

Эффективность средства «Эгаллохит» («Галадерм») в комплексной терапии саркоидоза

Авторы анализируют структуру заболеваемости саркоидозом на основании клинико-морфологического мониторинга пациентов Москвы и Московского региона с различными формами саркоидоза, рассматриваются особенности морфо- и иммуногенеза гранулематозного воспаления при саркоидозе, приводящих к выраженному процессу фиброобразования и развитию косметических дефектов. Проведена клиническая оценка эффективности средства «Эгаллохит» («Галадерм») (в виде крема и геля) у 35 пациентов с саркоидозом кожи. Показана его эффективность и обоснована целесообразность включения препарата в терапевтические схемы лечения саркоидоза кожи, с целью предотвращения процессов фиброобразования, приводящих к развитию косметических дефектов.

Ключевые слова: эпигаллокатехин-3-галлат, «Эгаллохит» («Галадерм»), саркоидоз кожи, гранулематозное воспаление, фиброобразование.

Саркоидоз (С) (болезнь Бенье-Бека-Шаумана) - полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза с процессами дистрофии, деструкции и фиброобразования в тканях различных органов и систем, приводящее к нарушению их структуры и функции (4).

Как правило, С. развивается у людей работоспособного возраста с общим пиком заболеваемости в 20 и 50 лет, причём женщины заболевают в 5-10 раз чаще, чем мужчины, однако известны случаи заболевания у детей и пожилых (7, 12).

По данным литературы, распространенность С. в мире варьирует от 5 до 100 случаев на 100 000 населения и достоверно выше в географических зонах с умеренным и холодным климатом (2,7). Не последнюю роль в развитии заболевания играют роль профессиональные вредности: работа на химических предприятиях, мебельных фабриках, деревообрабатывающих, бумажных производствах (6).

Этиология и патогенез заболевания является предметом изучения. В настоящее время выдвинута иммунологическая концепция развития заболевания: большинство исследователей рассматривают саркоидоз как реактивное состояние, при котором ведущую роль играет необычный ответ иммунной системы (3). При контакте с неизвестным патогеном антигенпрезентирующие клетки вырабатывают цитокины, которые запускают иммунное воспаление, приводящее к формированию специфических эпителиоидно-клеточных гранул, основной структурной единицей которой является макрофаг (моноцитарный фагоцит), возникающий как производное стволовой клетки костного мозга. Недостаточно переваренный антигенный раздражитель представляется макрофагом лимфоциту-хелперу (CD4) с последующей выработкой комплекса цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИНФ-γ), стимулирующих трансформацию моноцитов и макрофагов в эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки Лангханса. Продукты секреции активированных лимфоцитов и макрофагов влияют на синтетическую активность фибробластов, что имеет определяющее значение для исхода специфического гранулематозного воспаления, характерного для саркоидоза (отграничение очага воспаления, фиброобразование) (1, 9, 13).

Патоморфологический маркер саркоидоза – эпителиоидно-клеточная гранулёма имеет своеобразное гистологическое строение. В центре располагаются эпителиоидные клетки, гигантские клетки, макрофаги, иногда между ними выявляется небольшое количество гомогенных эозинофильных масс, нередко в центре формируются капилляры, эндотелиальные клетки которых являются источником образования эпителиоидных клеток (13, 15). Для саркоидной гранулемы характерно быстрое развитие соединительной ткани. Иммунная гранулема при саркоидозе не является застывшим образованием – ей присуща определенная динамика формирования, роста, «созревания» и на всех этих стадиях жизненного цикла

гранулемы большую роль играют цитокины, обеспечивающие межклеточные взаимодействия макрофагов, лимфоцитов, а на более поздних этапах – фибробластов. Исходом гранул является фиброобразование различной степени выраженности с характерной гиалинизацией.

Морфогенез гранулемы позволяет выделить три фазы развития гранулематозного процесса: пролиферативную, гранулематозную и фиброзно-гиалинозную. Саркоидозные гранулемы заживают либо путем правильного, очень характерного концентрического фиброобразования, либо превращаясь в не менее специфические гомогенные гиалиновые тела.

