 20% по 4 дня подряд - у 1 больного, применение 5 курсов эмульсии бензилбензоата 20% - у 2, мази бензилбензоата 20% в смеси с фторокортом - у 1. 12 больных применяли для лечения 2 препарата последовательно, например, 1 курс эмульсии бензилбензоата 20%, затем 2 курса мази саркопол; 10 дней применения эмульсии бензилбензоата 20%, затем серной мази - 10 дней; 1 курс применения эмульсии бензилбензоата 20%, затем аэрозоль спрегаль.

**Обсуждение.** По нашим и зарубежным данным [7], несмотря на рост заболеваемости чесоткой классические случаи заболевания стали встречаться реже, диагностика труднее, типичные чесоточные ходы редки.

**Диагностика.** Единственным надежным методом подтверждения диагноза является нахождение под микроскопом возбудителя заболевания в любой из стадий его развития (яйца, яйцевые оболочки, личинки, взрослые насекомые) [2,4,5,7]. Нам представляется ключевым моментом диагностики правильность взятия материала для исследования. Практически чем лучше взят материал, тем больше вероятность найти под микроскопом возбудителя заболевания. Нельзя не согласиться с Т.В. Соколовой [1], что наилучшие результаты получаются, если врач сам берет материал и микроскопирует его. В настоящее время практически во всех дерматологических учреждениях исследование производит лаборант, выбирая для соскоба элементы по своему усмотрению, что снижает информативность результата. При такой общепринятой практике исследования можно предложить врачу, направляющему больного в лабораторию, обвести авторучкой на коже участки, с которых следует взять соскоб.

**Выбор метода лечения.** В аптеках России для лечения чесотки имеются отечественные препараты - эмульсия бензилбензоата 20% (ФНПП "Ретиноиды"), мазь саркопол, содержащая 10% бензилбензоата, мазь бензилбензоата медицинского 20% (Московская фармацевтическая фабрика), растворы по Демьяновичу (60% раствор гипосульфита натрия и 6% раствор соляной кислоты), простая серная мазь (33%), и мазь Вилькинсона (содержат жидкий деготь, кальция карбонат, очищенную серу, мазь нафталанную, зеленое мыло и воду) и зарубежные - аэрозоль спрегаль (фирма "С.К.А.Т.", Франция) и мазь бензилбензоата 20% (Латвия, Эстония). Кроме того, разрешены для клинического применения два новых препарата - "Якутин", содержащий линдан (фирма "Мерк", Германия) и "Юракс", содержащий кротамитон (фирма "Бристол-Майерс Сквибб", США).

Из отечественных препаратов, на наш взгляд, самым эффективным средством является 20% эмульсия бензилбензоата. Эмульсия легко наносится на кожу, не пачкает постельное белье и одежду, легко удаляется при мытье. Недостатком препарата можно считать нерезкий специфический запах. Раньше использование эмульсии бензилбензоата ограничивалось необходимостью ее изготовления на заказ в аптеке и кратким сроком хранения (не более 7 дней). В настоящее время этот недостаток преодолен путем создания в ФНПП "Ретиноиды" более устойчивой эмульсии со сроком хранения 2 года.

Элгарт М.Л., проводивший сравнительные исследования эффективности различных акарицидных средств, пришел к выводу, что наиболее эффективным и наименее токсичным является 5% крем с перметрином [6]. В России этот препарат не используется.

Мазь бензилбензоата 20% не менее эффективна, чем эмульсия, и может быть препаратом выбора для больного.

Мазь саркопол содержит 10% бензилбензоата. Эта концентрация недостаточна для излечения взрослых больных, но очень удобна для применения у детей.

Лечение растворами по Демьяновичу путем последовательного втирания 60% раствора гипосульфита натрия (раствор №1), а затем 6% раствора соляной кислоты (раствор №2) также достаточно эффективно, но занимает много времени (вся обработка длится около часа). Раствор натрия гипосульфита имеет запах серы, а после обработки остается неприятное ощущение на коже. Необходимость 3 дня не мыться также снижает потребительские свойства препарата.

Серная и серно-дегтярная мази - испытанные временем эффективные средства. Их недостатком является вазелиновая основа, не впитывающаяся в кожу, неприятная на ощупь, придающая коже неопрятный вид. Втирание серной мази в весь кожный покров нарушает перспирацию, мазь пачкает белье, имеет резкий неприятный запах. В целом ощущение жирной неопрятной кожи при необходимости несколько дней воздерживаться от мытья не устраивает многих больных. Нам кажется целесообразным применять ее с целью

"долечивания" на отдельные участки кожи, особенно при скабиозной лимфооплазии. Наш опыт показывает, что хороший эффект оказывает комбинация серной мази со слабыми кортикостероидными мазями (утром - гидрокортизоновая мазь, вечером - серная мазь) в течение 7-10 дней.

Те же недостатки свойственны и мази Вилькинсона, содержащей жидкий деготь, кальция карбонат, очищенную серу, мазь нафталанную, зеленое мыло и воду.

Кротамитон, содержащийся в препарате "Юракс", не так эффективен, как 5% перметриновый крем, а линдан, содержащийся в препарате "Якутин", адсорбируется из кожи в кровь и может быть токсичен для центральной нервной системы при неправильном применении [2,6]. Опыта работы с этими препаратами у нас нет.

Французский препарат спрегаль, выпускаемый в форме аэрозоля, очень удобен в применении, не имеет неприятного запаха. К недостаткам препарата относятся возможность проникновения его через кожу в кровь, возможность аллергических реакций, связанных с попаданием аэрозоля в дыхательные пути во время нанесения и большой расход препарата. Наш опыт показывает, что одной обработки кожи препаратом в отдельных случаях оказывается недостаточно. Эсдепаллетрин - основное действующее вещество препарата, относится к группе нейротоксических и вряд ли может воздействовать на яйца клещей. Нам кажется более целесообразным повторить обработку на 4-5-й день, чтобы воздействовать на метаморфические стадии клещей. Исходя из фармакологических свойств, ни один из используемых в настоящее время в России препаратов не должен применяться однократно. Литературные данные подтверждают наше мнение - среди обследованных после лечения 5% перметриновым кремом 195 больных после однократной обработки оказались здоровыми только 46,7 % [8].

*Эффективность лечения.* Почти половина больных обратилась в наш Центр в связи с неэффективностью лечения в других учреждениях или самолечения. В соответствии с нашими данными, наиболее частыми причинами неэффективного лечения и развития осложнений были: отсутствие периода наблюдения за больными, плохо поставленная лабораторная диагностика (не проводили соскоба кожи или не обнаруживали клещей в материале), неправильная методика применения акарицидных средств, отсутствие дезинфекционных мероприятий, недостаточное внимание к осмотру контактных лиц.

Относительно периодичности наблюдения за больными наше мнение несколько расходится с мнением авторов Методических рекомендаций [3], в которых предлагается осматривать больного сразу после лечения и через 2 недели, а также Т.В. Соколовой, рекомендующей осматривать больного только через 2 недели после первого обращения [1]. Первый осмотр целесообразно делать через неделю, поскольку 4 дней недостаточно для полного разрешения высыпаний даже при успешно проведенной терапии. Кроме того, если у больного развивается постскабиозный дерматит, то через неделю несложно отдифференцировать его от остаточных проявлений чесотки. И, наконец, этот осмотр необходим в психологическом отношении - на этом этапе важно разъяснить больному суть происходящих изменений, подбодрить его, указать на хороший эффект лечения и предотвратить повторное применение акарицидных средств с целью "закрепления эффекта" или "долечивания". Следующий осмотр, если нет осложнений, назначается через 10-14 дней для установления излеченности или реинвазии, что обусловлено сроками метаморфоза клещей [1,2,3]. При развитии скабиозной лимфооплазии целесообразно осматривать больного каждую неделю до разрешения высыпаний.

Складывается убеждение, что все акарицидные средства достаточно эффективны, если лечение проведено правильно. По нашим данным, основными ошибками в лечении были: повторные курсы лечения акарицидными средствами на фоне развившегося дерматита, отсутствие лечения при наличии лимфооплазии, одновременное проведение лечения в семье или контактных лиц, высокая концентрация применяемого препарата у детей, отсутствие обработки рук акарицидными средствами после мытья во время проведения основного курса лечения.

**Заключение.** Чесотка - нередкое в практике дерматолога заболевание, иногда осложняющее другие кожные заболевания и не всегда простое для диагностики. Основа диагностики - микроскопическое исследование правильно взятого материала. Выбор метода лечения обуславливается опытом врача, наличием препарата в аптечной сети, его стоимостью, простотой применения и другими потребительскими свойствами. В наибольшей степени этим требованиям отвечает эмульсия бензилбензоата 20%. Эффективность терапии в значительной мере обусловлена одновременным лечением больного и контактных лиц и 2-кратным осмотром после лечения с недельным интервалом, если нет осложнений. Наиболее частой ошибкой в лечении, приводящей к развитию осложнений, является избыточное применение акарицидных средств.

#### Литература.

1. Соколова Т.В. Инкубационный период и диагностика чесотки. // Вестн. дерматол. 1992, 2, стр. 9-12.
2. Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. Чесотка. М., Медицина, 1989, 176 с.
3. Чесотка. Методические рекомендации для врачей. ЦКВИ МЗ СССР. М., 1992.
4. Argenziano G., Fabbrocini G., Delfino M. Epiluminescence microscopy: A new approach to in vivo detection of sarcoptes scabiei. Arch. Dermatol. 1997, v.133, n.6, p.751-753.
5. Bhutto A.M., Honda M., Kubo Y. et al. Introduction of a fluorescent microscopic technique for the detection of eggs, egg shells and mites in scabies. J.Dermatol., 1993, v.20, n.2, p.122-124.
6. Elgart M.L. A risk-benefit assessment of agents used in the treatment of scabies. Drug Saf., 1996, v.14, n.6, p.386-393.
7. Wolf R., Avigad J., Brenner S. Scabies: the diagnosis of atypical cases. Cutis, 1995, v.55, n.6, p.370-371.
8. Yonkosky D., Ladia L., Gackenhaimer L., Schultz M.W. Scabies in nursing homes: An eradication program with permethrin 5% cream. J.Am.Acad.Dermatol., 1990, v.23, n.6, part 1, p.1133-1136.

УДК 615.31'582.2.099:615.456.3

### ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА "ЭМУЛЬСИЯ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20%" В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** Эмульсия бензилбензоата 20%, приготовленная по методу, разработанному в ФНПП "Ретиноиды", не обладает местнораздражающим, аллергизирующим действием и не оказывает токсического действия на организм экспериментальных животных в остром, подостром и хроническом эксперименте. Низкой подострой токсичностью для мышей обладает 50% эмульсия бензилбензоата. Слабо выраженная хроническая токсичность проявляется у крыс при применении 50% эмульсии бензилбензоата и 100% исходной субстанции препарата.

**Ключевые слова:** бензилбензоат, токсичность, кожа, кровь.

**Summary.** Prepared by the method of Retinoids Co., benzyl benzoate emulsion, 20% does not produce any skin irritative, allergizing effects and shows no acute, subacute and chronic toxicity in laboratory animals. Benzyl benzoate emulsion, 50% shows low subacute toxicity in mice and mild chronic toxicity in rats. Hure benzyl benzoate also displays mild chronic toxicity in rats.

**Key words:** benzyl benzoate, toxicity, skin, blood.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Ориентировочную оценку токсичности препарата по LD<sub>50</sub> проводили на взрослых половозрелых крысах-самцах Wistar массой 200-220 г и белых беспородных мышьях-самцах массой 18-20 г. Экспериментальным животным однократно наносили эмульсию бензилбензоата по 5 мл в концентрации 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 80%, а также 100% действующую субстанцию (бензилбензоат медицинский) на поверхность предварительно выстриженной кожи спины (участок приблизительно 5x5 см). Каждая группа состояла из 8-и особей. Оценка результатов производили на основании учета гибели/выживаемости животных через 1-5 суток после нанесения препаратов.

Ни в одной из экспериментальных групп (как при использовании эмульсий различной концентрации, так и 100 % субстанции) не было отмечено острой или отсроченной гибели животных, в связи с чем вычисление LD<sub>50</sub> произвести не удалось..

Подострую токсичность препарата исследовали на взрослых половозрелых крысах Wistar обоего пола массой 200-220 г. Животным ежедневно в течение 10-и дней на поверхность предварительно выстриженной кожи спины (участок приблизительно 5 x 5 см) наносили по 5 мл эмульсии бензилбензоата в концентрации 5%, 10%, 20%, 30% и 50%, что в пересчете на массу тела составляло соответственно 1,25; 2,5; 5,0; 7,5 и 12,5 г/кг). Каждая экспериментальная группа состояла из 10-и особей. По окончании опыта животных умерщвляли хлороформом. После 10-и ежедневных аппликаций, т.е. по достижении суммарных доз 12,5; 5,0; 50; 75 и 125 г/кг массы животного (соответственно использованным концентрациям) ни в одной из экспериментальных групп не отмечалось гибели крыс, что свидетельствует об отсутствии проявлений подострой токсичности бензилбензоата в изученных концентрациях у данного вида животных.

Приведенные выше результаты демонстрируют низкую токсичность исследованного препарата. В связи с этим дальнейшие исследования были выполнены на взрослых половозрелых мышьях-самцах F1(C57BlxСВА) массой 18-20 г. Данное обстоятельство позволило учесть фактор видовых различий в реактивности животных, а также дало возможность существенно повысить дозировку препарата в расчете на 1 кг массы тела. Экспериментальным животным ежедневно в течение 10-и дней наносили эмульсию бензилбензоата по 2 мл в концентрации 5%, 10%, 20%, 30% и 50% (в пересчете на массу тела соответственно около 5, 10, 20, 30 и 50 г/кг) на обширную поверхность предварительно выстриженной кожи спины (участок приблизительно 3x3 см). В каждой группе использовали по 12 животных. Мышей, доживших до окончания эксперимента, умерщвляли хлороформом.

Кожу животных из места нанесения препарата и внутренние органы (сердце, легкие, печень, почки, селезенку, тимус) фиксировали формалином и заливали в парафин. Окрашенные рутинными красителями гистологические срезы были исследованы с помощью светового микроскопа.

В первые 8 суток ежедневных аппликаций живыми оставались все животные исследованных групп. Дальнейшее нанесение препарата привело к гибели 2-х мышей из 12 (17% от общего числа) после 9 аппликаций препарата в концентрации 50%, что соответствовало суммарной полученной дозе бензилбензоата 450 г/кг.

Из приведенных данных следует, что 50% эмульсия бензилбензоата обладает в отношении лабораторных мышей низкой подострой токсичностью; острые токсические эффекты при данной концентрации препарата не выявлялись. При 20% концентрации бензилбензоата в эмульсии (соответствующей применяемой у человека) не наблюдалось гибели животных ни в остром, ни в подостром эксперименте.

При гистологическом исследовании кожи изменения были выявлены только после применения 50% эмульсии бензилбензоата. Наблюдали утолщение рогового слоя эпидермиса на 5-10% и некоторое увеличение общей толщины эпидермального пласта. В дерме действие 50 % эмульсии бензилбензоата проявлялось признаками умеренно выраженного воспаления - расширением сосудов микроциркуляторного русла сосочкового слоя дермы, отеком межтучной соединительной ткани и инфильтрацией полиморфонуклеарами и мононуклеарами дермы и глубоких слоев эпидермиса.

При применении 50% эмульсии в течение 10-и дней в в строме печени наблюдались группы клеток мононуклеарного ряда, обнаруживались периваскулярные скопления поли- и мононуклеаров, отмечалась вакуольная дистрофия цитоплазмы гепатоцитов и пикнотизация отдельных клеточных ядер.

Морфологическая картина других органов у животных данной серии не отличалась от контрольной.

Таким образом, эмульсия бензилбензоата в концентрации 5-80%, как и 100% субстанция бензилбензоата медицинского, при местном накожном применении у крыс и мышей не проявляет острого токсического действия, в связи с чем достижение LD<sub>50</sub> в данном случае не представляется возможным. В отношении крыс препарат не обладает и подострой токсичностью. В эксперименте на мышьях 50% эмульсия бензилбензоата проявляет слабо

выраженную подострую токсичность по достижении суммарной дозы 450 г/кг. При этом гистологическое исследование кожи и органов различных систем животных позволяет выявить некоторые признаки токсического поражения печени, воспаления дермы, гиперплазии эпидермиса и гиперкератоза.

### ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Материал для исследования составили половозрелые крысы-самки массой 200-220 г. О хронической токсичности препарата судили по поведению животных, их отношению к потребляемой пище и воде, а также по динамике изменения массы тела в течение эксперимента. В конце опыта общетоксическое действие препарата оценивали по морфофизиологическим и биохимическим критериям, отражающим функции основных систем органов: нервной, пищеварительной, кроветворной, эндокринной, выделительной, сердечно-сосудистой, респираторной. Исследовали морфологические и биохимические показатели периферической крови, продолжительность сна под действием гексеналового наркоза, объем мочи, выделенной в течение 3х часов после однократного внутривенного введения стандартного объема воды, микроскопическую характеристику различных органов.

В опытах использовали локальные аппликации эмульсии бензилбензоата в объеме 5 мл в концентрации 5%, 10%, 20%, 30% и 50 % (в пересчете на массу тела соответственно 1,25; 2,5; 5,0; 7,5 и 12,5 г/кг) на поверхность предварительно выстриженной кожи спины (участок приблизительно 5 x 5 см).

*Влияние на состояние системы крови.* На 21-й день эксперимента у животных из хвостовой вены забирали периферическую кровь для рутинного анализа. Определяли концентрацию гемоглобина, мазки фиксировали метиловым спиртом, окрашивали азуром II-эозином, подсчитывали содержание эритроцитов и лейкоцитов, определяли лейкоцитарную формулу.

Таблица 1. Влияние эмульсии бензилбензоата на состояние системы крови у крыс-самок Wistar на 21-е сутки эксперимента ( M ± m, n=8).

Группы животных	Гемоглобин (г/100 мл)	Эритроциты (млн/мм <sup>3</sup> )	Лейкоциты (тыс/мм <sup>3</sup> )	
Интактные	16,0 ± 0,3	8,3 ± 0,2	12,1 ± 2,2	
Получавшие: 5% эмульсию бензилбензоата	16,5 ± 0,4	8,5 ± 0,5	12,5 ± 1,9	
10% "- "-	16,2 ± 0,2	8,2 ± 0,3	12,7 ± 2,0	
20% "- "-	16,4 ± 0,5	8,4 ± 0,4	11,8 ± 2,0	
30% "- "-	16,7 ± 0,4	7,8 ± 0,4	11,9 ± 1,8	
50% "- "-	16,3 ± 0,4	8,3 ± 0,2	12,5 ± 2,2	
	Эозинофилы, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
Интактные	3 ± 0,2	10,2 ± 0,5	64 ± 5	9,3 ± 0,8
Получавшие: 5% эмульсию бензилбензоата	5 ± 0,3	10,3 ± 0,4	72 ± 4	9,0 ± 0,9
10% "- "-	4 ± 0,2	11,8 ± 0,4	76 ± 5	9,5 ± 0,7
20% "- "-	5 ± 0,4	10,6 ± 0,3	72 ± 3	9,4 ± 0,6
30% "- "-	3 ± 0,3	11,3 ± 0,4	65 ± 3	9,7 ± 0,4
50% "- "-	4 ± 0,2	10,7 ± 0,5	66 ± 4	9,1 ± 0,7

Полученные данные (табл. 1) показывают, что в выбранных дозах эмульсия бензилбензоата не вызывает заметных изменений в состоянии крови, т.е. не проявляет в отношении данной системы токсического действия.

*Влияние на функциональную активность печени.* На 21-е сутки эксперимента животным внутривенно вводили раствор гексенала в дозе 80 мг/кг массы тела. Отсчет времени начала наркоза начинали с того момента, когда крыса принимала устойчивое боковое положение и продолжала оставаться неподвижной. За время окончания наркоза принимали наступление пробуждения, когда животное поднималось и сохраняло устойчивое положение на лапах. Полученные результаты суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Длительность гексеналового наркоза у крыс после аппликаций эмульсии бензилбензоата на 21-й день эксперимента (M ± m, n=8).

Группы животных	Длительность гексеналового сна (мин)
Интактные	54 ± 2
Получавшие: 5% эмульсию бензилбензоата	53 ± 3
10% "- "-	53 ± 4
20% "- "-	52 ± 3
30% "- "-	55 ± 5
50% "- "-	63 ± 4

Из приведенных данных видно, что при использовании эмульсии бензилбензоата в 50% концентрации имеет место тенденция к увеличению длительности гексеналового наркоза у крыс, что может отражать развивающееся поражение печени и, как следствие, нарушение ее метаболизирующей функции. Обнаруженные отклонения не достигают, однако, статистически достоверных значений.

Таким образом, тест на продолжительность гексеналового сна продемонстрировал, что эмульсия бензилбензоата в концентрациях 5-30% не вызывает угнетения активности печени. Изменение функции органа, определяемое с помощью данного показателя, регистрируется при максимальной дозировке препарата, достигаемой 20-дневным нанесением 50% эмульсии, что превышает дозу, применяемую у человека, более чем в 500 раз.

*Влияние на функциональную активность почек.* Функциональную активность почек изучали на 20-й день

эксперимента. После однократного внутрижелудочного введения 3,0 мл воды крыс помещали в иммобилизационные клетки, после чего в течение 3-х часов собирали мочу животных в центрифужные пробирки. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние эмульсии бензилбензоата на функциональную активность почек у крыс на 20-й день исследования ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ).

Группы животных :	Объем мочи, выделенной в течение 3-х часов (мл)
Интактные	3,32 ± 0,16
Получавшие:	
5% эмульсию бензилбензоата	3,33 ± 0,25
10% "- "-	3,41 ± 0,23
20% "- "-	3,58 ± 0,19
30% "- "-	3,20 ± 0,13
50% "- "-	3,37 ± 0,20

Результаты (табл. 3) показывают, что нанесение на кожу крыс эмульсии бензилбензоата в изученных дозах не оказывает влияния на способность почек формировать остаточную мочу.

**Влияние на биохимические показатели крови.** В конце опыта (21-е сутки ежедневных аппликаций) у животных под эфирным наркозом забирали кровь из шейных вен, и в этот же день сыворотку подвергали биохимическому анализу. Определяли содержание глюкозы энзиматическим методом, количество белка биуретовым методом, холестерина по методу Илька, мочевины с помощью наборов "Реагент", креатинина и щелочной фосфатазы с помощью наборов фир-

Таблица 4. Биохимические показатели крови у крыс Wistar, получавших эмульсию бензилбензоата.

Группы животных	Глюкоза мМ/л	Белок г/100 мл	Холестерин мг/100 мл	Мочевина мМ/л	
Интактные	4,3 ± 0,3	13,4 ± 0,4	151 ± 11	8,3 ± 0,7	
Получавшие:					
5% эмульсию бензилбензоата	4,2 ± 0,2	12,3 ± 0,3	150 ± 23	6,7 ± 0,3	
10% "- "-	4,4 ± 0,3	13,7 ± 0,5	142 ± 22	7,5 ± 0,6	
20% "- "-	4,6 ± 0,1	15,0 ± 0,4	160 ± 18	8,6 ± 0,4	
30% "- "-	4,9 ± 0,4	14,4 ± 0,4	139 ± 19	7,9 ± 0,5	
50% "- "-	5,2 ± 0,3	14,3 ± 0,3	169 ± 11	7,3 ± 0,4	
	Креатинин мкМ/л	ГОТ ед/мл	ГПТ ед/мл	ЩФ ед/л	Билирубин, мкМ/л
Интактные	82 ± 4,1	21 ± 0,3	5,7 ± 0,6	103 ± 3	13 ± 3,3
Получавшие:					
5% эмульсию бензилбензоата	82 ± 3,9	23 ± 2,2	6,1 ± 0,3	110 ± 9	11 ± 1,2
10% "- "-	85 ± 4,5	22 ± 2,8	6,2 ± 0,6	105 ± 4	10 ± 2,0
20% "- "-	92 ± 3,5	26 ± 1,3	5,0 ± 0,4	112 ± 9	9 ± 2,0
30% "- "-	80 ± 3,3	28 ± 2,1	5,3 ± 0,3	96 ± 10	9 ± 1,8
50% "- "-	87 ± 2,1	24 ± 2,3	4,7 ± 0,4	94 ± 5	10 ± 1,7

мы "Lachema", активность трансаминаз (ГОТ и ГПТ) - колориметрическим методом.

О состоянии углеводного обмена судили по содержанию в сыворотке крови глюкозы, белкового - на основании количества белка, мочевины и креатинина, жирового обмена - по показателю холестерина, функции почек - по содержанию мочевины, различных функций печени - по показателям билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы. Результаты биохимических исследований сыворотки крови суммированы в таблице 4.

Полученные данные показывают, что ежедневное накожное нанесение эмульсий бензилбензоата в различных концентрациях крысам в течение 20-и дней не вызывает у них статистически значимых изменений исследованных биохимических показателей крови по сравнению с контрольными животными.

**Влияние на микроструктуру внутренних органов.** На 21-й день опыта животных умерщвляли хлороформом, после чего определяли массу животных и их органов. Результаты взвешивания массы тела и внутренних органов крыс, получавших эмульсии с различной концентрацией бензилбензоата в течение 20 дней, представлены в таблице 5.

Из приведенных данных следует, что накожное нанесение эмульсии бензилбензоата в концентрациях 5-30% не оказывало токсического действия на экспериментальных животных. Все крысы имели близкую массу тела. Наблюдение над животными показало, что они сохраняли аппетит, поведенческие реакции, оставались подвижными на протяжении всего эксперимента. Результаты взвешивания органов (сердце, легкие, печень, почки, селезенка, тимус) продемонстрировали, что эмульсии бензилбензоата в концентрациях 5%, 10%, 20% и 30% не изменяют их массу. На фоне применения 50% эмульсии у животных к 21-му дню эксперимента отмечалось умеренное снижение органо-соматических показателей печени, почек и селезенки.

Таблица 5. Влияние эмульсий бензилбензоата на органо-соматический показатель - "ОСП" (масса органа/масса тела x100) на 21-й день эксперимента ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Группы животных	Масса тела (г)	Сердце, ОСП (%)	Легкие, ОСП (%)

Интактные	218 ± 4,1	0,395	0,557
Получавшие: 5% эмульсию бензилбензоата	220 ± 5,6	0,399	0,600
10% "- "-	213 ± 4,8	0,403	0,539
20% "- "-	226 ± 5,3	0,414	0,566
30% "- "-	229 ± 5,7	0,410	0,611
50% "- "-	214 ± 3,1	0,401	0,572
	Печень ОСП (%)	Почки ОСП (%)	Селезенка ОСП (%)
Интактные	4,441	0,434	0,278
Получавшие: 5% эмульсию бензилбензоата	4,535	0,433	0,292
10% "- "-	4,765	0,440	0,286
20% "- "-	4,576	0,453	0,305
30% "- "-	4,338	0,457	0,317
50% "- "-	4,110	0,386	0,252

Для гистологического исследования фрагменты органов фиксировали в формалине или в смеси формалин-96° этанол-ледяная уксусная кислота в соотношении 9:3:1. Парафиновые срезы окрашивали рутинными красителями и просматривали с помощью светового микроскопа. Морфологические исследования выявили следующие особенности микроскопического строения изученных органов.

В препаратах почек животных, получавших 5-30% эмульсию отличий от препаратов контрольной группы крыс (интактных) обнаружено не было. При применении 50% эмульсии в корковом и мозговом веществе почек отмечалось повышенное кровенаполнение сосудов на фоне морфологической сохранности клубочкового и канальцевого аппарата.

При применении 50% эмульсии в препаратах печени наблюдались периваскулярные скопления поли- и мононуклеаров, вакуольная дистрофия цитоплазмы гепатоцитов и пикнотизация отдельных клеточных ядер.

В группе крыс, получавших 50% эмульсию бензилбензоата, в препаратах селезенки была отмечена редукция объема белой пульпы и повышенное кровенаполнение синусоидных гемокапилляров.

При исследовании срезов сердца, легких, тимуса, тонкой и толстой кишки изменений при применении эмульсии бензилбензоата обнаружено не было.

Таким образом, при накожном 20-дневном применении эмульсии бензилбензоата в концентрации 5-30% токсического действия на органы и систему крови не обнаружено. В этих условиях не подвергаются существенным изменениям показатели белкового, жирового, углеводного обмена, функции печени и выделительной способности почек. Отдельные признаки повреждения органов начинают выявляться при 50% концентрации бензилбензоата в препарате и свидетельствуют об умеренно выраженном гепато- и нефротоксическом действии высокой концентрации препарата у крыс в хроническом эксперименте.

### АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА

Аллергизирующее действие эмульсии, содержащей бензилбензоат, проводили в опытах на беспородных морских свинках массой 300-350 г белой масти на модели накожных аппликаций. С этой целью на боковой поверхности туловища выстригали участок 4x4 см, на который наносили ежедневно в течение 10 дней эмульсию бензилбензоата соответствующей концентрации (табл. 6). Исследованные группы состояли из 10-и животных. Наличие или отсутствие сенсibilизации выявляли через 5 дней после окончания нанесения препарата. Для этого на кожу ушка животного наносили 0,3 мл эмульсии бензилбензоата в разрешающей дозе в виде аппликации после чего через 6, 12 и 24 часа изучали местную аллергическую реакцию. Интенсивность последней оценивали по величине отека: инженерным микрометром измеряли толщину ушек. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Из результатов исследования видно, что все подопытные животные дали отрицательный результат. Это позволяет утверждать, что эмульсия бензилбензоата в изученных концентрациях не обладает аллергизирующим действием.

Таблица 6. Результаты исследования аллергизирующих свойств эмульсии, содержащей бензилбензоат (ББ).

Концентрация ББ в эмульсии, %	Количество аппликаций	Ответная реакция*	
		положительная	отрицательная
5	10	0/10	10/10
10	10	0/10	10/10
20	10	0/10	10/10
25	10	0/10	10/10
30	10	0/10	10/10

Примечание: в числителе - число животных с соответствующей реакцией, в знаменателе - число животных в группе.

### МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА

Местнораздражающее действие эмульсии, содержащей бензилбензоат, также как и аллергизирующее действие, исследовали на белых беспородных морских свинках - самках массой 300-350 г на модели накожных аппликаций. Животным на правой боковой поверхности тела выстригали участок размером 2x2 см.

Экспериментальные группы содержали по 5 животных. Эмульсию наносили и распределяли по всей площади лопаточкой. Аппликации проводили ежедневно в течение 5-и дней. Реакцию оценивали с помощью шкалы парных баллов по выраженности эритемы и отека в месте тестирования (табл. 7).

Таблица 7. Результаты исследований кожнораздражающего действия эмульсии, содержащей различные концентрации бензилбензоата.

Концентрация бензилбензоата %	Количество аппликаций	Количество морских свинок с положительной реакцией*	Баллы реакции
5	5	0/5	-
10	5	0/5	-
15	5	0/5	-
20	5	0/5	-
25	5	1/5	+
30	5	3/5	++

Примечание: в числителе указано наличие эритемы, в знаменателе - отека.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что, начиная с 25% концентрации, эмульсия бензилбензоата вызывает эритему и отек кожи в месте нанесения препарата, что свидетельствует о наличии у данного препарата кожнораздражающего действия в концентрации действующего начала, превышающей рекомендованную для применения в клинике.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное исследование биохимических, физиологических, морфологических и некоторых других показателей у различных экспериментальных животных в условиях накожных аппликаций эмульсии бензилбензоата различных концентраций, а в отдельных экспериментах и исходной 100% субстанции показало, что данный препарат обладает весьма низкой токсичностью, а в рекомендованной к использованию у человека концентрации (эмульсия бензилбензоата 20%) вообще не обнаруживает острой, подострой и хронической токсичности, а также аллергизирующего и местнораздражающего действия.

УДК 615.31'582.2:615.456.3

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20 %.

К.С. Гузев  
ФНПП "Ретиноиды"

**Резюме.** Исследована дисперсность эмульсии бензилбензоата 20%, полученной вручную и на роторно-пульсационном аппарате. Установлено, что роторно-пульсационный аппарат позволяет получить препарат с более мелкими каплями лекарственного вещества по сравнению с рекомендуемой технологией.

**Ключевые слова:** фармация, технология лекарств, эмульсия, бензилбензоат, дисперсность.

**Summary.** Benzyl benzoate emulsion, 20% of high dispersity was prepared in a rotary-pulsating apparatus.

**Key words:** pharmacy, drug technology, emulsion, benzyl benzoate, dispersity.

Основной качественной особенностью эмульсии бензилбензоата 20% (ББ), выпускаемой ФНПП "Ретиноиды", можно считать ее высокую дисперсность. По мнению специалистов, ББ является самым эффективным средством для лечения чесотки. Для проведения эффективного и безопасного лечения его эмульсия должна быть мелкодисперсной. Степень дисперсности препарата имеет принципиальное значение еще и потому, что ББ представляет собой весьма токсичное соединение. При попадании его на кожу могут образовываться ожоги, сопровождающиеся вторичным инфицированием и формированием рубцов. Такой результат лечения может быть получен при использовании эмульсии, имеющей крупные капли субстанции [2]. Однако, несмотря на это, до сих пор руководящие органы аптек (департаменты, отделы фармации при городском или районном управлении здравоохранения) допускают изготовление эмульсии в условиях аптек без применения специального технологического оборудования. Примером этому может служить публикация, посвященная разъяснению состава и технологии приготовления эмульсии бензилбензоата 20% [1].

Таким образом, факты свидетельствуют, что эффективность и безопасность применения препаратов. ББ зависит от его дисперсности. Этот показатель характеризует качество и требует определенной регламентации и ограничения. Поэтому целью данного исследования было изучение дисперсности ББ в препаратах, приготовленных с помощью размельчителя тканей (РТ 1) и с помощью роторно - пульсационного аппарата (РПА).

**Материалы и методы.** Объектами исследования служили: 1) эмульсия ББ 20%, полученная с помощью РТ-1, в соответствии с Приказом МЗ РФ № 308 от 21.12.97 (приложение 15, состав 6); 2) эмульсия ББ 20%, полученная на оборудовании ФНПП "Ретиноиды" с помощью РПА (серия 020898);

Размеры капель оценивали по их площади, измеренной с помощью аппаратно-программного комплекса фирмы "ДиаМорф" (Россия). По результатам измерений оценивали распределение капель по группам в зависимости от площади: до 1 мкм<sup>2</sup> - 1-я, от 1 до 3 мкм<sup>2</sup> - 2-я, от 3 до 5 мкм<sup>2</sup> - 3-я, от 5 до 7 мкм<sup>2</sup> - 4-я, от 7 до 10 мкм<sup>2</sup> - 5-я, от 10 до 15 мкм<sup>2</sup> - 6-я, от 15 до 20 мкм<sup>2</sup> - 7-я, от 20 до 25 мкм<sup>2</sup> - 8-я, от 25 до 30 мкм<sup>2</sup> - 9-я и более 30 мкм<sup>2</sup> - 10-я группы.

Подготовку образцов для измерений осуществляли путем добавления к 1 мл эмульсии ББ 9 мл глицерина (ФС 42-2202-84) и тщательно перемешивания встряхиванием. Глицерин использовали для создания вязкой среды,

предотвращающей дрожание мелких капель бензилбензоата при микроскопическом исследовании. Каплю раствора наносили на предметное стекло, накрывали покровным и помещали на предметный столик микроскопа. Исследование дисперсности начинали через 15-20 минут после приготовления препарата.

**Результаты.** Эмульсии бензилбензоата 20%, приготовленные различными методами, статистически значимо различаются по среднему размеру капель:  $6,4 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$  - для приготовленной с помощью РТ-1 и  $5,02 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$  - для РПА. Вероятность различий составляет 99%. Полученный результат может косвенно свидетельствовать о правильном подборе комплекса использованных эмульгаторов.

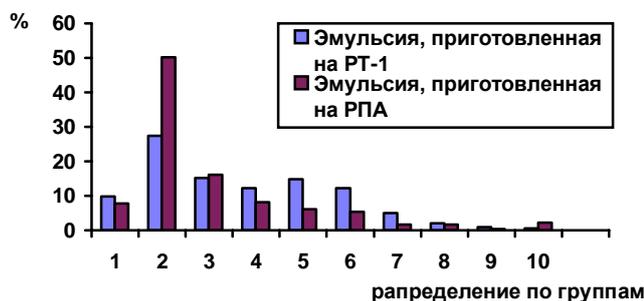


Рис. 1. Дисперсность эмульсий бензилбензоата 20 %, приготовленных с помощью различного оборудования.

На рисунке 1 представлены гистограммы распределения (в %) капель лекарственного вещества по вышеуказанным группам, которые имеют некоторые отличия в зависимости от выбранного оборудования. Так, эмульсии, приготовленные с помощью РТ -1 и РПА, имеют примерно одинаковые количества капель площадью до  $1 \text{ мкм}^2$

(группа 1), а также в группах 3 и 4 (от 5 до  $7 \text{ мкм}^2$  и от 7 до  $10 \text{ мкм}^2$  соответственно). Достоверные различия в распределении площадей капель в эмульсии обнаружены в группах 2, 5, 6 и 7. Так, группа капель площадью от 3 до  $5 \text{ мкм}^2$  (группа 2) в препарате, приготовленном с помощью РТ-1, составляет лишь 27,36 %, в то время как эта группа в промышленном образце составляет 50,22 %. И наоборот, группы капель с большей площадью (от 7 до  $10 \text{ мкм}^2$  - гр. 5, от 10 до  $15 \text{ мкм}^2$  - гр. 6 и 15 до  $20 \text{ мкм}^2$  - гр. 7) в образце сделанном на РТ -1, представлены в большем количестве, чем в эмульсии, приготовленной с помощью РПА (14,76 %, 12,2 %, 4,9 % и 6,19 %, 5,3 % и 1,7 % соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют, что эмульсия ББ, полученная с помощью РПА, имеет меньшую дисперсность лекарственного вещества.

#### Литература.

1. Инструкция по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм. Приказ МЗ РФ № 308 от 21.12.97, Приложение 15. // Новая аптека, -1998. - № 0.- С. 87.
2. Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. Чесотка. - "Медицина" М., 1989. - с.174.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЫПУСКАЕМЫЕ ФНПП "РЕТИНОИДЫ"

#### 1. Лекарственные препараты, разработанные и запатентованные ФНПП "Ретиноиды"

##### МАЗЬ РАДЕВИТ

Мазь имеет желтовато-белый цвет, содержит ретинола пальмитат (витамин А),  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) и эргокальциферол (витамин  $D_2$ ), обладает противовоспалительным, смягчающим, увлажняющим, репаративным и противозудным действием, нормализует процессы ороговения, усиливает защитную функцию кожи.

Мазь Радевит применяется для лечения ихтиоза, ихтиозиформных дерматозов, себорейного дерматита, трещин, эрозий, ожогов, ускорения заживления неинфицированных ран и язв, аллергодерматозов вне обострения, применяется также как противорецидивное средство в период ремиссии воспалительных и аллергических заболеваний кожи, эффективна после прекращения лечения кортикостероидными мазями. Препарат может использоваться как косметическое средство, особенно при легко раздражимой коже, в том числе с повышенной чувствительностью к косметике.

Мазь наносят тонким слоем 2 раза в день, при сильном шелушении кожи - под окклюзионную повязку. Перед нанесением мази на трещины и другие дефекты кожи их обрабатывают антисептиками. Следует обратить внимание на возможность усиления покраснения и зуда при острых воспалительных заболеваниях кожи. В этих случаях препарат временно отменяют до снижения остроты процесса. Не рекомендуется назначать Радевит одновременно с кортикостероидными мазями.

Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость, гипервитаминозы А, Д, Е, прием ретиноидов, беременность.

Мазь выпускают в тубах по 35 г, хранят в холодильнике, не допуская замораживания. Срок хранения - 2 года.

##### МАЗЬ РЕТИНОВАЯ 0,1 %

Мазь светло-желтого цвета, содержит 13-цис-ретиноевую кислоту на эмульсионной основе. 13-цис-ретиноевая кислота нормализует ороговение, снижает выработку кожного сала, нормализует его состав, облегчает выделение, уменьшает воспаление вокруг сальных желез, усиливает процессы регенерации в коже.

Мазь применяют при папуло-пустулезных угрях, себорее, розовых угрях, периоральном дерматите.

Рекомендуется наносить тонким слоем на кожу утром и на ночь. Продолжительность лечения - не менее 4 недель. На второй неделе лечения возможно возникновение реакции обострения - появление зуда, покраснения кожи, небольшого количества новых высыпаний, шелушения. При резко выраженной реакции рекомендуется прекратить лечение до ее стихания.

Противопоказания: беременность, кормление грудью. Не рекомендуется назначать одновременно с другими препаратами из группы ретиноидов, кортикостероидными мазями, антибиотиками тетрациклиновой группы.

Мазь выпускают в тубах по 10 г, хранят в холодильнике, не допуская замораживания. Срок хранения - 2 года.

## **ЭМУЛЬСИЯ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20%**

Эмульсия белого цвета со слабым специфическим запахом оказывает токсическое действие на чесоточных клещей.

Применяют для лечения чесотки.

Лечение проводят по схеме в течение 4 дней. В первый день после мытья под душем теплой водой с мылом пациент взбалтывает эмульсию и втирает ее в кожу рук, туловища и ног, включая подошвы и пальцы (эмульсию не наносят на лицо и волосистую часть головы). После 10-минутного перерыва нанесение эмульсии повторяют. После обработки кожи больной надевает чистое белье, меняет постельное белье и пользуется обеззараженной верхней одеждой. На 2-й и 3-й дни делают перерыв в лечении, при этом остатки бензилбензоата не смывают. На 4-й день вечером больной моется с мылом и проводит втирание, как в первый день. На 5-й день эмульсию можно смыть. После обработки кожи необходимо еще раз сменить все белье. Руки после обработки не следует мыть в течение 3 часов; в последующем руки обрабатывают эмульсией после каждого мытья. Детям до 5 лет препарат разводят кипяченой водой в отношении 1:1, препарат наносят на всю кожу (включая лицо и волосистую часть головы). Непосредственно после нанесения возможно возникновение кратковременного жжения (особенно у детей). При попадании в глаза эмульсия вызывает сильное жжение, поэтому маленьким детям после обработки надевают распашонку с зашитыми рукавами.

Успех лечения во многом зависит от того, насколько тщательно обработана не только кожа, но и одежда, постельное белье, поскольку чесоточный клещ сохраняет жизнеспособность на тканях, из-за этого возможно повторное заражение. Постельное и нательное белье стирают с предварительным замачиванием в растворе стирального порошка и тщательно проглаживают утюгом. Подушки, матрац, одеяла, верхнюю одежду (кроме меховых изделий) сдают на дезинфекцию. Если нет такой возможности, их вывешивают в хорошо проветриваемом помещении на 4-5 дней. В квартире необходимо провести генеральную уборку, мытье полов, дверных ручек, игрушек с мылом или добавлением дезинфицирующих средств. Мягкую мебель обрабатывают аэрозольными препаратами, предназначенными для уничтожения ползающих насекомых.