Пролиферативная и гранулематозная фазы характеризуются повышением уровня цитокинов, участвующих в воспалении: ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15 и 18, ИНФ-γ моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка 1α (MIP-1), CXCL 10, фибрина, фибронектина, трансформирующего фактора роста.

На фиброзно-гиалинозной фазе развития саркоидоза отмечается постоянно повышенный уровень фибро-ангиогенных цитокинов и мембранных рецепторов из семейства TNF (10,11,15).

Исходы гранул: фиброобразование; фиброобразование с переходом в гиалиноз происходит за счёт секреции акцессорными и иммунокомпетентными клетками гранулемы, цитокинов, которые аттрагируют и активируют фибробласты. Для саркоидоза характерен перигранулемный тип фиброобразования. Активированные CD4+ Т-клетки продуцируют ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, которые приводят к усиленной пролиферации и активации фибробластов, запуская синтез коллагена. Усиление синтеза коллагена фибробластами обуславливает слоистость гранулёмы. Размножение фибробластов начинается по периферии зоны воспаления, обеспечивая формирование фибробластического барьера. Хемотаксис, активация и пролиферация фибробластов осуществляются под воздействием целого ряда факторов (фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, цитокинов – интерферона альфа (ИНФ-α), интерлейкина1 (ИЛ-1), инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), тромбина, трансформирующего фактора роста (TGF-β)).

На ранней стадии заболевания фибробласты еще не зрелые и не обладают достаточной синтетической активностью, их созреванию предшествует внутренняя структурно-функциональная перестройка: гипертрофия ядра и ядрышка, гиперплазия ЭПС, повышение содержания ферментов, особенно щелочной фосфатазы, неспецифической эстеразы, β-глюкуронидазы, после которой фибробласты начинают интенсивно синтезировать коллаген, эластин, коллаген ассоциированные белки и протеогликаны (2, 4, 7, 14, 15).

Интенсивно размножающиеся фибробласты продуцируют основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани – кислые мукополисахариды (гиалуроновую кислоту),

¹ д.м.н., проф. кафедра кожных и венерических болезней ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, ² аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ММА им.И.М. Сеченова,

³ д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ.

хондроитинсерную кислоту, глюкозамин, галактозамин), при этом зона воспаления инкапсулируется и начинается постепенная миграция клеточных и безклеточных компонентов соединительной ткани от периферии к центру очага, формируя соединительнотканый остов на месте воспаления. Гистологически процесс фиброобразования начинается с появления концентрически идущих аргирофильных, затем коллагеновых волокон, окружающих гранулёму по периферии. Процесс коллегенообразования при С. отличается быстрым созреванием волокнистых структур и ранним появлением гиалиноза, что клинически проявляется множеством узловатых элементов различных размеров (от 5 мм до 1 см) бледно-розовой окраски, которые быстро увеличиваются в размерах и количестве, приобретая фиолетово-синюшный оттенок и неравномерную плотно-эластическую тяжистую структуру. Эпителиоидно-клеточные гранулемы вызывают дистрофические изменения в органах и тканях, что приводит к нарушению их функции. Наиболее типичными являются поражения лимфатических узлов, кожи, глаз, органов дыхания, печени, селезенки, костей и других органов. Поражения кожи, наблюдаемые у больных С., отличаются клиническим полиморфизмом, среди которых различают неспецифические (узловатая эритема, кольцевидная гранулёма, липоидный некробиоз, поздняя кожная порфирия) и специфические: саркоиды Бека (мелко- и крупноузловатый, диффузно-инфильтративный); ознобленная волчанка Бенье-Теннессона; подкожный саркоид Дарье-Русси, характеризующиеся образованием типичных для С. гранул (2, 8, 11). С. кожи может манифестировать в атипичных формах: остро-изъязвляющейся, эритродермической и лимфостатической или в виде ангиолупоида Брока-Потрие. Некоторые авторы выделяют также: лихеноидную, аннулярную, а так же имитирующие красный плоский лишай, ангиомы, базалиому и псориаз формы (3, 5, 7, 11).