Противопоказания: беременность, период лактации.

Эмульсию выпускают во флаконах по 50, 100 и 200 мл, хранят в защищенном от света месте. Срок годности - 2 года. Вскрытый флакон можно хранить при комнатной температуре в течение 6 месяцев.

## **ФОРМАГЕЛЬ**

Гель, содержащий формальдегид 3,7% (формалин), водорастворимую метилцеллюлозу, бесцветен, имеет характерный запах формальдегида.

Формагель обладает способностью подавлять функцию потовых желез, а также дезинфицирующими свойствами. Препарат предназначен для лечения потливости любого происхождения.

Способ применения: на участки кожи с повышенной потливостью (кожа подмышечных впадин, подошв и межпальцевых поверхностей, ладоней) после горячего гигиенического душа и вытирания полотенцем формагель наносят тонким слоем на 30-40 минут. Затем препарат смывают теплой водой и кожу тщательно вытирают. Одной-двух процедур достаточно, чтобы снизить потливость кожи на 10-12 дней, после чего применение формагеля можно повторить. При резко выраженной потливости обработку проводят 2-3 дня подряд. При длительном использовании препарата может развиваться сухость кожи. В этом случае применение формагеля временно отменяют.

Противопоказания: повышенная чувствительность к формалинсодержащим соединениям, воспалительные заболевания кожи. Не следует наносить препарат сразу же после удаления волос в подмышечных впадинах.

Формагель выпускают в алюминиевых тубах по 10 г, хранят при комнатной температуре. Срок годности - 2 года.

## **2. Оригинальные лекарственные препараты (разработанные ФНПП "Ретиноиды")**

### **РАСТВОР РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА (витамина А) в масле по 100000 МЕ/мл**

Ретинола пальмитат - биологически активная форма витамина А. Витамин А необходим для нормального обмена веществ, роста и развития организма, зрения, регулирует обновление эпителия кожи и слизистых оболочек дыхательной и пищеварительной систем, повышает устойчивость организма к инфекционным и простудным заболеваниям.

Показания: А - гиповитаминоз; заболевания глаз (пигментный ретинит, ксерофтальмия, гемералопия, поверхностный кератит, поражения роговицы, конъюнктивит, пиодермия и экзематозные поражения век); поражения и заболевания кожи (псориаз, экзема, туберкулез кожи, ихтиоз, фолликулярный дискератоз, старческий кератоз, ожоги, обморожения, раны и другие воспалительные и дистрофические патологические процессы); острые респираторные заболевания; хронические бронхолегочные заболевания; хронические воспалительные и эрозивно-язвенные поражения кишечника; хронические гастриты; циррозы печени; профилактика образования конкрементов в желчных и мочевыводящих путях. У детей препарат применяют в комплексной терапии рахита и гипотрофии.

Раствор ретинола пальмитата принимают внутрь после еды. Профилактические дозы - 3000 - 6000 МЕ (1-2 капли масляного раствора) ежедневно. Детям раствор ретинола пальмитата назначают в следующих дозах: от 3 до 6 месяцев - по одной капле через день, от 6 месяцев до 3 лет - по одной капле каждый день, от 3 до 7 лет - по две капли в день, высшая суточная доза - 10000 МЕ. При А-гиповитаминозе назначают до 100000 МЕ (1 мл) ретинола пальмитата в сутки. Для лечения кожных заболеваний применяют с хорошим клиническим эффектом более высокие суточные дозы ретинола пальмитата - от 100000 МЕ до 600000 МЕ в зависимости от массы тела больного и заболевания: при тяжелых формах угрей, врожденной небуллезной ихтиозоформной эритродермии, пластинчатом ихтиозе, ладонно-подошвенных кератодермиях - 400000-600000 МЕ, обычном ихтиозе, псориазе, красном волосяном лишае Девержи, фолликулярных кератозах, фолликулярном дискератозе, буллезном эпидермолизе - 200000-300000 МЕ. При назначении ретинола пальмитата детям суточную дозу назначают из расчета 5000 -10000 МЕ на кг массы тела. В дозе до 300000 МЕ препарат назначают один раз в день после ужина или перед сном, свыше 300000 МЕ - равными дозами утром и вечером после еды.

Высшая разовая лечебная доза для взрослых 300000 МЕ, высшая суточная доза 600000 МЕ. Передозировка может вызывать интоксикацию - гипervитаминоз А. При этом у детей наблюдается повышение температуры, рвота, потливость, сонливость, петехии и экзантемы на коже, олигурия. Наиболее характерным признаком острого гипervитаминоза А у детей грудного возраста является повышение давления спинномозговой жидкости и выпячивание родничка. У взрослых отмечаются головная боль, тошнота, сонливость, раздражительность, повышение давления спинномозговой жидкости, расстройство походки и болезненность в костях нижних конечностей. При появлении указанных признаков следует прекратить применение витамина А. При длительном применении в высших терапевтических дозах возможно развитие симптомов хронического гипervитаминоза А (хейлит, конъюнктивит, сухость кожи и слизистых оболочек и др.), что требует корректировки дозы.

Противопоказания: беременность, кормление грудью; не следует назначать препарат женщинам, планиующим

беременность. Применять с осторожностью при остром и хроническом нефрите, при декомпенсации сердечной деятельности. Не следует назначать одновременно с антибиотиками тетрациклиновой группы, гормонами коры надпочечников и их синтетическими аналогами. Употребление алкоголя снижает терапевтический эффект препарата.

Выпускается во флаконах, содержащих 10 мл раствора. Хранение в защищенном от света месте, при температуре не выше +10°C. Список Б. Срок годности - 2 года.

### **3. Воспроизведенные лекарственные препараты**

#### **ВАЗЕЛИН МЕДИЦИНСКИЙ**

Применяется при уходе за больными для защиты кожи от раздражающего действия выделений, а также уменьшения механических повреждений кожи и слизистых оболочек в процессе выполнения медицинских процедур (постановка банок, клизм, ректальное исследование, введение газоотводной трубки и др.), для смягчения сухой кожи и в качестве мазевой основы.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности - 5 лет.

#### **МАСЛО ВАЗЕЛИНОВОЕ**

Индифферентное средство, обладающее смягчающим действием, применяется для профилактики опрелостей, потертостей, пролежней, для очистки носовых ходов у детей и ослабленных больных, для уменьшения механических повреждений кожи и слизистых оболочек в процессе выполнения медицинских процедур (клизмы, введение уретроскопа, цистоскопа, ректоскопа и др.). Внутрь и в микроклизмах при запорах, стриктурах пищевода, кишечника.

Выпускается в стеклянных флаконах по 20 мл. Срок годности - 2 года.

#### **ГЛИЦЕРИН**

Глицерин обладает смягчающим и послабляющим действием, применяется для очистки носовых ходов у детей и ослабленных больных, при запорах, для уменьшения механических повреждений кожи и слизистых оболочек в процессе выполнения медицинских процедур (введение уретроскопа, бужей, цистоскопа, ректоскопа и др.), используется в составе косметических масок, жидкости для смягчения кожи рук.

Выпускается в стеклянных флаконах по 25 г. Срок годности - 5 лет.

#### **ДЕГОТЬ БЕРЕЗОВЫЙ**

Препарат обладает кератопластическим, антисептическим, антипаразитарным, противовоспалительным и противозудным действием, повышает чувствительность кожи к ультрафиолетовому облучению.

Показания: псориаз в стационарной и регрессирующей стадии, экзема, нейродермит, пиодермии, себорея, зуд кожи.

Деготь наносят тонким слоем на очаги поражения кожи 1-2 раза в день. В смеси со спиртом (1:1 или 1:2) деготь применяется для дегтярных ванн (100 -150 мл смеси на ванну).

Выпускают во флаконах по 20 и 200 г. Срок годности - 4 года.

#### **ЛИНИМЕНТ НАФТАЛАНСКОЙ НЕФТИ 10%**

Линимент обладает противовоспалительным, болеутоляющим, дезинфицирующим, рассасывающим и стимулирующим заживление действием. Применение препарата уменьшает боль и зуд в зоне патологического процесса.

Показания: Псориаз, экзема, нейродермит, себорея, розовый лишай, фурункулы, сикоз, пиодермия, крапивница, почесуха, раны, пролежни, плохо заживающие язвы, рожистое воспаление и другие дерматозы; воспалительные заболевания суставов и мышц (артриты, остеоартриты, миалгии и др.), невралгии, невриты, радикулиты, плекситы.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности - 2 года.

#### **МАЗЬ САЛИЦИЛОВАЯ 2% и 10%**

Салициловая мазь обладает антисептическим, умеренным фунгицидным, раздражающим и кератолитическим действием. Степень кератолитического эффекта зависит от концентрации салициловой кислоты. Набухание, размягчение и отслойка рогового слоя кожи наблюдаются при высокой концентрации (10%); при малых концентрациях (5% и меньше) в большей степени проявляется антисептическое, вяжущее, смягчающее и противовоспалительное действие.

Показания: инфекционные (в т. ч. грибковые) поражения кожи, псориаз, красный волосистой лишаи Девержи, ихтиозы, ихтиозиформные дерматозы, себорея, ладонно-подошвенные кератодермии, дерматомикозы, бородавки.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности - 2 года.

#### **МАЗЬ СЕРНАЯ ПРОСТАЯ**

Мазь обладает противопаразитарной и умеренной антисептической активностью, применяется при чесотке, демодекозе, себорее, сикозе и др.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности 2 года.

#### **МАЗЬ СЕРНО-ДЕГТЯРНАЯ**

Мазь обладает противопаразитарным, противогрибковым, противозудным, рассасывающим, дезинфицирующим и противовоспалительным действием, применяется при чесотке, демодекозе, дерматомикозах, псориазе в стационарной и регрессирующей стадиях, хронической экземе и нейродермите вне обострения.

Форма выпуска: стеклянные банки по 20 г. Срок годности 1 год.

#### **МАЗЬ СЕРНО-САЛИЦИЛОВАЯ 2% и 5%**

Обладает кератолитическим, смягчающим, антисептическим действием, при воспалительных процессах в коже уменьшает зуд, применяется при себорее, сикозе, псориазе и др. кожных заболеваниях.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности 2 года.

#### **МАЗЬ ЦИНКОВАЯ 10 %**

Обладает вяжущим, подсушивающим и слабым антисептическим действием, применяется при дерматитах, опрелости, экземе, нейродермите, псориазе и других воспалительных заболеваниях кожи.

Выпускается в стеклянных банках по 25 г. Срок годности 2 года.

### ПАСТА САЛИЦИЛОВО-ЦИНКОВАЯ (паста Лассара)

Обладает дезинфицирующим, подсушивающим и отшелушивающим действием, применяется при дерматитах, экземе, псориазе.

Выпускается в стеклянных банках по 25г. Срок годности 4 года.

### ПАСТА ЦИНКОВАЯ

Оказывает вяжущее, слабое дезинфицирующее, противовоспалительное и подсушивающее действие, применяется при дерматитах, опрелости, экземе, нейродермите, псориазе и др. заболеваниях кожи.

Выпускается по 25 г в стеклянных банках. Срок годности 2 года.

### РАСТВОР ФУКОРЦИН

Обладает антисептическим и противогрибковым действием, применяется при гнойничковых и грибковых заболеваниях кожи, поверхностных ранах, эрозиях, трещинах, ссадинах кожи.

Выпускается во флаконах по 10 мл. Срок годности 2 года.

### ФЕРЕЗОЛ

Ферезол - гомогенная смесь, состоящая из 60 % фенола и 40 % трикрезола.

Ферезол обладает прижигающим и бактерицидным свойствами, применяется в качестве средства для удаления папиллом, бородавок, остроконечных кондилом кожи, сухих мозолей, кератом.

Препарат наносят деревянной палочкой с туго намотанным на кончик тонким слоем ваты на обрабатываемый участок, не допуская попадания его на соседние участки, особенно на слизистые оболочки. Для защиты окружающей кожи можно нанести вокруг обрабатываемого участка цинковую пасту. На папилломы, бородавки, кондиломы наносят небольшое количество ферезола так, чтобы препарат не растекался по поверхности. После подсыхания (через 3-5 минут) препарат наносят повторно. Обработку папиллом и кондилом проводят 10-30 минут, бородавок - 30-60 минут. После обработки на коже образуется струп (сухая корочка), через несколько дней струп отпадает. Повторную обработку проводят через 6-8 дней после отпадения струпа.

Ферезол выпускают в стеклянных флаконах по 10 г. Применяется только по рекомендации врача. Срок годности 5 лет.

*ФНПП имеет свой Научный дерматологический центр (НДЦ "Ретиноиды"), где можно получить консультативную помощь по применению всех этих препаратов и лечению кожных заболеваний и болезней, передаваемых половым путем. (Адрес центра: 103055, Москва, 2-й Вышеславцев пер.15, стр. 2, тел. (095) 284-21-87).*

УДК 615.5-003.84:[615.356:577.161.1]

### РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ КЕРАТОЗОВ

*И.А Иванова., Ю.П. Архапчев, Ю.Т. Волков*  
ФНПП "Ретиноиды"

**Резюме.** Исследовали пролиферацию эпидермиса и содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови и эпидермисе при различных формах генерализованных кератозов в условиях лечения ретинола пальмитатом. Установили участие иммунной системы в нормализующем воздействии препарата на процессы пролиферации.

**Ключевые слова:** ихтиоз, ихтиозиформные эритродермии, ретинола пальмитат, эпидермис, кровь, Т-лимфоциты.

**Summary.** When treating generalised keratoses with retinol palmitate, the authors investigated epidermis proliferation and evaluated the levels of T-lymphocytes and their subpopulations in blood and epidermis. With immune system involved, retinol palmitate was capable to normalise epidermis proliferation.

**Key words :** ichthyosis, ichthyosiform erythrodermas, retinol palmitate, epidermis, blood, T-lymphocytes.

Генерализованные кератозы являются наиболее распространенными наследственными заболеваниями кожи, приводящими к снижению или потере трудоспособности, а при тяжелых формах - к инвалидности и даже к летальному исходу. Появление ретиноидов позволило кардинально изменить подход к лечению этих болезней. В зависимости от клинических проявлений, типа наследования, морфологических и биохимических исследований выделяют:

**Обычный ихтиоз (ОИ).** Наследование аутосомно-доминантное. Заболевание проявляется в раннем детстве, обычно после 3-х месячного возраста, сухостью и шелушением кожи разгибательных поверхностей рук и ног, ягодиц, живота, боковых поверхностей туловища, волосистой части головы. Характерны отсутствие высыпаний в локтевых и подколенных складках, а также изменения кожи ладоней и подошв, которая становится сухой, с углублением основных и появлением дополнительных складок и выглядит старческой. Постоянным клиническим симптомом является фолликулярный кератоз, более выраженный на наружной поверхности плеч и бедрах.

**Х-сцепленный рецессивный ихтиоз.** Болеют только лица мужского пола. Заболевание передают своим сыновьям матери с неизменной кожей - гетерозиготные носительницы патологического гена. Заболевание проявляется с рождения или первых недель жизни общей сухостью кожного покрова. Позже появляются светло- и темно-коричневые чешуйки, наиболее крупные на разгибательных поверхностях конечностей. Обычно не

поражены подмышечные впадины и область гениталий; ладони по типу перчаток, стопы по типу носков и лицо свободны от высыпаний с сохранением на этих участках физиологических функции потоотделения и терморегуляции.

*Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия* (НВИЭ). Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Заболевание начинается с рождения. В клинической картине у детей и взрослых ведущим симптомом является эритродермия, варьирующая от розового до насыщенно-красного цвета. Примерно к году развивается пластинчатое шелушение генерализованного характера, захватывая крупные складки, лицо, волосистую часть головы. Чешуйки обычно мелкие, светлые, тонкие. Пото- и салоотделение снижены. Эктропион выражен умеренно или слабо, отмечается стандартность кожи лица. На коже ладоней и подошв имеется гиперкератоз с трещинами.

*Пластинчатый ихтиоз* (ПИ). Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Заболевание проявляется с рождения. Плод обычно рождается в коллодийной пленке. Вскоре после рождения панциреобразная кожа растрескивается с образованием бороздок и крупнопластинчатых чешуек на туловище и конечностях. Чешуйки полигональные от светло- до темносерого или коричневого, толстые, плотные, "блюдецобразные". Отмечается гиперкератоз ладоней и подошв, также в виде крупных чешуйчатых наслоений с трещинами между чешуйками, что затрудняет ходьбу и ручную работу. Эктропион встречается у большинства больных.

*Буллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия* (БВИЭ). Тип наследования аутосомно-доминантный. При рождении могут быть изменения типа коллодийного плода, но чаще эритродермия. В первые часы жизни начинают появляться пузыри на коже. С возрастом частота появления пузырей уменьшается, и в клинической картине преобладают явления гиперкератоза. Гиперкератоз универсальный, гиперкератотические наслоения вокруг разгибательных поверхностей крупных суставов массивные, концентрически расположены, грязно-коричневого цвета. На шее, локтевых сгибах, под коленями чешуйки расположены в виде параллельных гребешков, разделенных бороздками, на туловище и бедрах чешуйки сливаются в плотные роговые массы грязно-серого цвета. На ладонях и подошвах обычно диффузный гиперкератоз. Как правило, наиболее эффективной группой препаратов для лечения генерализованных кератозов кожи являются ретиноиды. Нами разработаны методики лечения отечественным ретиноидом ретинола пальмитатом, являющимся биологически активной формой витамина А.

При ПИ и тяжелых случаях НВИЭ назначают начальные дозы до 600000 МЕ/сут. (детям 10000 МЕ/кг/сут.). При ОИ и умеренных проявлениях НВИЭ дозы более низкие - 300000-400000 МЕ/сут. (у детей 5000-10000 МЕ/кг/сут.). При БВИЭ дозу ретинола пальмитата подбирают из расчета примерно 1500-2000 МЕ/кг массы в сутки индивидуально для каждого больного. Терапию максимальными дозами рекомендуют проводить 1-1,5 месяца, а затем назначают поддерживающее лечение с уменьшением дозы препарата в 2-3 раза. Продолжительность одного курса лечения может достигать 6-8 месяцев.

Действие ретинола пальмитата при лечении наследственных генерализованных кератозов сравнимо с действием тигазона. Учитывая большое количество побочных эффектов тигазона, которые обычно наступают одновременно с клиническим улучшением, а также необходимостью длительного применения ретиноидов у таких пациентов, мы считаем целесообразным назначение менее токсичного ретинола пальмитата. Однако тигазон дает более быстрый эффект. Поэтому при тяжело протекающих ихтиозиформных эритродермиях можно назначать лечение тигазоном в течение 1-2-х недель, с последующим переходом на ретинола пальмитат.

Большинство больных ретинола пальмитат переносит хорошо. Из побочных явлений наблюдаются сухость кожи и слизистых. При повторных назначениях действие препарата не ослабевает.

Хороший эффект при наследственных генерализованных кератозах кожи дает применение мазей, содержащих ретинола пальмитат - 0,5% мазь с ретинола пальмитатом и Радевит. Их следует назначать во время терапии поддерживающими дозами ретиноидов и в перерывах между лечением.

Разрабатывая методы лечения ретинола пальмитатом, мы провели ряд исследований в группе больных врожденными ихтиозиформными эритродермиями. Нами были изучены:

- содержание эндогенного ретинола пальмитата в сыворотке крови больных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- пролиферативная активность эпидермиса методом суправитальной автордиографии кожных биоптатов;
- содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови и в эпидермисе.

Содержание ретинола пальмитата в сыворотке крови изучено у 32-х больных ихтиозиформными эритродермиями. Уровень ретинола пальмитата в сыворотке крови был статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения - 37,2 (22,4 - 46,3)/мкг/100 мл. Самым низким уровень ретинола пальмитата оказался при НВИЭ - 5,7 (4,9 - 6,5) мкг/100 мл, затем у больных ПИ - 8,2 (8,0 - 8,35) мкг/100 мл и БВИЭ - 13,3 (8,1 - 17,4) мкг/100 мл.

Пролиферативную активность кератиноцитов мы исследовали у 21-го больного. При НВИЭ она составила 11,1 у.е. (10,9 - 11,3), при ПИ - 9,3 у.е. (9,0 - 9,9) ( $\chi^2 > \chi^2_{0,05}$ ). При БВИЭ пролиферативная активность эпидермиса была 10,4 у.е. (9,4 - 11,1) и статистически достоверно не отличалась от такой при других формах ихтиозиформных эритродермий.

Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови было исследовано у 15 больных старше 14 лет. Показатели Т-лимфоцитов и их субпопуляций периферической крови при трех формах ихтиозиформных эритродермий оказались статистически достоверно выше значений в группе сравнения. Все Т-клетки при НВИЭ составили 1,33 г/л (1,27 - 1,5), при ПИ - 1,7 г/л (1,6 - 1,7), при БВИЭ - 1,56 г/л (1,50 - 1,62), в группе сравнения 1,19 г/л (1,0 - 1,2). Содержание Т-хелперов при НВИЭ было 0,9 г/л (0,8 - 1,0), при ПИ - 1,0 г/л (0,9 - 1,1), при БВИЭ - 1,0 г/л (0,9 - 1,3), что оказалось статистически достоверно выше показателей группы сравнения, которые составили 0,6 г/л (0,5 - 0,65). Количество Т-супрессоров при НВИЭ составило 0,43 г/л (0,40 - 0,52), при ПИ - 0,6 г/л (0,45 - 0,85), при БВИЭ - 0,53 г/л (0,47 - 0,59) и было статистически достоверно параметров группы сравнения 0,35 г/л (0,28 - 0,38).

Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в эпидермисе было исследовано у 21-го больного с

ихтиозиформными эритродермиями.

При изучении взаимоотношений лимфоидных клеток в периферической крови и в эпидермисе с помощью системы максимальных корреляционных зависимостей были получены следующие данные. Все Т-клетки, Т-хелперы и Т-супрессоры периферической крови коррелировали между собой, но с низкими по максимальной величине коэффициентами. Имелись следующие пары: Т-х - Т-с ( $r = 0,323$ ); Т-кл - Т-с ( $r = 0,348$ ). Это свидетельствует о том, что количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови было сбалансировано. В эпидермисе выявлены Т-лимфоциты и их субпопуляции со сломанными корреляционными зависимостями. Обнаружена корреляция Т-хелперов периферической крови с Т-хелперами в эпидермисе ( $r = - 0,613$ ). Отрицательный знак указывает на активную миграцию Т-хелперов в эпидермис в результате патологического процесса в коже.

На 4-5-ой неделе от начала лечения у больных были проведены повторные исследования. Уровень ретинола пальмитата в сыворотке крови оказался нормальным при всех формах ихтиозиформных эритродермий (30 - 70 мг/100 мл); пролиферативная активность кератиноцитов была статистически достоверно ниже, чем до лечения: при НВИЭ - 9,7 у.е. (9,0 - 1,0), при ПИ - 6,6 у.е. (5,2 - 7,3), при БВИЭ - 8,41 у.е. (8,30 - 8,44); статистически достоверные изменения произошли в субпопуляции Т-хелперов периферической крови у больных старше 14 лет: при НВИЭ этот показатель снизился с 0,9 г/л (0,8 - 1,0) до 0,66 г/л (0,6 - 0,72), при ПИ - с 1,0 г/л (0,9 - 1,1) до 0,8 г/л (0,77 - 0,81), при БВИЭ - с 1,0 г/л (0,9 - 1,3) до 0,8 г/л (0,75 - 0,85).

Результаты иммунологического исследования были повторно оценены с помощью системы максимальных корреляционных зависимостей между Т-лимфоцитами и их субпопуляциями в периферической крови и в эпидермисе. Т-клетки, Т-хелперы и Т-супрессоры в периферической крови коррелировали между собой и коэффициенты корреляции значительно выросли: Т-с - Т-х ( $r = 0,802$ ), Т-х - Т-кл ( $r = 0,602$ ). В эпидермисе произошло восстановление максимальных зависимостей между лимфоидными клетками, между Т-супрессорами крови и эпидермиса появилась корреляционная связь за счет активной миграции Т-супрессоров, а не Т-хелперов, как до лечения.

Таким образом, мы пришли к выводу, что при ихтиозиформных эритродермиях высокие дозы ретинола пальмитата оказывают нормализующее действие на процессы пролиферации, возможно опосредованно через иммунную систему, и тем самым, ретинола пальмитат можно считать патогенетическим препаратом для лечения этой группы больных.

УДК 615.53-008.811.1

## ЛЕЧЕНИЕ УГРЕЙ

*В.И. Альбанова, Л.Н. Сазыкина*

Научный дерматологический центр ФНПП "Ретиноиды"

**Резюме.** В статье изложены краткие сведения о классификации и патогенезе обычных угрей, дана подробная характеристика современных методов лечения, отмечены преимущества и недостатки отдельных препаратов, особенности ухода за кожей.

**Ключевые слова:** обычные угри, ретинола пальмитат, ретиноевая кислота, тетрациклины, клиндамицин, эритромицин, бензоил пероксид, ацелаиновая кислота.

**Summary.** The forms of acne vulgaris and pathogenesis have been discussed. The current modes of the treatment of acne, therapeutic benefits and adverse effects of some particular drugs are overviewed.

**Key words:** acne vulgaris, retinol palmitate, retinoic acid, tetracyclines, clindamycin, erythromycin, benzoyl peroxide, azelaic acid.

Угри - наиболее частая кожная болезнь в молодом возрасте. В настоящее время мы знаем значительно больше об угрях, чем десять лет назад, и дерматолог всегда может помочь больному. В связи с этим бытовалось в прошлом мнение, что угри сами собой пройдут с возрастом, и в связи с этим не стоит тратить усилия на их лечение, сейчас звучит просто абсурдно. На основании опыта, накопленного в научном дерматологическом центре "Ретиноиды" (более 500 больных), можно утверждать, что излечить заболевание или существенно улучшить состояние кожи больных угрями возможно во всех случаях. Не всегда удается сразу найти верный индивидуальный подход, но приложенные усилия и проявленное упорство всегда вознаграждаются хорошим результатом. В настоящее время в арсенале дерматолога имеется целый ряд эффективных препаратов разных групп. Умелое сочетание препаратов для внутреннего и наружного применения позволяет получить хорошие результаты у большинства лиц, страдающих угрями. Выбор препарата зависит от формы заболевания, распространенности и тяжести процесса, преобладания тех или иных симптомов, от пола больного, наличия противопоказаний.

Современная классификация включает: 1) угри с преобладанием комедонов - комедональные (при сравнительно слабо выраженном воспалении), 2) папуло-пустулезные угри (имеются комедоны, узелковые и пустулезные элементы) и 3) конглобатные угри (наряду с перечисленными элементами имеются болезненные инфильтраты, выраженные рубцы).

В патогенезе угрей принимает участие целый ряд факторов, действие которых реализуется в конечном счете в сально-волосяных фолликулах. Сально-волосяной фолликул представляет собой комплекс, в состав которого

входят волос, фолликул и сальная железа.

Сальные железы имеют простое альвеолярное строение. Они находятся на всех участках тела, за исключением ладоней и подошв. Состоит сальная железа из секреторного (концевого) отдела, образованного себоцитами, и сравнительно короткого выводного протока, посредством которого она связана с волосным фолликулом. Секреторный отдел сальной железы образован несколькими слоями себоцитов. Клетки, расположенные ближе к просвету концевого отдела, интенсивно размножаются, дифференцируются в секреторные клетки, накапливающие секрет. Далее клетки разрушаются, а продукт их секреции вместе с клеточными компонентами входит в состав кожного сала. Такой тип секреции называют голокриновым. Сало накапливается в сально-волосном фолликуле, где к нему примешивается клеточный детрит и микроорганизмы [6]. Затем сало выделяется на поверхность кожи.

В различных участках кожи сальные железы отличаются по размеру. Наиболее крупные железы встречаются в коже лица и волосистой части головы. В целом сально-волосные фолликулы можно разделить на три типа. Первый тип - это фолликулы с терминально расположенными мелкими сальными железами (находятся на бровях, краях век, в области бороды и усов). Для второго, наиболее распространенного типа фолликулов, характерно расположение средних по размеру сальных желез сбоку от волосного канала. Третий тип характеризуется крупными сальными железами с широкими (до 2,5 мм) протоками и тонкими, почти не видимыми стержнями волос. Они расположены на лице и в верхней части туловища [1]. Именно такие фолликулы поражены при угрях. Количество сально-волосных фолликулов такой структуры генетически детерминировано. У больных угрями их значительно больше, чем у здоровых лиц.

Сальные железы - мишень для половых гормонов, особенно для тестостерона. Циркулирующий в крови тестостерон захватывается сальной железой. В себоцитах фермент 5- $\alpha$ -редуктаза превращает тестостерон в его активную форму-5- $\alpha$ -дигидротестостерон, который связывается с клеточными рецепторами ядра себоцитов. В результате этого процесса стимулируется митотическая активность себоцитов и синтез кожных липидов, увеличиваются размеры и количество сальных желез, ускоряется образование кожного сала. Другие гормоны (андрогены, АКТГ, тироксин) действуют на салообразование опосредованно через тестостерон.

Протоки сальных желез и устья волосных фолликулов обычно заполнены кожным салом и клеточным детритом. При усилении выработки кожного сала и нарушении его оттока усиливается пролиферация протокового эпителия, количество содержимого увеличивается. Это приводит к закупорке фолликулярного протока и образованию так называемого комедона. Колонизация комедона микроорганизмами, особенно часто *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) приводит к развитию воспалительных изменений.

В закупоренной сальной железе *P. acnes* продуцируют хемотаксические факторы, привлекающие нейтрофильные лейкоциты. Лейкоциты входят в фолликул, поглощают *P. acnes* и высвобождают гидролитические ферменты, которые разрушают фолликулярный эпителий. Содержимое фолликула попадает в собственно кожу, вызывая воспаление и разрушение ткани, что приводит к возникновению угревых поражений [3]. Глубина и распространенность воспаления, а также генетические факторы определяют выраженность рубцевания. Предполагают, что угри прекращают появляться, когда большинство сально-волосных фолликулов, превратившихся в элементы угревой сыпи, разрушается.

При начальных проявлениях угрей (обычно в возрасте 8-13 лет), когда в клинической картине преобладают комедоны, а воспалительных элементов не так много, применяют местно препараты ретиноевой и салициловой кислот. Обе кислоты обладают свойством растворять комедоны (комедонолитическое действие), причем салициловая кислота намного слабее.

При папуло-пустулезных угрях целесообразно применять антибиотики, ретиноиды, перекись бензоила, традиционные наружные средства, причем лучше в сочетании друг с другом.

Тяжелые формы угрей, в том числе конглобатные угри следует лечить ретиноидами, назначаемыми внутрь, и лишь при наличии противопоказаний применяют в качестве основных другие методы лечения. Как и при папуло-пустулезных угрях, предпочтительнее применять комбинацию различных препаратов.

Задачи, решаемые в процессе лечения и способы их решения:

1. Уменьшение продукции кожного сала (ретиноиды, особенно ретиноевая кислота, гормональные препараты - эстрогены, прогестины или антиандрогены, спиронолактоны).

2. Уменьшение воспаления (местные противовоспалительные и улучшающие микроциркуляцию средства, включающие окись цинка, серу, резорцин, криопроцедуры).

3. Предотвращение разрыва пустул и комедонов и развития воспаления (тетрациклины, эритромицин, клиндамицин).

4. Предотвращение появления комедонов и кистозных образований (ретиноиды, особенно ретиноевая кислота).

5. Устранение комедонов (косметическая чистка лица, включающая распаривание лица, удаление комедонов с помощью специальных инструментов, косметическую маску, различные местные средства, содержащие салициловую кислоту).

6. Предотвращение появления рубцов (раннее начало лечения, ретиноиды, исключение механического травмирования высыпаний).

7. Улучшение внешнего вида рубцов возможно только после достижения стойкой ремиссии (дермабразия, лазеротерапия, внутрикожное введение кортикостероидных препаратов, выравнивание рельефа поверхности кожи с помощью инъекций силикона и т.д.).

Прежде чем приступить к изложению особенностей лечения препаратами разных групп, хотелось бы подчеркнуть важность достижения хорошего контакта больного и врача. У больного, обратившегося к дерматологу по поводу угрей, существуют серьезные психологические проблемы. В той или иной степени выражены стеснительность, чувство вины, ощущение своей социальной неприемлемости, злость, состояние депрессии, неверие в возможность излечения. Интенсивные переживания усугубляют течение заболевания. В

стрессовых ситуациях, особенно женщины, механически травмируют высыпные элементы, что еще больше ухудшает клиническую картину. Важно не пожалеть при первой встрече времени и усилий для того, чтобы узнать как можно больше о больном, его переживаниях, жизненной ситуации, внушить ему уверенность в возможности излечения. Лишь очень немногим из больных требуется помощь психотерапевта, после достижения первых благоприятных результатов психологические проблемы постепенно уходят сами собой.

**Ретиноиды.** В настоящее время ретиноиды являются самой эффективной группой препаратов для лечения угрей. Их применение решает сразу несколько задач - уменьшение продукции кожного сала и воспаления, предотвращение появления комедонов и рубцов, устранение комедонов (комедонолитический эффект). В той или иной мере перечисленными эффектами обладают все препараты этой группы, но наиболее выражены они у ретиноевой кислоты.

Ретиноевая кислота существует в виде двух изомеров - полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноин) и 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноин). Оба изомера применяются в дерматологии для лечения угрей. 13-цис-ретиноевая кислота обладает лучшей биодоступностью. Ретиноевая кислота напрямую контролирует транскрипцию генов дифференцировки, в том числе экспрессирующих синтез кератинов.

Для внутреннего лечения тяжелых форм угрей и резистентных к другим методам лечения нетяжелых форм применяются Роаккутан ("Рош", Швейцария), Ретинола пальмитат (ФНПП "Ретиноиды", Россия) и Дерморетин (ФНПП "Ретиноиды", Россия).

Роаккутан (изотретиноин, Roaccutan) выпускают в капсулах для перорального применения по 10 и 20 мг (50 штук в упаковке). Назначают из расчета 0,5-1,0 мг/кг массы тела в сутки, принимают равными частями 2-3 раза в день после еды в течение 16-30 недель.

При необходимости повторных курсов перерыв должен составлять не менее 8 недель. Роаккутан - высокоэффективный препарат, однако, его применение ограничивается высокой стоимостью и множеством побочных эффектов.

Ретинола пальмитат (Retinolum palmitas, витамин А) - отечественный препарат, выпускают в масляном растворе для перорального применения по 100000 МЕ/мл (10 мл во флаконе). Эффективные дозы при угрях 400000-600000 МЕ в сутки. Назначают из расчета 10000 МЕ/кг массы тела в сутки, но не более 600000 МЕ. Курс лечения - 12-16 недель. Промежутки между курсами - 4-8 недель. Случаев резистентности к лечению при применении ретинола пальмитата по сравнению с Роаккутаном больше, однако, переносимость его лучше, а стоимость в несколько раз меньше.

Дерморетин<sup>1</sup> (изотретиноин, Dermoretinum) - новый оригинальный отечественный препарат, разработанный в ФНПП "Ретиноиды" в виде ректальной свечей по 10 и 50 мг. Лечебная доза - 1 мг/кг массы тела в сутки. Свечи вводят однократно на ночь в прямую кишку в положении лежа. Курс лечения - 12-16 недель. Повторные курсы назначают после 4-8-недельного перерыва. По эффективности препарат не уступает Роаккутану, более удобен в применении и дешевле.

Для наружного лечения угрей применяют препараты полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина) - и 13-цис-ретиноевой кислоты (изотретиноина). Полностью транс-ретиноевая кислота содержится в следующих зарубежных препаратах:

Ретин-А - 0,05% и 0,1% крем ("Силаг", Швейцария), выпускается в тубах по 30 г. Крем наносят на чистую кожу, тонким слоем 1 раз в сутки.

Айрол Рош - 0,05% крем и 0,01% раствор ("Рош", Швейцария),

Локацид - 0,05% крем и 0,1% раствор ("Пьер Фабр", Франция).

Препараты применяют один или два раза в день в зависимости от кожной реакции.

Препараты с 13-цис-ретиноевой кислотой, обладающие более высокой биодоступностью, для наружного применения выпускаются только в России. Это Ретиноевая мазь 0,1% (ФНПП "Ретиноиды"). Мазь рекомендуется наносить на предварительно очищенную кожу дважды в день. По достижении эффекта рекомендуется уменьшить кратность нанесения препарата. Длительность лечения - 12-16 недель.

Клиническая эффективность препаратов, содержащих 13-цис- ретиноевую кислоту связана с ее свойствами снижать экскрецию и изменять состав кожного сала, уменьшать размер сальных желез, увеличивать количество недифференцированных себоцитов по отношению к дифференцированным, отшелушивать роговой слой эпителия, улучшая опорожнение протоков сальных желез.

Все препараты из группы ретиноидов обладают рядом побочных эффектов. Самые серьезные из них - тератогенность и эмбриотоксичность. В связи с этим женщинам детородного возраста ретиноиды назначают при надежной контрацепции и отрицательном тесте на беременность. В истории болезни обычно делают отметку об осведомленности женщины о возможных побочных эффектах, а за рубежом дерматологи предлагают женщинам заполнить и подписать специальную форму, чтобы избежать в дальнейшем судебного преследования в случае возникновения побочных эффектов. Отрицательного влияния на репродуктивную функцию мужчин ретиноиды не оказывают.

На второй неделе лечения может возникнуть реакция обострения, выражающаяся в покраснении, умеренном зуде кожи, появлении дополнительных высыпаний. О реакции следует предупредить больного. Обычно указанные явления проходят самостоятельно в течение нескольких дней, после чего наступает стойкое улучшение. Сухость губ, хейлит, шелушение кожи часты в процессе лечения, они устраняются применением нейтрального увлажняющего крема на свободные от высыпаний участки кожи и гигиенической губной помады, крема "Бепантен" или геля для губ. Реже наблюдаются сухость слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, конъюнктивит, уретрит, повышение уровня трансаминаз и липидов в крови, повышенная чувствительность к

<sup>1</sup> В настоящее время препарат в продажу не поступает из-за отсутствия соответствующего оборудования.

солнечным лучам. В связи с этим следует до начала и ежемесячно в процессе лечения производить биохимический анализ крови, рекомендовать больному пользоваться защитными кремами от солнца, избегать прямых солнечных лучей. При неэффективности принятых мер и отклонениях в биохимических показателях следует отменить препарат на некоторое время, а затем назначить его в меньшей дозе.

У отдельных больных наблюдается непереносимость ретиноидов - через 1-2 дня после приема препарата внутрь или в первый же день после начала наружного применения препарата появляется пятнисто-папулезная сыпь, сопровождаемая зудом и жжением. В таких случаях следует отменить препарат и в дальнейшем не использовать ретиноиды в лечении больного.

Противопоказания к назначению ретиноидов: беременность и период кормления грудью, отклонения в биохимическом анализе крови (гиперлипидемия, повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы), почечная и печеночная недостаточность, гипervитаминоз А, непереносимость препарата.

Нельзя назначать во время лечения ретиноидами другие препараты из этой же группы, тетрациклины, УФО, препараты с кератолитическим и отшелушивающим действием. Действие ретиноидов ослабляется при одновременном назначении кортикостероидных препаратов внутрь и наружно, при приеме алкоголя.

**Антибиотики.** В зависимости от формы заболевания, остроты и течения их применяют перорально или наружно. Пероральные антибиотики назначают при распространенных папуло-пустулезных и конглобатных угрях. Они уменьшают число *P. acnes* на поверхности кожи и в фолликулах, ингибируют бактериальные липазы, уменьшают концентрацию поверхностных свободных жирных кислот до 50% от исходной, а также угнетают хемотаксис нейтрофилов.

Из широкого круга антибиотиков для лечения угрей применяются только тетрациклины, эритромицин и клиндамицин.

Препараты назначают на длительное время - 1-2 месяца в полной дозе, затем по достижении хорошего клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу, а затем только на местное использование антибактериальных средств.

Антибиотики тетрациклиновой группы (тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат, доксициклина гидрохлорид и моногидрат) обладают бактериостатическим действием на *Propionibacterium acnes* и противовоспалительным действием.

Суточная доза тетрациклина гидрохлорида и окситетрациклина дигидрата - 500 -1500 мг (2 таблетки по 0,25 г 3 раза в день), доксициклина гидрохлорида - 100 мг (1 капсула по 0,1 г или 2 капсулы по 0,05 г один раз в день), доксициклина моногидрата - 50-100 мг (1 таблетка 1 раз в день).

Антибиотики тетрациклиновой группы обычно хорошо переносятся, однако, при длительном лечении возможны побочные явления: тошнота, рвота, боли в желудке, нарушения стула, повышение чувствительности к ультрафиолетовым лучам, фотодерматит, кандидоз кожи и слизистых оболочек, дисбактериоз, дефицит витаминов группы В, в крови - нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, остаточного азота, суперинфицирование резистентной к тетрациклинам флорой (чаще в виде фолликулита), дисхромия и дефекты зубной эмали у плодов и детей до 8 лет. Тетрациклины противопоказаны при грибковых заболеваниях, беременности (последний триместр), нарушениях функции печени, лейкопении, детям в возрасте до 8 лет, заболеваниях почек. Для предотвращения побочных явлений одновременно с тетрациклинами назначают нистатин или леворин, витамины группы В, не рекомендуют инсоляцию, не назначают одновременно УФО, ретиноиды для внутреннего применения, гормональные противозачаточные средства, психотропные, противосудорожные и противодиабетические препараты. Всасывание тетрациклина ослабляется в присутствии пищи, особенно молока и кисломолочных продуктов, а также микроэлементов - алюминия, кальция, магния, железа. Их употребления следует избегать во время лечения. Таблетки принимают отдельно от приема пищи. Доксициклин лучше абсорбируется, его можно принимать во время еды или после нее, запивая большим количеством воды. В целом, побочные реакции при приеме доксициклина развиваются реже.

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

Клиндамицин (группа линкомицина) используется только для наружного лечения угрей.

Ко-тримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) - противомикробное средство широкого спектра действия из группы сульфаниламидных препаратов выпускается в таблетках по 480мг и 120мг под названиями: Ко-тримоксазол, Бактрим, Бисептол, Ориприм, Септрин и др. Назначают по 480 мг 2 раза в день после еды с большим количеством воды. Эффективен у больных с непереносимостью других антибиотиков или резистентностью к ним. Ко-тримоксазол является активным антибактериальным препаратом, вместе с тем он может вызывать ряд побочных явлений. Возможны тошнота, рвота, аллергические реакции, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Противопоказания к назначению: поражения печени, выраженные нарушения функции почек, болезни крови, беременность, лактация, повышенная чувствительность к сульфаниламидам.