С. может протекать остро и хронически, начало заболевания без поражения кожи встречается в 12-13% случаев (3). Для острого течения саркоидоза характерно развитие синдрома Лефгрена, который характеризуется сочетанием узловатой эритемы, двустороннего увеличения бронхопюльмональных и паратрахеальных лимфоузлов, острого артрита, лихорадки, так же возможны и неполные клинические варианты (3, 6). Острое течение С., как правило, сопровождается симптомами общего порядка: повышение температуры, ознобы, утомляемость, затруднение дыхания, кашель. Для хронического течения С. характерна малосимптомная клиническая картина, при которой наблюдается несоответствие общего удовлетворительного состояния пациента со степенью поражения (3, 6, 8).

Клиническая картина заболевания зависит от локализации поражения и может вызывать определённые трудности в диагностике (2, 3, 7, 8, 10).

Поражения кожи могут быть единственным проявлением саркоидоза, но чаще они сочетаются с внутригрудным С, т. е. являются проявлением смешанной (генерализованной) формы. Однако не существует корреляции между клинической формой кожного саркоидоза, количеством сыпи с видом и степенью поражений других органов и систем (2, 4, 5).

Прогноз для саркоидоза variabelen в зависимости от формы: в 2/3 случаев возможна спонтанная ремиссия, что наиболее типично для острого течения, тогда как хронические, прогрессирующие формы приводят к тяжелым последствиям (3, 11). По данным некоторых авторов (Корнеев Б.М., Моисеев С.В.) наличие поражений кожи при С. является показателем хронического течения заболевания (1, 4, 8).

Распространенность саркоидоза, частая локализация очагов в косметически значимых зонах (лицо, шея, зона декольте, спина, конечности), развитие тяжелых косметических дефектов, обусловленных выраженным процессом фиброобразования при этой патологии, нередко приводящих к нарушению функции органов (при локализации процесса на веках, коже носа, ушных раковин), резистентность к традиционной моно-

терапии системными кортикостероидами и отсутствие высокоэффективной наружной терапии ставит перед специалистами задачу разработки новых перспективных методов терапии саркоидоза кожи, включающих высокоэффективные наружные средства. С этой точки зрения особый интерес представляет средство «Эгаллохит» («Галадерм»), разработанное российской компанией «МираксФарма», выпускаемый в виде геля и крема. Препарат содержит 10% эпигаллокатехин-3-галлат, который способен подавлять чрезмерный синтез коллагена фибробластами, модулировать ангиогенез, кроме того, имеет выраженный противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Подавление чрезмерного синтеза коллагена осуществляется через сложный каскад ингибирующих воздействий на факторы роста VEGF, TGF β ; провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α ; циклооксигеназу второго типа (ЦОГ-2) простагландины, киназы (mTOR). Таким образом, препарат обладает способностью влиять на ключевые цитокины, которые, как показано ранее, являются важными иммунорегуляторными факторами в развитии и прогрессировании процесса фиброобразования при С. Не менее важным фактором, определяющим степень выраженности фиброза является ангиогенез, усиленный при развитии гранулематозного воспаления. «Эгаллохит» («Галадерм») обладает способностью к модуляции ангиогенеза, путем его ускорения и укорочения фазы роста новых сосудов, что ведет к формированию нормального коллагенового матрикса в первые 3 дня воздействия препарата и подавляет рост начиная с 4 дня, препятствуя, таким образом, неуклонному прогрессированию процесса фиброобразования, характерного для саркоидоза. Кроме того, эпигаллокатехин-3-галлат понижает чувствительность рецепторов клетки к иммуноглобулину E (Ig E), что в значительной мере снижает субъективные ощущения (зуда и почесывания) в очаге поражения.

Таким образом, механизм действия препарата полностью отвечает требованиям, предъявляемым к наружной терапии фиброзных узлов при саркоидозе и применялся нами в качестве наружной терапии у