Во время беременности из антимикробных препаратов можно применять только эритромицин.

Системное применение антибиотиков - тетрациклина, эритромицина, ко-тримоксазола и триметоприма бывает эффективным, однако, механизмы их воздействия не только антимикробные - эти препараты снижают хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов, воздействуют на комплемент, ингибируют хемотаксический фактор для нейтрофильных гранулоцитов и продукцию липазы *P. acnes*.

**Наружное лечение антибиотиками.** Логично предположить, что местное применение вышеуказанных

антибиотиков может оказаться значительно эффективнее и безопаснее внутреннего. Для наружной антибактериальной терапии применяют следующие препараты :

Эридерм ("Аббот Лэбораториз" США) - 2% р-р эритромицина, выпускается во флаконах по 60 мл. Раствором смазывают пораженные участки кожи 1 - 2 раза в день.

Бензамин ("Рон-Пуленк Рорер" США - Франция) - комбинированный препарат, содержащий 3% эритромицина и 5% перекиси бензоила, выпускается в форме геля.

Зинерит ("Яманучи Юроп Б.В." Нидерланды) - лосьон, выпускается во флаконах по 30 мл, содержит в качестве активного ингредиента эритромицин - цинковый комплекс (эритромицин 40 мг/ мл и цинка ацетат дигидрат 12 мг/мл). Препарат наносят на весь пораженный участок кожи 2 раза в день. Продолжительность курса 10- 12 недель.

Показано [4], что комбинированный препарат эффективнее, чем его отдельные компоненты.

Далацин Т ("Фармация Апджон" США) - 1% гель с клиндамицином, выпускается в тубах по 30 г. Гель наносят на чистую и сухую пораженную кожу 2 раза в день. Возможны побочные эффекты - эритема, шелушение, жжение, особенно вокруг глаз.

Как показали исследования, мази с антибиотиками (3% тетрациклиновая мазь, 1% эритромициновая мазь) в отличие от растворов и гелей малоэффективны при угрях и оказывают положительный эффект только в комбинации с другими наружными и внутренними средствами.

Наружное применение антибиотиков (эритромицина, клиндамицина и тетрациклина) эффективно только при незначительно выраженной угревой сыпи, особенно в комбинации с цинком, ретиноидами или бензоила пероксидом. Основной механизм действия - ингибирование воспаления, но не непосредственный эффект на микроорганизмы. Особое внимание нужно уделять развитию резистентных к антибиотикам штаммов *P. acnes*.

Резистентность штаммов *P. acnes* к обычно применяемым антибиотикам обнаружена у 60% больных. Усиление резистентности зависит от длительности терапии, чаще развивается резистентность к эритромицину. По-видимому, необходимо изменить отношение к широкому назначению антибиотиков при угрях.

**Другие антибактериальные препараты.** Одним из эффективных современных наружных средств является перекись бензоила или бензоил пероксид (Benzoyl peroxide). Бензоил пероксид обладает подсушивающим, кератолитическим и бактериостатическим свойствами. Использование бензоил пероксида приводит к образованию различных форм активного кислорода, который подавляет размножение *P. acnes*, стимулирует пролиферацию эпителия, уменьшает продукцию кожного сала. В отличие от антибиотиков, к нему не развивается устойчивость. Бензоил пероксид дает положительный эффект при лечении легкой формы папуло-пустулезных и комедональных угрей. Разные фирмы предлагают этот препарат под названиями:

Окси 5 и Окси 10 ("Смит Кляйн Бичем" Великобритания) - 5% и 10% лосьон, Окси-гель для умывания, Окси-двусторонние салфетки.

Экларан 5 и Экларан 10 ("Пьер Фабр" Франция) - гель, содержащий 5 или 10 % бензоил пероксид.

Продерм (" А. Драг Компани", США ) - 10% крем в тубах.

Бензоил пероксид наносят на очищенную кожу 2 - 3 раза в день, курс лечения 1-3 месяца. Лечение начинают с нанесения на лицо препарата более низкой концентрации, затем ее повышают. На спину и грудь сразу применяют более высокую концентрацию. Побочные эффекты включают реакцию обострения в первые дни применения, сухость и шелушение кожи, обесцвечивание волос и белья при попадании на них препарата, следует избегать воздействия солнечных лучей, не применять УФО. Бензоил пероксид часто вызывает резистентность *P. acnes* к антибиотикам.

Непереносимость встречается нередко, поэтому до начала лечения рекомендуется провести кожный тест - препарат наносят на небольшой участок кожи сгибательной поверхности предплечья на 48 часов. При отсутствии зуда и эритемы можно наносить препарат на лицо.

Хороший эффект, особенно при наличии комедонов, оказывает сочетание местного применения утром перекиси бензоила, а вечером - ретиноевой мази.

Новым средством для лечения различных форм вульгарных угрей является азелаиновая кислота (Azelaic acid), которая выпускается в виде 20% мази Скинорен ("Шеринг" Германия). Установлено, что азелаиновая кислота обладает антимикробным и противовоспалительным действием, нормализует процессы кератинизации. В результате нанесения на кожу азелаиновой кислоты уменьшается популяция *P. acnes* за счет проникновения кислоты в бактерии и угнетения внутриклеточного белкового синтеза. Мазь наносят на кожу лица (как на пораженные, так и на свободные от высыпаний участки) 2 раза в день. При применении крема возможно местное раздражение кожи. Препарат используется в комплексной терапии угрей, использование его в качестве самостоятельного средства обычно успеха не приносит.

Традиционно применяемые в терапии угрей сера, борная и салициловая кислоты, резорцин, танин, сульфат цинка, ихтиол, деготь обычно входят в состав мазей, растворов, болтушек. Они обладают противовоспалительным, дезинфицирующим, вяжущим действием, а также относительно слабым кератолитическим и комедолитическим действием. Сера обладает мощным противовоспалительным действием, однако, в последние годы обнаружено ее комедоногенное действие, т.е. она сама способна вызывать образование комедонов [7].

**Гормонотерапия.** Половые гормоны принимают участие в регуляции секреции кожного сала, это дало возможность практического их применения при лечении угрей. Терапия половыми гормонами возможна только у женщин. Для лечения могут быть использованы эстрогены (этинилэстрадиол) и препараты, обладающие антиандрогенным действием (ципротеронаацетат, спиронолактон). Эстрогены снижают секрецию сальных желез, правда, не так значительно, как ретиноиды. Их можно применять одновременно с местным назначением ретиноевой кислоты, антибиотиков или перекисью бензоила, что повышает лечебный эффект. Для достижения хорошего результата эстрогены нужно давать длительно - не менее 5 циклов. Первые признаки улучшения заметны только к концу второго-третьего цикла. У эстрогенов множество побочных эффектов - тошнота, задержка

жидкости в организме, отеки ног, увеличение веса, болезненность молочных желез, пигментация кожи, увеличение риска тромбоза сосудов. К факторам риска развития побочных эффектов относятся курение, употребление алкоголя, ожирение, сосудистые заболевания.

Из группы эстрогенов применяют этинилэстрадиол по 0,03-0,06 мг/сутки. Этинилэстрадиол принимают один раз в сутки с 5 по 25 день 28 дневного цикла.

Ципротерон -для лечения угрей используют только в комбинации с эстрогенами. Из комбинированных препаратов применяется Диане-35 ("Шеринг", Германия), содержащий 2 мг ципротерона ацетата и этинилэстрадиола 0,035 мг. Препарат назначают по 1 драже в день, начиная с первого дня цикла в течение 21-го дня с перерывом на 7 дней, продолжительностью от трех циклов и до нескольких лет. Возможно применение и других противозачаточных препаратов, содержащих эстрадиол.

Имеется опыт применения внутрь спиронолактона при угрях. Спиринолактон действует как антиандроген, непосредственно связываясь и блокируя рецепторы андрогенов. Спиринолактон назначают по 1 - 2 мг/кг веса в сутки (50 - 100 мг/сутки) в течение 3 месяцев. Женщинам детородного возраста следует одновременно назначать пероральные контрацептивы. Если через 3 месяца лечения клинический эффект недостаточен, то при хорошей переносимости доза должна быть увеличена до 150 - 200 мг/сутки.

Лечение гормональными препаратами не получило широкого распространения, так как требует постоянного врачебного и лабораторного контроля в связи с возможными побочными эффектами ( нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, коронарные тромбозы, головные боли). Поэтому будущее принадлежит, по-видимому, местным антиандрогенным препаратам.

Кортикостероидные гормоны назначают внутрь или парентерально только при абсцедирующих угрях и *Acne fulminans*. Назначается преднизолон в дозе от 30 до 40 мг в сутки. Далее дозу препарата постепенно снижают, вплоть до отмены, желательна в течение месяца.

При конглобатных угрях с наличием длительно существующих резистентных к лечению элементов применяют однократно внутривенные инъекции (обычно триамцинолона, дипроспана).

Наружное использование кортикостероидных мазей не показано.

**Другие препараты.** При тяжелом течении угрей и резистентности к другим видам терапии, предложено лечение диафенилсульфоном (ДДС) вместе с антибиотиками внутрь и местным лечением ретиноидами и перекисью бензоила. Препарат выпускают в порошках и таблетках по 0,025 и 0,05 г. Курс лечения - 4-5 месяцев: 1-ый период - 2-3 месяца по 100-200 мг ДДС в день, антибиотики и местное лечение, 2-ой период - 2-3 месяца по 100-200 мг ДДС в день, сниженная доза антибиотиков и местное лечение, 3-ий период - неограниченно долгое местное лечение [5]. Среди побочных эффектов терапии ДДС - лейкопения, агранулоцитоз, метгемоглобинемия, тошнота, рвота, головная боль, аллергические реакции.

При тяжелом течении угрей может существенно страдать иммунный статус больного. В последние годы в нашей стране успешно применяют в комплексной терапии различные иммуномодуляторы. В качестве иммуномодуляторов применяют препараты вилочковой железы (тактивин, тималин, тимоген). Тактивин вводят по 100 мг ежедневно, подкожно, в течение 3 - 5 дней. Эффективно применение декариса в комплексе с наружными средствами. С этой же целью применяют аутогемотерапию.

Применяются препараты из группы биогенных стимуляторов. К ним относятся препараты растительного происхождения - экстракт алоэ, ФиБС и животного происхождения - взвесь и экстракт плаценты, спленин и др.

В последнее время для лечения больных с угрями применяют некоторые лекарственные средства растительного происхождения - адаптогены. Это биологически активные вещества, способствующие повышению защитной функции организма и осуществляющие противострессовую защиту [1]. С этой целью применяют настойку плодов лимонника, корня женьшеня, заманихи, аралии, левзеи, экстракт элеутерококка (по 15-20 капель утром и днем до еды в течение 4-5 недель), сапарал, сафинор (по 1 таб. 3 раза в день) и др.

Традиционно в лечении угрей используются препараты пивных дрожжей, поливитаминные препараты.

**Перспективные препараты.** За рубежом, в стадии доклинических испытаний находятся антибактериальные препараты - липосомальные формы клиндамицина фосфата и метронидазола, соединение аминопенициллина как препарат местного действия; разрабатываются ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы как препараты для лечения угревой болезни. Выпущен фторзамещенный хинолон надифлоксацин для местного применения и гель с никотиновой кислотой.

**Уход за кожей.** Многие больные, ощущая повышенное салоотделение, характерное для угрей, стараются как можно чаще мыть лицо с применением мыла и губки. Кожа при этом пересыхает, но салоотделение не становится существенно ниже, так как вымывание жиров происходит лишь с поверхности кожи, не затрагивая самих сальных желез, расположенных в глубине кожи. В связи с этим не рекомендуется частое мытье кожи (не более 2 раз в день), применение губки и мочалки во избежание раздражения кожи. Сейчас многие широко пользуются противомикробным мылом. Но оно может улучшить состояние микробной флоры только на поверхности кожи и на течение болезни существенного влияния не оказывает. В то же время содержащиеся в мыле противомикробные добавки могут вызвать раздражение или аллергические реакции. Для очистки кожи лучше применять мягкое нейтральное мыло для чувствительной кожи или специальные косметические средства, предназначенные для этой цели, а для устранения блеска лица, связанного с выходом на поверхность кожного сала, - косметические салфетки.

Бытует мнение, что ношение челки способствует образованию кожных высыпаний. Вряд ли для этого есть какие-либо основания. В то же время всегда следует помнить, что косметика, косметические кремы, защитные средства от солнечных лучей, некоторые медикаменты могут существенно ухудшать течение заболевания.

**Физиотерапевтические процедуры.** Из физиотерапевтических процедур чаще применяются косметическая чистка лица, массаж жидким азотом, токи Д'Арсонваля, аппарат "Ультратон", электрокоагуляция крупных болезненных инфильтратов и пустул, УФЧ-терапия плотных инфильтратов.

**Диета.** Как в прошлом, так и теперь, дерматологи всегда рекомендуют соблюдение довольно строгой диеты.

Польза ее в настоящее время отвергается зарубежными дерматологами [2]. Вместе с тем, многолетние наблюдения свидетельствуют о том, что 2-3 дня голодания во время обострения всегда дают положительный результат. Обычно мы рекомендуем больным придерживаться разумной диеты, без излишеств, включать в рацион побольше кисломолочных продуктов и зелени. Практика показывает, что при назначении ретиноидов нет необходимости в соблюдении какой-либо диеты для достижения хорошего результата. Если же больному предстоит принять участие в праздничном застолье, лучше отменить на 2-3 дня пероральный прием препаратов и назначить энтеросорбенты (полифепан, энтеросгель и др.).

**Заключение.** Как видно из изложенного, в настоящее время существует немало новых препаратов для лечения угрей. Наиболее эффективно применение ретиноидов (биологически активных препаратов, структурно близких к витамину А). Разработка в ФНПП "Ретиноиды" отечественных препаратов этой группы, не уступающих по лечебному эффекту зарубежным и более дешевых ("Дерморетин", "Ретиноевая мазь"), сделала доступными для широкого круга больных самые последние достижения ученых в лечении угрей. При наличии противопоказаний к лечению ретиноидами могут быть применены другие препараты, спектр которых за последние годы также значительно расширен. Практически каждому больному можно подобрать способ и схему лечения, способные привести к выздоровлению или вызвать стойкую ремиссию.

#### Литература

1. *Ноздрин В.И., Волков Ю.Т.* 13-цис-ретиноевая кислота (13цПК) как средство лечения акне. // Ретиноиды. 1997. Вып.4. С. 32-45.
2. *Eady E.A., Cove J.H., Joanes D.N., Cunliffe W.J.* Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris. A critical evaluation of the literature on their clinical benefit and comparative efficacy. // J.Dermatol. Treat. 1990. №1. P. 215-226.
3. *Leyden J.J.* New understandings of the pathogenesis of acne. // J. Am. Acad. Dermatol. 1995. 32, S15-25.
4. *Lookingbile D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S. et al.* J.A.A.D. 1997, 37, 4, 590-595.
5. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne and Rosacea, Springer-Verlag, Berlin etc., 1993, 726 p.
6. *Strauss J.S.* Sebaceous Glands. In: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K. et al, eds. Dermatology in general medicine, New York: McGraw Hill, 1993, 709-726.
7. *Strauss J.S., Goldman P.H., Nacht S., Gans E.H.* A reexamination of the potential comedogenicity of sulfur. Arch. Dermatol. 1978; 114:1340-1342.

УДК 616.56-008.811.1

## ГИПЕРГИДРОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

*В.И. Альбанова*

Научный дерматологический центр ФНПП "Ретиноиды"

**Резюме:** В статье изложены основные сведения о строении и функции потовых желез, регуляции потоотделения, причинах и проявлениях гипергидроза, заболеваниях, при которых наблюдается гипергидроз, методах его лечения.

**Ключевые слова:** потоотделение; гипергидроз; лечение.

**Summary.** The data has been provided on the structure and function of sweat glands, the regulation of hidrosis, the cause and cutaneous manifestations of hyperhidrosis. The Treatment of hyperhidrosis has been reported. The diseases associated with this particular disorder are overviewed.

**Key words :** hidrosis, hyperhidrosis, treatment.

**Потоотделение в норме.** Общее количество потовых желез у человека достигает 2 миллионов. Плотность расположения их отличается на разных участках тела - так на 1 кв. см кожи спины расположено 64 потовых железы, ладоней и подошв - около 600-700, на других участках - от 64 до 200 потовых желез. Потовые железы отсутствуют в области наружного слухового прохода, губ, клитора, малых срамных губ.

Развитие потовых желез начинается в эмбриональном периоде и завершается к 2-х - 3-х-летнему возрасту. В первые дни жизни потоотделение отсутствует у всех новорожденных, что связывают с пониженной возбудимостью терморегуляционных центров в это время. Большинство детей начинает потеть на 3-5 сутки (терморегуляционное потоотделение). Психогенное потоотделение возникает позже - к 30-80-му дням жизни, что является косвенным показателем функционирования коры головного мозга [5].

Потовые железы бывают двух типов - апокриновые и эккриновые. Оба типа желез относятся к простым трубчатым неразветвленным железам, состоящим из секреторного отдела и протока. Секреторный отдел представляет собой трубочку, свернутую в клубочек. Стенки трубочки состоят из 3 видов клеток - темных, светлых эпителиоцитов и миоэпителиальных. Темные клетки являются секреторными, они располагаются ближе к просвету и содержат секреторные гранулы. Светлые клетки образуют стенки межклеточных канальцев, открывающихся в просвет секреторного отдела. Миоэпителиальные клетки располагаются на базальной мембране железы, образуют длинные отростки, охватывающие секреторные клетки. Путем сокращения они обеспечивают продвижение секрета по межклеточным канальцам в просвет. Выводной проток железы извивается, закручиваясь в спираль, его стенка состоит из двух слоев эпителиальных клеток. Протоки апокриновых желез открываются в устьях волосяных фолликулов выше протоков сальных желез. Протоки эккриновых желез входят в межсосочковую зону эпидермиса и открываются непосредственно на поверхности гребешков кожи [3].

Апокриновые железы расположены в аксиллярной, лобковой и анальной областях, промежности, околососковой зоне молочных желез, на крыльях носа, в области век. Они имеют адренергическую иннервацию. Апокриновые железы реагируют в первую очередь на раздражители, вызывающие стресс, их участие в процессах терморегуляции незначительно. Пот, выделяемый апокриновыми железами, вязкий, содержит много белка и

других веществ, легко разлагающихся под действием микроорганизмов. От состава пота этих желез зависит запах тела. Апокриновые железы начинают функционировать в период полового созревания, их деятельность усиливается у женщин во время менструаций и в период беременности, а в пожилом возрасте их активность постепенно ослабляется.

Эккриновые железы расположены везде, кроме красной каймы губ, наружного слухового прохода, клитора, малых срамных губ, а также головки и внутренней поверхности крайней плоти полового члена. Выделение секрета регулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Начальным звеном потоотделительного рефлекса является раздражение терморецепторов кожи и внутренних органов. В эфферентной части рефлекторной дуги можно выделить 5 уровней: 1. Кора головного мозга - гипоталамус. Центральная регуляция потоотделения осуществляется термочувствительными нейронами, расположенными в преоптической области и переднем гипоталамусе. Термочувствительные нейроны делятся на тепло- и холодочувствительные. 2. Гипоталамус - продолговатый мозг. 3. Продолговатый мозг - нейроны боковых рогов спинного мозга на уровне Th2 - L2. 4. Нейроны боковых рогов спинного мозга - узлы пограничной симпатической цепочки. 5. Узлы пограничной симпатической цепочки - потовые железы. Периферическая регуляция потоотделения в потовых железах происходит благодаря наличию холинергических нервных волокон (симпатических постганглионарных немиелинизированных волокон класса C), оплетающих секреторную часть железы [4,11]. Эфферентные холинергические волокна стимулируются ацетилхолином и холиномиметиками, блокируются холинолитиками. Непосредственным стимулирующим сигналом в клетках является движение внеклеточного кальция в секреторные клетки [23]. Гуморальная регуляция потоотделения эккриновыми железами осуществляется альдостероном, стимулирующим транспорт ионов натрия через клеточные мембраны [3].

В состав пота входит до 99% воды и около 1% неорганических (хлористый натрий, хлористый кальций, сульфаты, фосфаты, железо, цинк, кобальт, олово, магний, медь и др.) и органических (мочевина, мочевиная и молочная кислоты, аминокислоты, креатинин, холестерин) веществ. Пот эккриновых желез придает поверхности кожи кислую реакцию (рН 3,8-5,6), а пот апокриновых желез имеет нейтральную реакцию.

Потоотделение является важнейшей функцией организма, обеспечивающей терморегуляцию и поддержание водно-электролитного баланса. Потовые железы вместе с потом секретируют вазоактивный пептид брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием, поэтому во время потоотделения усиливается кровоснабжение кожи, что также поддерживает механизм терморегуляции [3]. Смешиваясь с секретом сальных желез, пот образует тонкий слой на поверхности кожи, осуществляющий защитную функцию. Помимо этого, выделение пота облегчает работу почек, поскольку с потом организм освобождается от ряда продуктов метаболизма. С потом выводятся из организма некоторые лекарственные вещества, в том числе йод, салициловая кислота, водорастворимые витамины.

Выделяют несколько типов потоотделения: 1) терморегуляционное; 2) психогенное; 3) пищевое. Потоотделение - один из важнейших путей терморегуляции наряду с излучением тепла, теплопроводностью и конвекцией. Утрата тепла путем испарения находится под контролем механизма регуляции потоотделения. Этот процесс является главным способом охлаждения при повышении температуры тела человека. На интенсивность терморегуляционного потоотделения влияют многочисленные факторы: температура окружающего воздуха и тела, влажность и интенсивность движения воздуха, физическое напряжение, теплоизоляционные свойства одежды, площадь поверхности тела, количество функционирующих потовых желез, прямое и отраженное излучение и т.д.

Психогенное потоотделение возникает в результате эмоционального и психического напряжения (тревога, страх, гнев, боль) и не связано с необходимостью охлаждения организма. При этом повышение потоотделения может иметь различную интенсивность, оно может иметь место как на всей поверхности тела, так и на ограниченных участках, преимущественно на ладонях и подошвах.

Пищевое потоотделение наблюдается при приеме пищи любой температуры, усиливается при употреблении острых и богатых экстрактивными веществами блюд, алкоголя, и связано с наличием нейрональных связей в стволе мозга между слюноотделительными ядрами и симпатическими путями. Пищевое потоотделение также может быть генерализованным и локализованным, более выраженным в области лица.

Интенсивность потоотделения в большинстве случаев связана с наследственностью - наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью [19]. Максимальная интенсивность потоотделения у человека может составлять 3,5-4,0 литра в час в течение нескольких часов и достигать 14 литров в сутки. Потовые железы выделяют свой секрет периодически. Дискретность потоотделения регистрируется в виде короткопериодических волн (13,6 волн в минуту при терморегуляционном и 10,3 волны в минуту при психогенном потоотделении у здоровых взрослых), группирующихся в длиннопериодические волны (1,4 волны в минуту) [13]. В процессе роста ребенка частота длиннопериодических волн сокращается, а короткопериодических остается без изменений при терморегуляционном потоотделении, а при психогенном частота обоих типов волн становится ниже [6]. Выделение пота осуществляется за счет сокращения секреторных отделов желез, а также расширения и сужения их выводных протоков, благодаря которым регулируется число отдельных выбросов пота и объем каждой порции. Во время сужения протоков часть выделенного пота втягивается обратно. Выделение пота синхронно на разных участках тела, что свидетельствует о центральной регуляции деятельности потовых желез [13].

**Патология потоотделения.** Несмотря на то, что потоотделение является нейрорефлекторным процессом, для его физиологического протекания необходимо также нормальное состояние кожи, кровеносных сосудов, эндокринных желез.

Гипергидроз - состояние избыточного потоотделения вследствие нарушения функции системы потоотделения. Избыточное потоотделение обеспечивается повышенной активностью эккриновых потовых желез, роль апокриновых желез в возникновении гипергидроза незначительна.

По патогенезу можно выделить терморегуляционный, психогенный, пищевой, спонтанный и

фармакологически вызванный гипергидроз.

По происхождению выделяют первичный (эссенциальный или идиопатический), не связанный с какой-либо патологией, и вторичный гипергидроз. Вторичный гипергидроз является составной частью симптомокомплекса различных заболеваний кожи, нервной и соматической сферы.

Для первичного гипергидроза характерно повышенное потоотделение в дневное время и нормальное - в ночное, при этом отмечаются адекватные реакции на изменение температуры окружающей среды. Как первичный, так и вторичный гипергидроз может быть генерализованным и локализованным. Как правило, нарушение потоотделения симметрично, но бывают и односторонние формы.

*Первичный гипергидроз* чаще отмечается в области ладоней, подошв, подмышечных впадин, причем, как правило, комбинируются ладони и подошвы. При этом всегда четко выражено эмоциональное усиление потоотделения.

Иногда нарушения потоотделения бывают настолько выраженными, что приводят к появлению эмоционально-поведенческих расстройств и нарушению социальной адаптации больных. Гипергидроз ограничивает возможность занятия некоторыми видами спорта - теннисом, баскетболом, волейболом, затрудняет вождение автомобиля, обуславливает ограничения в профессиональной деятельности (чертежники, секретари, стоматологи, продавцы, электрики, водители, пианисты и т.д.)

Первичный гипергидроз может быть генерализованным и локализованным. Физиологический генерализованный гипергидроз наблюдается при избыточном весе, перед менструацией и во время нее, во время климакса, к концу беременности.

Местному или ограниченному гипергидрозу подвержены ладони, подошвы, паховые складки, подмышечные впадины, анальная область, носогубный треугольник, подбородок, у лысых людей - голова. Наиболее часто встречающимся нарушением потоотделения является гипергидроз стоп и подмышечных впадин, развивающийся в результате нарушения местной теплоотдачи (неудобная и плохо проводящая тепло одежда, повышение температуры и влажности окружающей среды, неудобная обувь, плоскостопие и др.). Эмоционально тяжело переносится больными повышенная потливость конечностей - акрогидроз. При этом сильно потеют ладони, ладонные поверхности пальцев, подошвы, то есть места, на которых пот обычно выступает под влиянием эмоций. В юности умеренный акрогидроз встречается, как возрастное явление. Повышенная потливость стоп сопровождается мацерацией и раздражением кожи продуктами разложения пота, опрелостями, появлением болезненных трещин.

Часто наблюдается аксиллярный гипергидроз, который бывает наследственным и встречается у лиц обоего пола, но, главным образом, у мужчин. Обычно он отмечается у молодых лиц, редко - в старшем возрасте и не наблюдается у детей. Одна из описанных разновидностей аксиллярного гипергидроза - так называемая "потливость обнаженных" (hyperhidrosis nudorum) - у обнаженных больных начинается обильное (струйками) потоотделение в подмышечных впадинах.

Как правило, потоотделение несколько интенсивней в правой подмышечной впадине. Считается, что чрезмерная потливость связана с повышенной активностью эккринных потовых желез, количество которых достигает 25000 в каждой подмышечной впадине. Гистологически у пациентов с выраженным аксиллярным гипергидрозом обнаруживается гиперплазия потовых желез с наличием кистообразных расширений секреторных отделов, причем особенно большие и многочисленные железы находятся в центре подмышечной ямки на площади 1,5x1,5 см [4].

Первичный гипергидроз разделяют на ремиттирующую и перманентную форму [11]. Первая характеризуется началом во втором десятилетии жизни, наличием ремиссий, локализацией в области ладоней, подошв, подмышек. Вторая - началом в первом десятилетии жизни, отсутствием ремиссий, локализацией в области ладоней и/или стоп.

*Вторичный гипергидроз* наблюдается при многих заболеваниях.

*Заболевания нервной системы.* Непосредственно с поражением нервной системы связаны центральные и периферические расстройства потоотделения. Центральное расстройство потоотделения, как правило, возникает вследствие нарушения проведения центральных импульсов. Спинальные расстройства потоотделения бывают проводниковыми и сегментарными, они возникают при поражении столбов спинного мозга. Расстройства потоотделения при патологии периферической нервной системы могут протекать по типу гипергидроза, гипогидроза и ангидроза, которые обычно носят локальный характер [11].

Генерализованный гипергидроз отмечается при неврастении, истерии, невритах, вегето-сосудистой дистонии, паркинсонизме, травмах ЦНС, энцефалитах, синдромах миелитов.

Односторонний и локализованный гипергидроз чаще указывают на церебральные нарушения потоотделения. Так, односторонним контрлатеральным может быть гипергидроз, связанный с поражением нервной системы после инфаркта мозга, при гемиплегии чаще всего развивается гипергидроз на той же стороне [11]. При центральных нарушениях нет терморегуляционного и психогенного потоотделения, но сохраняется спонтанное и фармакологически вызванное. Локализованный гипергидроз может быть связан с повреждением спинного мозга при моно- или полиневропатиях. При ограниченном одностороннем гипергидрозе причиной может быть наличие шейного ребра. Выраженный акрогидроз (локализованный гипергидроз конечностей) отмечается у лиц, страдающих неврозами, алкоголизмом, при полинейропатиях.

*Эндокринные нарушения.* Наиболее часто генерализованный гипергидроз наблюдается при сахарном диабете, тиреотоксикозе, акромегалии, ожирении. При сахарном диабете нередко встречается патологическое пищевое потоотделение.

*Острые и хронические инфекционные заболевания.* Все острые и хронические инфекционные заболевания могут сопровождаться генерализованным гипергидрозом. При инфекционных заболеваниях чаще наблюдается "ночной пот". При энцефалитах, после паротита, во время опоясывающего лишая встречается патологическое пищевое потоотделение [11].

**Онкологические заболевания.** Генерализованный гипергидроз выражен при некоторых опухолях - феохромоцитоме, раке легких и бронхов и метастазах различных опухолей в средостение.

**Ятрогенный гипергидроз.** Гипергидроз может быть ятрогенным, как побочное действие ряда лекарственных препаратов - аспирина, инсулина, противорвотных средств, ненаркотических и наркотических анальгетиков.

**Сердечно-сосудистые заболевания.** Генерализованный гипергидроз может встречаться при гипертонической болезни, ревматизме. Заболевания вен, особенно тромбозы, обычно сопровождаются усилением потоотделения по ходу подкожных сосудов, что получило название венозного гипергидроза [4].

**Наследственные заболевания.** Генерализованный гипергидроз наряду с аплазией премоляров и ранним поседением отмечается при синдроме Бука.

Другим наследственным синдромом, включающим генерализованный гипергидроз, является фукозидоз (мукополисахаридоз F), представляющий собой сочетание задержки психомоторного развития, утолщения кожи, ангиокератом, неврологической симптоматики. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, связано с отсутствием активности  $\alpha$ -L-фукозидазы [9].

Синдром Чедиака, помимо генерализованного гипергидроза, характеризуется изменениями лейкоцитов и пигментацией кожи.

Семейной дизавтономией или синдрому Райли-Дея присущи затруднение глотания, отсутствие болевой чувствительности, слезоотделения, эмоциональная лабильность, нарушения координации, пароксизмальные подъемы артериального давления, холодные кисти и стопы, анестезия роговицы, генерализованный гипергидроз. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно, связан с демиелинизацией продолговатого мозга, ретикулярной формации и продольных путей, дегенерацией клеток вегетативных ганглиев [9].

**Кожные болезни, в том числе наследственные болезни кожи.** Поражения кожи также нередко сопровождаются гипергидрозом. Генерализованный гипергидроз характерен для лимфом, эритродермий, лепры; пищевое потоотделение и/или локализованное - для опоясывающего лишая, акрогидроз - для дисгидроза ладоней и подошв, дисгидротической экземы, грибковых поражений стоп. Локализованный гипергидроз встречается также при синем губчатом невусе (разновидность гемангиомы), сопровождающимся ночными болями в области невуса, и локализованном эккринном гипергидрозе (Naevus sudoriferus, ephidrosis), характеризующимся приступообразным потоотделением на ограниченном участке кожи.

Некоторые врожденные или наследственные болезни кожи включают гипергидроз, как один из симптомов.

Чрезмерная потливость ладоней и подошв сопровождает большинство разновидностей ладонно-подошвенных кератодермий - обширную гетерогенную группу наследственных заболеваний, объединяемую наличием диффузного или очагового гиперкератоза ладоней и подошв. Тип наследования зависит от формы заболевания [8].

Красная зернистость носа (granulosis rubra nasi) характеризуется выраженной потливостью носа (на кончике носа выступают росинки пота), наличием мелких красных папул на фоне гиперемии в тех же участках. Изредка высыпания бывают также на губах и подбородке. Заболевают обычно физически ослабленные дети 10-12 лет, во время полового созревания наступает выздоровление.

Врожденный дискератоз (синдром Цинссера-Энгмана-Коула) - сочетание серо-коричневой пигментации кожи с мелкими участками гипопигментации, гиперкератоза и гипергидроза ладоней и подошв, атрофии ногтей, волос, лейкоплакии, панцитопении. Наследуется X-сцепленно рецессивно.

Пахидермопериостоз характеризуется сочетанием идиопатической гипертрофической остеоартропатии, гипергидроза кистей и стоп, опухания и болезненности крупных суставов, булабовидной деформации пальцев рук и ног. Наиболее характерно утолщение и огрубение кожи затылка и волосистой части головы, реже верхней половины лица с образованием складок. Наследование аутосомно-доминантное с вариательной экспрессивностью, возможно и аутосомно-рецессивное [9].

Ладонно-подошвенный гипергидроз имеется при врожденной пахионихии (синдром Ядассона-Левандовского); представляет собой сочетание утолщения ногтей, гиперкератоза ладоней и подошв, гиперкератотических папулезных высыпаний в области ягодиц и бедер, лейкоплакии и лейкокератоза слизистой оболочки полости рта. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью.

Буллезный эпидермолиз - гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, характеризующаяся возникновением пузырей на коже и иногда на слизистых оболочках при незначительной механической травме и спонтанно. В зависимости от формы заболевания (их более 20) имеются и другие симптомы. Для большинства форм характерно наличие ладонно-подошвенного гипергидроза [1].

**Поражения почек.** Хронический нефрит, уремия, эклампсия нередко сопровождаются генерализованным гипергидрозом. В отдельных случаях встречается аксиллярный гипергидроз, сопровождающийся резким неприятным запахом (уридроз).

Помимо количественных нарушений потоотделения (ангидроз, гипогидроз, гипергидроз) выделяют качественные нарушения - по изменению состава пота и цвета.

Неприятный запах пота (бромидроз) или даже зловоние (осмидроз), чаще встречается у молодых мужчин, а у молодых девушек иногда связано с нарушением менструального цикла. Полагают, что неприятный запах связан с присутствием в составе пота некоторых аминокислот (лейцин, тирозин), жирных кислот, продуктов разложения пота бактериями. Одна из разновидностей этого явления - уридроз - аксиллярный гипергидроз, сопровождающийся резким неприятным запахом мочи, появление которого связано с выделением мочевой кислоты и мочевины с потом при хроническом нефрите, уремии, эклампсии, холере. Пот при этом осаждается на волосах подмышечных впадин в виде мелких желтоватых кристаллов.

В редких случаях пот бывает окрашен в желтый, синий, красный, фиолетовый цвет (хромидроз). Цвет пота связывают с химическими веществами, встречающимися на производстве (железо, кобальт, медь и др.), приемом некоторых лекарств, но в ряде случаев объяснения этому явлению не находят. Волосы в подмышечных впадинах иногда покрываются клейкой массой желтого или красноватого цвета, что обусловлено наличием микробной

флоры.

Особое явление - кровавый пот (гематидроз). Гематидроз во всех описанных случаях - явление локальное, наблюдаемое на голеньях и тыле кистей. Сначала на поверхности неповрежденной кожи появляются розоватые капли пота, которые затем окрашиваются в цвет крови. Выделение кровавого пота обычно приступообразно и длится от нескольких минут до нескольких часов. За 3-4 дня до появления кровавого пота отмечается жжение кожи. Отсутствие изменений в анализах крови и постепенная смена цвета жидкости на поверхности кожи позволяет отличить гематидроз от геморрагического диатеза. Гематидроз описан у истеричных больных, в менструальном периоде у больных гемофилией [4].

**Лечение гипергидроза.** Лечение больных с чрезмерной потливостью - процесс длительный, требующий терпения и настойчивости со стороны больного и врача, и, к сожалению, редко приводящий к желаемому результату. Все применяемые методы можно разделить на медикаментозные, физиотерапевтические, психотерапевтические и хирургические.

Выбор метода лечения зависит от хорошо проведенного диагностического обследования, основная задача которого - выяснить, является ли гипергидроз первичным или вторичным. Для этого необходимо исключить нервные, эндокринные, инфекционные, сердечно-сосудистые, кожные, наследственные заболевания, болезни почек, наличие шейных ребер, онкологические процессы в средостении. Назначение лечения соответствующих заболеваний при вторичном гипергидрозе нередко приводит к его ослаблению или разрешению.

Медикаментозные методы терапии первичного гипергидроза включают общее и местное лечение. Местное лечение назначают и при вторичном гипергидрозе. Общее лечение обычно назначается при генерализованном гипергидрозе и резко выраженном локализованном и заключается в назначении следующих групп препаратов: 1) психотропные препараты; 2) средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы; 3) блокаторы "медленных" кальциевых каналов. Из первой группы препаратов применяют седативные средства (препараты валерианы, пустырника, бромиды, в том числе микстура Бехтерева) и транквилизаторы. Транквилизаторы дают выраженный эффект при гипергидрозах, возникающих на фоне эмоциональных расстройств. При сочетании гипергидроза с вегетативными кризами эффективны анаприлин, amitриптилин, клоназепам [11]. Хороший эффект получен при назначении нейролептика соннапакс (тиоридазин) в суточной дозе 40-80 мг в сутки [11]. Из лекарственных средств, действующих преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы, используются антихолинергические и ганглиоблокирующие препараты. Издавна используются средства, содержащие атропина 0,0005 и папаверина 0,02, назначаемые по одному порошку 3 раза в день в течение 2 недель. К антихолинергическим средствам также относится беллоид, его назначают по 1 таблетке 3 раза в день длительно. Недостаток антихолинергических средств - непродолжительный эффект и частые побочные эффекты (сухость во рту, нарушение аккомодации и мочеиспускания). Из блокаторов кальциевых каналов с успехом применяется дилтиазем по 0,06 г 3 раза в день внутрь [19].

Из прочих средств внутреннего лечения применяют препараты кальция, рутин, витамины А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>15</sub>, настой шалфея (по 1/2 стакана 2 раза в день).

В.Ю.Окнин показал, что общая терапия медикаментозными средствами оказывается неэффективной при перманентной форме первичного гипергидроза (см. выше).

При локализованном гипергидрозе преимущественно применяются местные средства. Все местные средства можно разделить на дезодоранты и антиперспиранты. Первые тормозят разложение пота, а также маскируют его запах за счет специально подобранных парфюмерных добавок. Действие второй группы основано на частичном подавлении потоотделения за счет коагулирующего эффекта или отложения нерастворимых соединений на стенках протоков потовых желез и их сужения ("стягивающий" эффект).

Дезодоранты в большом количестве производятся парфюмерной промышленностью. Наличие большой группы антимикробных компонентов, парфюмерных добавок и вспомогательных веществ в дезодорантах у лиц, склонных к аллергии, иногда приводит к развитию дерматитов. В последнее время к дезодорантам стали добавлять вещества, преимущественно окись алюминия, обеспечивающие антиперспирантное действие.

В дерматологии для лечения гипергидроза преимущественно используют антиперспиранты. К ним относятся формальдегид, соли алюминия, цинка, свинца, хрома, висмута, салициловая кислота, этиловый спирт и др. Обычно применяются разные лекарственные формы: порошки (присыпки) для припудривания стоп и подмышечных впадин, растворы, отвары и настои для обтирания и для ванн, гели, мази.

Кроме этого, для обтирания используют 1-2% салициловый спирт, туалетный уксус (одна часть обычного уксуса и 4 части воды), жженые квасцы (1/5 чайной ложки на 1 стакан горячей воды), раствор поваренной соли (1 чайн. ложка на стакан воды), сок лимона, настой листьев мяты (1 стол. ложка на 1 стакан кипятка, настаивать 30 минут).

Широко применяются ванны для ног - со слабым раствором калия перманганата, отваром или настоем ромашки (6 стол. ложек на 2 л воды - настаивать 1 час или кипятить 10 мин., держать ноги в горячем растворе до остывания), отваром дубовой коры (50-100 г на 1 литр воды, кипятить 20-30 мин.), настоем полевого хвоща (2 стол. ложки на 2 л кипятка), чайной заваркой, настоем шалфея (2 стол. ложки на 2 л воды, используют 1 литр настоя на ведро воды), смесью отвара дубовой коры (3 части) и горечавки (1 часть) - 50 мл смеси на 3 литра воды, настоя шалфея и крапивы (100 г смеси взятых поровну растений на 5 литров воды, настаивать 30 мин.), со сборами: листья рябины, календулы и полыни поровну (1 стол. ложку смеси заварить кипятком, настаивать 10 мин., на 1 л воды - 1 чайн. ложку настоя). После ванны, продолжающейся 15-20 мин. рекомендуется засыпать в носки борную кислоту, тальк или квасцы.

Местно применяют также алюминиевые квасцы, адсорбирующие пудры, содержащие окись цинка, тальк, уротропин, борную и салициловую кислоты, пасту Теймурова, растворы йода (2%, 5%, 10%).

Наиболее эффективными лекарственными средствами для местного лечения гипергидроза являются препараты, содержащие формальдегид. В низких концентрациях формальдегид распространен в природной среде. Он является одним из нормальных короткоживущих метаболитов в организме, связанных с обменом

производных системы тетрагидрофолиевой кислоты [26]. В сыворотке крови людей его средняя концентрация составляет 2,61 мкг/мл [17]. Раствор формальдегида представляет собой прозрачную бесцветную жидкость с острым своеобразным запахом. Формальдегид применяется в медицине в качестве дезинфицирующего средства и как фиксатор биологических объектов в гистологической и анатомической практике. Его фиксирующее действие на органы, клетки и ткани основано на способности вызывать коагуляцию белка. Формальдегид слабо проникает через кожу и может применяться наружно в различных лекарственных формах (растворы, присыпки, мази, гели), не вызывая токсического действия на организм [10].

**Формалин.** Формалин - раствор, содержащий около 35% формальдегида. Применяется по 1/2 чайной ложки на 2 стакана воды для обмывания стоп. Недостатком этого препарата является то, что перед употреблением раствор необходимо дополнительно приготовить, а неосторожное обращение с концентрированным раствором может привести к ожогам и отравлению. Формалин в аптеках производят на заказ по рецепту врача. Формалин используют в 1% спиртовом растворе для обтирания ног, он также входит составной частью в ряд прописей. По прописи, предложенной Я.П. Салтановым [12], рекомендуется смоченные раствором носки носить 6-7 часов ежедневно в течение 4 дней, после чего снижение потоотделения, по данным автора, сохраняется 3-6 месяцев.

**Параформбентонитовая присыпка** состоит из 95% кальциевой формы бентонита и 5% параформа (полимерной формы формальдегида). Это порошок светло-серого цвета, жирный на ощупь, с запахом формальдегида, нерастворимый в воде. Методика применения: ноги моют теплой водой, затем в кожу между пальцами и в область подошвы ежедневно в течение 3-5 дней по утрам втирают присыпку. Присыпка в настоящее время в аптеки России не поступает.

**Формидрон.** Жидкость, содержащая 10 частей раствора формальдегида, 39,5 части спирта этилового 95%, 50 частей воды, 0,5 части - одеколора. Для нанесения препарата на подошвы стоп применяют ватный тампон, смоченный формидроном. На протяжении 2-4 недель и более протирают межпальцевые складки, свод и тыл стопы, делая перерывы на каждый 7-ой день лечения. Недостатком препарата является его большой расход при нанесении на кожу стоп. Кроме того, повышенное испарение формальдегида с этиловым спиртом приводит к неприятным субъективным ощущениям (резкий запах, раздражение слизистых оболочек).

**Мазь формалиновая.** Мазь состоит из кислоты борной - 5 г, кислоты салициловой - 2 г, формалина - 15 г, глицерина - 15 г, полиэтиленоксида - 62,5 г, отдушки - 1,5 г. Мазь внесена в справочник "Лекарственные средства" под ред. проф. М.Д. Машковского и "Регистр лекарственных средств России" (1993 г.), однако, в настоящее время не выпускается.

**Формагель.** Новый препарат длительного действия, представляющий собой гель, содержащий 3,7% формальдегида; разработан и выпускается на Фармацевтическом научно-производственном предприятии "Ретиноиды". Гель оказывает специфическое тормозящее влияние на функцию потовых желез за счет коагулирующего действия на апикальную часть клеток концевых отделов потовых желез. В качестве основы использована метилцеллюлоза, препятствующая испарению основного активного компонента препарата - формальдегида.

Формагель не обладает местнораздражающим, аллергизирующим и иммунотоксическим действием. Изучение клинической эффективности препарата, проведенное в ЦНИКВИ МЗ РФ, на кафедрах кожных и венерических болезней ММА им. И.М. Сеченова, Московского стоматологического института и в научном дерматологическом центре "Ретиноиды" (более 150 человек), показало, что однократное нанесение препарата приводит к стойкому (1-3 недели) снижению потоотделения, не сопровождающемуся какими-либо побочными явлениями и осложнениями. Отмеченный эффект наблюдался у всех больных, участвовавших в испытаниях. Результат лечения не зависит от пола, длительности и тяжести заболевания. У больных с локализованным гипергидрозом в возрасте более 40 лет, а также при универсальном гипергидрозе продолжительность терапевтического эффекта ниже [7].

Способ применения: на участки кожи с повышенной потливостью (кожа подмышечных впадин, подошв и межпальцевых промежутков, ладоней) после мытья теплой водой с мылом и вытирания полотенцем наносят тонким слоем Формагель. После нанесения препарат быстро засыхает с образованием тонкой бесцветной пленки. Через 30-40 минут пленку смывают водой и кожу тщательно высушивают. Одной процедуры достаточно, чтобы снизить потливость кожи на 10-12 дней. После снижения эффекта нанесение препарата повторяют. При резко выраженной потливости процедуру проводят 2-3 дня подряд. При длительном использовании препарата может развиваться сухость кожи. Препарат не назначают при воспалительных заболеваниях кожи и сразу же после бритья или удаления волос другим способом в подмышечной области. Противопоказанием служит повышенная индивидуальная чувствительность к формалинсодержащим соединениям. Препарат удобен в применении, не обладает сильным запахом, не оставляет пятен на постельном белье и одежде.

Новый метод лечения ладонного и подмышечного гипергидроза заключается во внутрикожном введении ботулинового токсина А, который является мощным блокатором холинергических симпатических волокон, иннервирующих потовые железы. При подмышечном гипергидрозе 400 ед. ботулинового токсина А вводят в кожу подмышечной области, через неделю интенсивность потоотделения сокращается до 4-9% от исходной [18]. При ладонном гипергидрозе после предварительной региональной блокады локтевого и медиального нервов вводят внутрикожно по 2 ед. ботулинового токсина А - всего по 50 инъекций в каждую ладонь. Сообщается об отдаленных результатах такой процедуры - снижение потоотделения в одном случае длилось 12 месяцев, в 2-ом - 8 месяцев, еще в одном - 4 месяца [24]. Пока в литературе имеются сообщения только об отдельных случаях.

В лечении гипергидроза используются в качестве дополнительных также физиотерапевтические методы: электрофорез с холинолитическими средствами, общее и локальное ультрафиолетовое облучение, УВЧ на

\* Препарат продается в аптеках без рецепта, недорог, при отсутствии его в продаже можно обратиться на ФНПП "Ретиноиды" по тел. 176-19-28, 176-06-06, 176-72-17, а при возникновении вопросов по применению - в научный дерматологический центр "Ретиноиды" по тел. 284-21-87

нижние грудные и поясничные симпатические узлы, душ Шарко, косвенная диатермия (индуктотермия) шейных узлов, лучи Букки. Наиболее эффективным методом считается местное воздействие постоянного тока (электрофорез водопроводной воды, гальванизация) при силе тока примерно 20 мА. Процедуры проводятся 3-6 раз в неделю, продолжительность - около 30 минут (11). Другой метод проведения электрофореза - 3 раза в неделю по 10 мин. с размещением анода на одной руке, затем смена полярности, далее 1 раз в 6-8 дней по 10 мин., переключая полярность [25].

При психогенном гипергидрозе хороший эффект дает психотерапия.

При выраженных гипергидрозах в области ладоней или подмышечных впадин, не поддающихся лечению обычными способами, применяется хирургическое лечение. Наиболее распространенные хирургические вмешательства - эндоскопическая трансплевральная резекция симпатических узлов по Ридеру или преганглионарная симпатэктомия. Суть этих операций - симпатическая денервация, разрушение участка симпатического ствола, иннервирующего потовые железы определенной области. Разрушение проводится путем диатермокоагуляции или лазером. Описан метод химической симпатэктомии с введением спирта в симпатический ствол [20]. В последние годы получила распространение торакоскопическая симпатэктомия, во время которой через видеоторакоскоп, введенный в плевральную полость после предварительного заполнения ее углекислым газом, производится электрокоагуляция симпатического ствола [15]. При гипергидрозе ладоней разрушают участок на уровне второго грудного позвонка, подмышечных впадин на уровне третьего и четвертого грудных позвонков. Операция проводится под общим обезболиванием с отдельной интубацией правого и левого бронхов. Чтобы получить двусторонний эффект, проводятся 2 операции последовательно с интервалом 1-2 недели. Операция не опасна для жизни, вызывает практически полное прекращение потоотделения сразу же после ее выполнения, рецидивы случаются относительно редко (у 2-х из 47-и больных через 4 и 8 месяцев после операции по данным В. Аникина и соавт., 1996). Однако, у большинства больных отмечается так называемый компенсаторный гипергидроз - усиление потоотделения на туловище, ягодицах, реже на других участках (у 35 из 47 больных - по данным В. Аникина и соавт., 1996, у 36 из 42 больных - по данным Andrews B.T., Reunie J.A., 1997) [2,14].

Другие современные методы хирургической коррекции гипергидроза - разрушение потовых желез методом подкожной резекции с помощью углекислого лазера [21], методом липосакции под местной анестезией [16], подкожного кюретажа [22]. При чрезмерной потливости подмышечных впадин производится иссечение кожи в месте наиболее интенсивного потения.

#### Литература.

1. Альбанова В.И. Наследственная пузырчатка (буллезный эпидермолиз) // Русский медицинский журнал. 1996. Т. 5. № 11. С. 735-784.
2. Аникин В., Грехем А., Маквиган Д. Торакоскопическая симпатэктомия в хирургическом лечении подмышечного и ладонного гипергидроза // Хирургия, 1996. №1. С. 63-65.
3. Гистология. Под ред. Улумбекова Э.Г. и Чельшева Ю.А. М., ГЭОТАР, 1997, - 960 с.
4. Гордиенко А.Ф. Расстройства потоотделения (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. Утв.05.05.82. Изд. М., 1ММИ им. И.М. Сеченова.-1982.-17с.
5. Захарова Л.С. В кн.: Вопросы детской дерматологии. Тр. Ленинградского педиатрического медицинского ин-та. Ленинград. 1971. Вып. 2. С. 106-109.
6. Капитан Т.В. Дискретность потоотделительной функции в норме, при острой пневмонии и затяжном субфебрилитете у детей. Дисс. к.м.н. Винница, 1983.
7. Кубанова А.А., Альбанова В.И., Вавилов А.М. Результаты применения препарата Формгель при гипергидрозе // Ретиноиды, Альманах, Вып.5. М., ФНПП "Ретиноиды", 1997. С. 33-38.
8. Наследственные болезни кожи, обусловленные нарушением ороговения. В кн.: Наследственные заболевания кожи. Под ред. В.Н.Мордовцева и З.Б.Кешиловой. Алматы, "Казахстан", 1995, с. 390-416, 544.
9. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. Под ред. Козловой С.И. Л., Медицина, 1987,- 320 с.
10. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Гузев К.С. и др. Гипергидроз и его коррекция препаратами формальдегида // Ретиноиды, Альманах, Вып.5. М., ФНПП "Ретиноиды", 1997. С. 9-22.
11. Окнин В.Ю. Психо-физиологические аспекты патогенеза гипергидроза. Дисс. к.м.н. М., 1991.
12. Салтанов Я.П. Лечение повышенной потливости стоп и кистей // Здравоохранение Белоруссии. 1991. №2, С. 53.
13. Слынько П.П. Потоотделение и проницаемость кожи человека. Киев, Наукова думка, 1973. 253с.
14. Andrews B.T., Reunie J.A. Predicting changes in the distribution of sweating following thoracoscopic sympathectomy // Brit. J. Surg. 1997, v. 84, n.12, p.1702-1704.
15. Drott C., Gothberg K.G., Claes G. Endoscopic transthoracic sympathectomy: An efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis // J. Amer. Acad. Derm. 1995, v.33, n.1, p.78-81.
16. Hasche E., Hagedorn M., Sattler G. Die subkutane schweissdrusenaugurette in tumeszenzeokalanesthesie bei hyperhidrosis axillaris // Hautarzt 1997, Bd. 48, N.11, S.817-819.
17. Heck Hd'A., Casanova M: Isotope effects and their implications for the covalent binding of inhaled [3H] - and [14C] formaldehyde in the rat nasal mucosa // Toxicol Appl Pharmacol 1987, v. 89, n.1, p.122-134.
18. Heckmann M., Breit S., Ceballos-Baumann A. et al. Axillare Hyperhidrose: Erfolgreiche Behandlung mit Botulinumtoxin-A. // Hautarzt, 1998, Bd.49, N. 2, S.101-103.
19. James W.D., Schoemaker E.B., Rodman O.G. Emotional eccrine sweating. A heritable disorder // Arch. Dermatol. 1987, v. 123, n.7, p. 925-929.
20. Kobayashi K., Omote K., Homma E. et al. Sympathetic ganglion blockage for the management of hyperhidrosis // J. Dermatol. 1994, v. 21, n. 8, p. 575-581.
21. Park J.-H., Cha S.-H., Seok Don Park, Roenigk R.K. Carbon dioxide laser treatment vs subcutaneous resection of axillary osmidrosis // Dermatol. Surg. 1997, v. 23, n. 4, p. 247-251.
22. Rempel R., Peros I., Petres J. Subcutaneous curettage for the treatment of axillary hyperhidrosis // Eur.J.Dermatol. 1997. V.7. N.1. P. 43-46.
23. Sato K: The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1977, v.79, n.1, p.51-131.
24. Schelley W.B., Talanin N.G., Schelley E.D. // J. Amer. Acad. Derm. 1998, v.38, n.2, part 1, p. 227-229.
25. Schauf G., Hubert M., Reinauer S., Holzle E. Modification and optimization of tap water iontophoresis // Hautarzt 1994, Bd. 45, N.11, S. 756-761.
26. Thrasher J.D., Wojdani A, Heuser G., Cheung G. Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes // Arch. Environ.Health.- 1987, v. 42, n. 6, p. 347-351.

## ГНОЙНИЧКОВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ

А.В. Караулов, Э.В. Климов, С.И. Сокуренько,  
ММА им. И.М. Сеченова

**Резюме.** Лечение больных, страдающих atopическим дерматитом, с помощью рибомунила (иммуномодулятора нового поколения) привело к снижению рецидивов пиодермии; при этом у взрослых пациентов в большей степени, чем у детей и прежде всего за счет активизации фагоцитов. У больных детей лечебный эффект определялся в основном стимуляцией синтеза сывороточного IgA.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, пиодермия, лечение, Рибомунил, иммуномодуляция.

**Summary.** The treatment of atopic dermatitis patients with ribomunyl (a new generation immunomodulator) resulted in a low incidence of pyoderma relapses. Better responses were achieved in adults, in the main through activation of phagocytes. Children were less responsive, the therapeutic effect most produced through stimulation of serum IgA synthesis.

**Key words:** atopic dermatitis, pyoderma, treatment, ribomunyl, immunomodulation.

Хорошо известно, что у части больных atopическим дерматитом (АД) течение основного заболевания иногда осложняется присоединением пиодермии, в виде стрепто или стафилодермий. Факторами, влияющими на этот процесс могут быть упорное течение АД с большим количеством трещин кожи, постоянного расчесывания ее и присоединения патогенной флоры, а также нарушения как со стороны местных факторов защиты, так и со стороны глобальных структур иммунитета.

В последнее время, особенно в педиатрической практике, нашло применение новое поколение бактериальных иммуномодуляторов, обладающих как специфическим вакциноподобным действием, так и влиянием на неспецифические факторы иммунитета. Одним из таких препаратов является Рибомунил (Pierre Fabre Medicament, France) - комплекс рибосом *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и мембранных фракций *Klebsiella pneumoniae*. Назначение рибомунила приводит к активному синтезу специфических антител к вышеперечисленным возбудителям, повышению уровня секреторного IgA, стимуляции фагоцитоза, увеличению продукции  $\alpha$ -интерферона, интерлейкинов 1, 6 и естественных киллеров.

**Материалы и методы исследований.** Мы наблюдали 17 больных atopическим дерматитом взрослых (мужчин - 9, женщин - 8, средний возраст - 18,9 лет) и 18 детей (девочек - 9, мальчиков - 9, средний возраст - 8,7 лет), у которых течение atopического дерматита осложнялось гнойничковым поражением кожи. В исследуемые группы набирались пациенты, у которых гнойничковые поражения рецидивировали не менее 3-х раз в течение 1 года, предшествующего настоящему исследованию. Кроме кожных проявлений у пациентов наблюдалась склонность к рецидивирующим респираторным заболеваниям (РРЗ), протекавших в виде ринофарингитов, отитов, синуситов, бронхитов (у взрослых - не менее 3-х раз, а у детей - не менее 5-ти раз в течение 1 года, предшествующего данному исследованию). Всем больным назначался рибомунил по стандартной методике в течение 6-ти месяцев.

Проводилось клиническое (количество рецидивов гнойничковой инфекции, интенсивность зуда, частота эпизодов РРЗ) и иммунологическое (методы I и II уровней иммунологического скрининга, включая определение количества Т- и В-лимфоцитов, уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов, показателей фагоцитарной активности нейтрофилов) исследования состояния больных до и через 6 месяцев после лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Частота гнойничковых поражений кожи за 6-ти месячный период наблюдений заметно снизилась: у 80,6% взрослых не было отмечено ни одного рецидива гнойничковой инфекции, 1 эпизод имел место у 13,7% больных, 2 эпизода - у 3,7% пациентов. У 70,2% детей не наблюдалось ни одного случая рецидива, 1 раз последний был отмечен у 22,8%, 2 и более раза - у 7% больных детей.

Так как появление гнойничковых высыпаний провоцирует усиление зуда, у пролеченных взрослых интенсивность зуда стала меньше благодаря снижению частоты гнойничковых поражений. В детской группе интенсивность зуда прямо коррелировала с частотой рецидивов гнойничковой инфекции. Учитывая, что влияние рибомунила на частоту гнойничковой инфекции в детской группе было выражено слабее, чем во взрослой, то и эффективность его воздействия на интенсивность зуда была также несколько ниже.

Терапия рибомунилом приводила к увеличению процентного содержания CD3 $\pm$ лимфоцитов у пациентов обеих групп, которое регистрировалось на протяжении всего периода наблюдений, то есть к концу 6-го месяца. У взрослых преобладало позитивное влияние лечения на показатели хелперно/индукторной субпопуляции Т-лимфоцитов (до лечения - 48,7 $\pm$ 0,8%, после - 52,9 $\pm$ 0,8%,  $p < 0,01$ ); у детей, напротив, был отмечен значительный прирост процентного содержания CD3 $\pm$ лимфоцитов (до лечения - 13,7 $\pm$ 0,7%, после - 26,0 $\pm$ 1,6%,  $p < 0,001$ ) и снижение их абсолютных значений (до лечения - 657 $\pm$  36, после - 572 $\pm$ 12,  $p < 0,05$ ).

Позитивным было влияние рибомунила на синтез IgA в детской группе (до лечения - 143 $\pm$ 20, после - 266 $\pm$ 12,  $p < 0,001$ ), а у взрослых отмечена лишь тенденция к его увеличению. Во взрослой группе произошла заметная активизация фагоцитарной активности нейтрофилов (до лечения - 34,2 $\pm$ 1,8%, после - 42,1 $\pm$ 0,1%,  $p < 0,01$ ). Отчетливых изменений в синтезе IgG, IgM, количества 3F3 $\pm$ лимфоцитов у пациентов обеих групп не зарегистрировано.

Анализируя иммунологические результаты применения рибомунила можно констатировать, что использование этого препарата приводит к усилению стимуляции, прежде всего, синтеза сывороточного IgA, что,

на наш взгляд и определяет хороший клинический эффект как в отношении снижения эпизодов гнойничковых заболеваний кожи, так и снижения частоты рецидивирующих респираторных инфекций. У взрослых произошло более заметное возбуждение активности фагоцитирующих клеток, чем у детей, что в большей степени повлияло на снижение частоты рецидивов гнойничковых заболеваний.

Нельзя исключить, что причины, которые приводят к формированию гнойничковых осложнений при атопическом дерматите у взрослых и детей, различаются. Возможно, выяснение этих причин приведет к более дифференцированному воздействию на те или иные иммунологические механизмы в разных возрастных группах, что, в конечном итоге, повлияет на получение оптимальных ближайших и отдаленных клинических результатов.

Вероятно, контаминация кожи и слизистой оболочки патогенной, условно-патогенной, облигатной микрофлорой, регулярно раздражая иммунную систему, вызывает избыточную активацию CD4 лимфоцитов, что в последующем приводит к "хроническому" изменению иммунорегуляторного индекса. Такое перераспределение может провоцировать замедленное торможение иммунных реакций в ходе инфекций (за счет дефицита CD8 лимфоцитов), что особенно актуально у больных атопическим дерматитом.

## **ЮБИЛЕИ**

**ДАВЫДОВА ЛЮДМИЛА ПАВЛОВНА**

**40 лет, отданные изучению химии витамина А и ретиноидов**

Л.П. Давыдова окончила Московский институт тонкой химической технологии в 1951 году, кандидат химических наук, имеет диплом Старшего научного сотрудника. Автор 40 научных работ, 10 авторских свидетельств, нескольких лабораторных и промышленных регламентов. Принимала активное участие в создании крупномасштабного отечественного производства витамина А, внесла большой вклад в науку о ретиноидах. С 1951 года и до выхода на пенсию работала во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте (теперь НПО "Витамины"), сначала аспирантом, потом младшим и старшим научным сотрудником.



**Л.П. Давыдова**

В 1951 году Людмила Павловна окончила Московский институт тонкой химической технологии и была направлена на работу во Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт в лабораторию химии и технологии полиеновых соединений, которой в то время руководил Николай Алексеевич Преображенский.

Под руководством Н.А. Преображенского и Г.И. Самохвалова в лаборатории экспериментально и теоретически прорабатывались пути химического синтеза витамина А, была выбрана наиболее оптимальная схема синтеза витамина А и началось её освоение в условиях Московского экспериментального витаминного завода (МЭВЗа).

После того, как сотрудники МЭВЗа показали, что схема синтеза технологически выполнима и приводит к получению чистого кристаллического витамина А, развернулись работы по созданию крупномасштабного производства на витаминных комбинатах - Болоховском и позднее - Белгородском. Отдавая должное таланту, творческой активности, недюжинным организаторским способностям Глеба Ивановича Самохвалова, следует сказать, что создание промышленного синтеза витамина А было бы невозможно без самоотверженного труда сотрудников лаборатории химии и технологии полиеновых соединений: Давыдовой Л.П., Шаховой М.К., Миропольской М.А.

Производство витамина А - одно из труднейших в отечественной фармацевтической промышленности. При участии Людмилы Павловны был освоен ряд сложных технологий в синтезе витамина А: Гриньяровский синтез, ацетиленовый синтез, каталитическое гидрирование. Особенно большой вклад Людмила Павловна внесла в разработку технологии получения методом переезтерификации ретинола пальмитата, его очистки и кристаллизации.

При внедрении производства витамина А ярко проявились деловые качества Людмилы Павловны: творческая инициатива, знание химии и тонкостей эксперимента, организаторские способности. Она умела доходчиво объяснить, как надо работать, и добиться неукоснительного выполнения своих требований. Людмила Павловна уезжала в командировки и работала на заводе столько времени, сколько это было нужно производству, хотя это и было нелегко, так как дома оставался маленький сын, а в лаборатории шла работа над кандидатской диссертацией. В 1961 году кандидатская диссертация на тему: "Синтетические исследования в области витамина А" была успешно защищена.

К началу шестидесятых годов подошла к концу и работа по освоению производства витамина А. Однако и после того, как производство витамина начало работать, сотрудники лаборатории продолжали курировать его. Заводские сотрудники приезжали к Людмиле Павловне на консультацию, в случае каких-либо ЧП, она немедленно отправлялась в командировку; в лаборатории под руководством Людмилы Павловны шла работа по расширению сырьевой базы производства, по усовершенствованию действующей схемы синтеза. Благодаря Людмиле Павловне появились работы по синтезу ретинола и его производных селективным восстановлением.

Я пришла в лабораторию химии и технологии полиеновых соединений в 1963 году. Двух студенток-практиканток (меня и мою подругу) Глеб Иванович подвел к высокой строгой женщине и спросил, с кем из нас, она хотела бы работать. Приветливо улыбнувшись, и указав на меня, Людмила Павловна сказала: "Вот с этой девушкой, которая поскромнее" (подруга была очень красива). Эти слова определили мою дальнейшую судьбу.

В 1957 году немецким химиком Виттигом была открыта уникальная реакция, названная его именем. Эта реакция прекрасно приспособлена для синтеза природных соединений, особенно для синтеза ретиноидов, но сложна в экспериментальном исполнении. Среди людей, которые в нашей стране освоили этот процесс, Людмила Павловна была одной из первых. Под её руководством я и другие сотрудники лаборатории также начали работать по реакции Виттига, исследовали возможность стереоспецифического синтеза убихинона (препарат

против гипоксии), осуществляли синтез нейраминовой кислоты. По этим работам были успешно защищены кандидатские диссертации.

В 1965 году, окончив химфак МГУ, я продолжала работу в лаборатории Глеба Ивановича Самохвалова. В том, что я не осталась работать в университете, а вернулась в Витаминный институт, личность Давыдовой Л.П. сыграла немаловажную роль. Всех сотрудников лаборатории отличали высокая квалификация, преданность делу, трудолюбие, но среди них Людмила Павловна выделялась строгостью и требовательностью к себе. Она не могла позволить небрежности, поспешности, непродуманности в действиях, неаккуратности ни себе, ни молодому специалисту. Все это она называла одним словом "Безалаберность". Она учила меня не только экспериментальной работе. Под руководством Людмилы Павловны я научилась думать, планировать эксперимент, писать статьи. Уроки, полученные от моего научного руководителя, запомнились на всю жизнь. Я давно уже старший научный сотрудник, мне приходилось и руководить людьми, и учить студентов, но до сих пор, прежде чем начать что-то делать, я спрашиваю себя, как бы поступила на моем месте Людмила Павловна.

Давыдова оказалась хорошим педагогом. С первого дня, несмотря на мою молодость и неопытность, мы вместе "на равных" обсуждали наш эксперимент, и хотя незрелые и непродуманные высказывания Людмила Павловна сурово критиковала, но если в моих рассуждениях было хоть какое-то рациональное зерно, она со мной соглашалась и говорила: "Давайте попробуем так сделать". Наверное, нелегко было поручать неопытному сотруднику сложный эксперимент, но Людмила Павловна доверяла мне. Иногда её коллеги высказывали ей свое удивление по этому поводу, а Людмила Павловна отвечала: "Она справится". Надо ли говорить, как я старалась оправдать доверие моего научного руководителя.

Людмила Павловна и сама не переставала учиться, непрерывно повышая свою квалификацию. Вначале нашей совместной работы для исследования структуры органических молекул стали использовать спектры ЯМР (ядерно-магнитного резонанса). Людмила Павловна освоила этот метод анализа и научилась трактовать спектры ЯМР тех соединений, с которыми мы работали, в основном ретиноидов, ничуть не хуже специалистов физико-химиков. Был случай, когда специалисты ЯМР ошибались и приписывали соединению совсем не то строение, которое оно имело на самом деле. Указала им на их ошибку Людмила Павловна. И они вынуждены были с ней согласиться.

Людмила Павловна постоянно работала в библиотеке. У нее была обширная картотека, которой пользовались все сотрудники лаборатории. За внешней строгостью скрывался добрый и отзывчивый человек, Людмила Павловна никогда и никому не отказывала в помощи. Дня не проходило, чтобы кто-нибудь не являлся к ней на консультацию, и каждый получал либо разумный совет, либо литературную ссылку, а иногда и готовую методику.

О нашей работе по синтезу ретиноидов я уже писала на страницах альманаха "Ретиноиды" (1997, № 4, с. 76), повторяться нецелесообразно. Людмила Павловна руководила этими исследованиями и сама принимала в них активное участие. Без нее работа, несомненно, шла бы гораздо медленнее и была бы не так результативна. Природа одарила Людмилу Павловну пронизательным умом, здравым смыслом, не обошла она её и талантом. Я очень скоро поняла, что при обсуждении нашей работы Людмила Павловна может высказать такие мысли, до которых не додумается никто из окружающих меня людей.

Характер Людмилы Павловны - прямой и принципиальный. Она всегда говорит, то что думает. К сожалению, обладателю такого характера живется всегда тяжелее, чем другим. В конце восьмидесятых годов в лаборатории сложилась такая обстановка, что Людмила Павловна вынуждена была уйти на пенсию. Это была потеря для нашего дела, для лаборатории и невосполнимая потеря для меня лично. Без мудрого руководства, без участия в делах Людмилы Павловны работать стало намного тяжелее.

Сейчас Людмила Павловна на пенсии, помогает воспитывать внука. По-прежнему, с глубокой симпатией она относится лично к Владимиру Ивановичу и его сотрудникам, всегда интересуется делами Предприятия и, если может, помогает советами.

Мы, все сотрудники ФНПП "Ретиноиды", благодарны Людмиле Павловне за её нелегкий, но очень нужный людям труд, в результате которого создана и освоена промышленная схема синтеза витамина А, создано Фармацевтическое научно-производственное предприятие "Ретиноиды", а главное, на прилавках аптек появились новые оригинальные препараты: Раствор ретинола пальмитата в масле 100 000 МЕ/мл, Радевит, Ретиноевая мазь. Разрешены к медицинскому применению Видестим и Дерморетин.

*Поляченко Л.Н.*

### **Основные публикации Л.П. Давыдовой по химии и технологии витамина А и его аналогов**

1. Синтетические исследования по химии полиеновых соединений. Аниотропные и прототропные перегруппировки в ряду витамина А. // Докл. АН СССР, 1954, т. 99, стр. 273. Соавт. Самохвалов Г.И., Преображенский Н.А. и др.
2. Авт. свид. № 104234 "Синтез β-ионилиденуксусного альдегида" Соавт. Самохвалов Г.И., Преображенский Н.А. и др.
3. Синтетические исследования по химии полиеновых соединений. Синтез и строение β-ионилиден-уксусного альдегида. // Докл. АН СССР, 1959, т. 126, стр. 1013. Соавт. Самохвалов Г.И., Захаркин Л.И. и др.
4. Синтетические исследования по химии полиеновых соединений. Синтез и строение альдегида C<sub>14</sub>. // Журнал общ. химии, 1956, т. 26, стр. 3105. Соавт. Самохвалов Г.И., Преображенский Н.А. и др.
5. Синтетические исследования по химии полиеновых соединений. Синтез ретиналя. // Журнал общ. химии, 1960, т. 30, стр. 1823. Соавт. Самохвалов Г.И., Преображенский Н.А. и др.
6. Синтетические исследования в области полиеновых соединений. XXIII. Синтез диизопреноидного кетоспирта 4-метилнонен-4-он-ола-1 по реакции Виттига. // Журнал общ. химии, 1964, т. 34, стр. 3975-3980. Соавт. Самохвалов Г.И., Обольникова Е.А. и др.
7. Синтетические исследования в области полиеновых соединений. XXIV. Синтез полиизопреноидных кетонов фарнезил- и геранилгеранилацетонов с применением реакции Виттига. // Журнал общ. химии, 1965, Проблемы Органического синтеза, стр. 49-56. Соавт. Обольникова Е.А., Поляченко Л.Н. и др.
8. Исследования по синтезу природных 2-кето-3-дезоксильдоновых кислот. // Докл. АН СССР, 1967, т. 173, стр. 367. Соавт. Самохвалов Г.И., Мирзаянова М.Н. и др.

9. Авт. св. № 704056 "Способ получения ретинола или его ацетата". Заявл. 20.07.78. Оpubл. 21.08.79. Соавт. Циомо С.Н., Сироткина Л.И. и др.

10. Авт. св. № 1118008 "Способ получения транс-ретинола". Заявл. 21.06.82. Оpubл. 08.06.84. Соавт. Закумбаева Г.Д., Айтмагамбетова С.З. и др.

## НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП "РЕТИНОИДЫ"

ЗА 1998 г.

*Альбанова В.И.* Почему так трудно бороться с чесоткой // Медицинская газета № 70 (5892), Москва, 2.9.98 г., стр. 10.

*Альбанова В.И.* Берегите ноги. Лечение гипергидроза // Мед. газета. 1998, № 73 от 11.9.98, с. 12.

*Альбанова В.И.* "Радевит" в лечении псориаза // Научно-практическая конференция - Современные вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергических дерматозов (тезисы докладов). ЦНИКВИ. Москва, 1998, стр.8-9.

*Альбанова В.И., Гузев К.С., Ноздрин В.И.* Формагель - новый подход к лечению гипергидроза // Международный симпозиум "Новое в патогенезе и лечении хронических заболеваний кожи". ММСИ, кафедра дерматовенерологии - Москва, 1998, стр. 36.

*Альбанова В.И., Мордовцев В.Н., Иванов О.Л., Перламуртов Ю.Н., Рассказов Н.И., Главинская Т.А.* Мультицентрическое изучение эффективности мази Радевит // Третий съезд дерматологов и венерологов республики Беларусь. Минск, 18-20 декабря 1996, стр.139.

*Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н.* Клиническая эффективность ретиноевой мази при обычных и розовых угрях // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, 1998, стр.541.

*Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н., Гузев К.С., Архапчев Ю.П., Ноздрин В.И.* Применение отечественных ретиноидов в дерматологической практике // Международный симпозиум "Новое в патогенезе и лечении хронических заболеваний кожи". ММСИ, кафедра дерматовенерологии - Москва, 1998, стр. 36.

*Архапчев Ю.П.* Способ определения бутилоксианизола и бутилокситолуола в мази с ретинола пальмитатом методом ВЭЖХ // В сб.: Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения - Научные труды, том XXXVII, часть II, Москва, 1998, стр.86-89.

*Архапчев Ю.П., Гузев К.С., Поляченко Л.Н., Ноздрин В.И.* Влияние антиоксидантов на стабильность 13-цис-ретиноевой кислоты // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, 1998, стр.544.

*Архапчев Ю.П., Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И.* Изучение эффективности ретиноевой мази при обычных угрях // Матер. 3-го симпозиума "Новое в дерматовенерологии, андрологии, гинекологии: наука и практика. Вестник последипломного медицинского образования, 1998, с. 14.

*Гузев К.С.* Теоретическое и экспериментальное обоснование замены эмульгатора в мази Радевит // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, 1998, стр.559.

*Гузев К.С., Архапчев Ю.П.* Исследование биоэквивалентности мази Радевит // В сб.: Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения - Научные труды, том XXXVII, часть I, Москва, 1998, стр.165-169.

*Гузев К.С., Астраханова М.М., Насыбуллина Н.М., Елагина И.А.* Исследование реологических свойств эмульсионных мазевых основ, содержащих эмульгатор № 1 и эмульсионный воск // В сб.: Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения - Научные труды, том XXXVII, часть I, Москва, 1998, стр.260-265.

*Иванова И.А., Волков Ю.Т., Ноздрин В.И.* Т-лимфоциты и их субпопуляции при врожденных ихтиозиформных эритродермиях // 1-ая Национальная конференция Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических иммунологов - Сборник трудов, 28-31 января 1997 г., Москва, стр. 470.

*Ноздрин В.И.* Путь, по которому стоит идти. О вкладе Ю.И. Афанасьева в изучение ретиноидов // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1998, вып. 6, стр. 13-17.

*Ноздрин В.И., Архапчев Ю.П., Сазыкина Л.Н.* Морфогенетические механизмы специфической активности ретиноидов // IV Конгресс Междунар. Ассоц. морфологов . Ж-л Морфология (Morphology) - С. -Петербург, 1998, № 3, стр. 87.

*Ноздрин В.И., Архапчев Ю.П., Гузев К.С., Гмошинский И.В., Яцковский А.И., Волков Ю.Т., Альбанова В.И., Кубанова А.А., Иванов О.Л., Самгин М.А., Паничкина Г.С., Перламуртов Ю.Н.* Специфическая активность, безвредность и клиническая эффективность препарата Формагель // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, 1998, стр.598.

*Ноздрин В.И., Волков Ю.Т.* Гистологический аспект действия 13-цис-ретиноевой кислоты (13цПК) на сальные железы // Третий съезд дерматологов и венерологов республики Беларусь. Минск, 18-20 декабря 1996, стр.223-224.

*Поляченко Л.Н., Маркина Н.А., Сапожников Д.В.* Определение фуксина и борной кислоты в препарате раствор "Фукорцин" // В сб.: Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения - Научные труды, том XXXVII, часть II, Москва, 1998, стр.50-55.

*Самохвалов Г.И., Афанасьев Ю.И., Поляченко Л.Н., Гузев К.С., Архапчев Ю.П., Ноздрин В.И.* Научно-методический подход к созданию лекарственных форм с ретиноидами // V Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, 1998, стр.615.

*Яцковский А.Н.* Эпоха Афанасьева // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1998, вып. 6, стр. 83-91.

## **РАБОТЫ, ВЫПОЛНЕННЫЕ ПРИ ФИНАНСОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ**

### **ФНПП "РЕТИНОИДЫ"**

**1997 г.**

*Афанасьев Ю.И.* 30 лет после В.Г. Елисеева // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1998, вып. 6, стр. 3-11.

*Иванов О.Л., Грабовская О.В.* Клиническая эффективность ретиноевой мази при кожных заболеваниях. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 4, стр. 50-55.

*Иванов О.Л., Самгин М.А., Паничкина Г.С.* Эффективность препарата Формгель у больных с повышенной потливостью. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 5, стр. 38-40.

*Корчевая Т.А.* Результаты клинического изучения ретиноевой мази. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 4, стр. 58-59.

*Михайлов О.И.* Изменение эритроцитов под действием ретиноевой кислоты. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 5, стр. 72-76.

*Никулин Н.К., Пантелеева Г.А.* Результаты применения ретиноевой мази в дерматологической практике. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 4, стр. 60-63.

*Перламутров Ю.Н.* Эффективность ретиноевой мази при заболеваниях кожи. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 4, стр. 56-57.

*Перламутров Ю.Н.* Формгель - новый современный препарат для лечения потливости. // В сб.: Ретиноиды, изд. ФНПП "Ретиноиды", Москва, 1997, вып. 5, стр. 40-42.

**1998 г.**

*Покровская М.С., Романова Л.К., Младковская Т.Б., Куликова Г.В.* Митототическая активность альвеолярных макрофагов-моноцитов и состав бронхо-альвеолярного смыва у крыс при действии ретиноидов. // В сб. Актуальные проблемы общей и частной патологии, НИИ морфологии человека РАМН, Москва, 1998, стр. 105-109.

### **Правила для авторов**

В альманахе "Ретиноиды" публикуются оригинальные статьи и обзоры, посвященные экспериментальным и клиническим исследованиям ретиноидов, других, близких по биологическим свойствам, лекарственных веществ, а также технологии производства медицинских препаратов, содержащих витамин А и его производные. Кроме того, в альманахе публикуется научная хроника и реклама.

Объем оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, обзоров - 20 страниц печатного текста, включая таблицы, подписи к

рисункам и список литературы. Представление статей большего объема согласуется с редколлегией. Текст статьи должен быть набран на компьютере (шрифт Times New Roman Cyr или Arial Cyr, размер 12) через полтора интервала. Представляется один печатный экземпляр статьи и дискета с компьютерным вариантом текста.

Над заглавием статьи указываются индексы УДК по таблицам универсальной десятичной классификации, под заглавием - инициалы и фамилия автора и под ними - название учреждения и город. В начале статьи даются резюме (не более  $\frac{1}{2}$  страницы) и ключевые слова на русском и, желательно, на английском языках. Оригинальные статьи должны содержать разделы: введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, литература. В обзорных статьях следует указывать соподчинение глав и разделов. В конце статьи необходимо привести полностью фамилию, имя, отчество автора, его почтовый адрес и телефон.

Статья может быть иллюстрирована таблицами, черно-белыми штриховыми рисунками, схемами и фотографиями. Число иллюстраций лимитируется общим объемом статьи. Таблицы должны иметь сквозную нумерацию, заголовок, соответствующий их содержанию, необходимые примечания. Таблицы приводятся в тексте или даются на отдельной странице, после первого упоминания. Рисунки представляются в двух экземплярах с обозначениями на одном из них. На обратной стороне каждого рисунка простым карандашом указываются фамилия автора, название статьи, порядковый номер, верх и низ рисунка. Перечень рисунков и подписи к ним представляются отдельно. В подписях к микрофотографиям обязательно указывается увеличение. Расположение рисунков в тексте отмечается ссылкой на полях.

Цитируемая литература приводится в конце статьи в виде самостоятельных алфавитных списков работ на русском (вначале) и иностранных языках со сквозной нумерацией. Ссылки на источники в тексте даются соответствующими цифрами в квадратных скобках. Работы одного и того же автора располагаются в хронологическом порядке, при наличии у автора работ одного года каждая нумеруется самостоятельно. Статьи, написанные коллективом авторов (более 3-х), нумеруются в списке по фамилии первого автора, затем приводятся фамилии 2-х следующих авторов, далее ставится "и др.". Если авторов 3 или меньше, перечисляются все фамилии. Указание в списке литературы всех цитируемых работ обязательно. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Примеры составления указателя литературы:

Тезисы, статьи:

*Ильин А.П., Сорокин А.В.* Название тезисов. // Тез. докл. н. конф. ... .

Новосибирск, 1994. С. 43.

*Ильин Н.А.* Название статьи (тезисов). // Тр. Н.-и. ин-та ... . Киев, 1989. Вып. 6.

С. 50.

*Морозов В.П., Адрианов Л.Б.,* Название статьи. // Название книги (полное, без кавычек). М.: Изд-во, 1980. С. 161.

*Морозов В.П., Борисов Р.Л., Петров К.М. и др.* Название статьи. // Название журнала (сокращенно). 1992. Т 5. № 2. С. 3-25. (для иностранной литературы: V., T.; Pt.; B.; P.; S.)

Книги:

*Альбертсон П.-О.* Название книги (полное). М.: Мир, 1975. 381 с.

*Васильев И.Н., Яковлев П.П.* Название книги. СПб.: Наука, 1991. 238 с.

Диссертации:

*Смирнов О.Д.* Название диссертации: Дис. д-ра мед. наук. М.: Ин-т, 1980. 250 с.

*Яхно Н.П.* Название диссертации: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: Ин-т, 1980.

19 с.

Текст статьи должен быть тщательно выверен. Ответственность за достоверность ссылок на источники, а также правильность оформления списка библиографии несет автор. Редколлегия сохраняет за собой право изменения текста и сокращения объема статей по своему усмотрению. Отредактированный и подготовленный к печати текст не высылается. Дискеты с компьютерным вариантом оригинала статьи возвращаются.

Материалы следует отправлять по адресу: 111123 Москва, ул. Плеханова, д. 2, АО "Ретиноиды".

## СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ЧЕСОТКИ .....

*В.И. Альбанова*

ЧЕСОТКА: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В НАУЧНОМ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ "РЕТИНОИДЫ" .....

*В.И. Ноздрин, Ю.Т. Волков, Т.А. Белоусова*  
ИЗУЧЕНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРЕПАРАТА “ЭМУЛЬСИЯ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20%” В  
ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....

*К.С. Гузев*  
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА 20 %  
.....

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЫПУСКАЕМЫЕ ФНПП “РЕТИНОИДЫ” .....

*И.А. Иванова, Ю.П. Арханчев, Ю.Т. Волков*  
РЕТИНОЛА ПАЛЬМИТАТА В ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ КЕРАТОЗАХ .....

*В.И. Альбанова, Л.Н. Сазыкина*  
ЛЕЧЕНИЕ УГРЕЙ .....

*В.И. Альбанова*  
ГИПЕРГИДРОЗ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ .....

*А.В. Караулов, Э.В. Климов, С.И. Сокурченко*  
ГНОЙНИЧКОВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМИ  
.....

ЮБИЛЕИ. ДАВЫДОВА ЛЮДМИЛА ПАВЛОВНА. 40 ЛЕТ, ОТДААННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ  
ХИМИИ ВИТАМИНА А И РЕТИНОИДОВ .....

НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ СОТРУДНИКОВ ФНПП “РЕТИНОИДЫ” ЗА 1998 г .....

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ .....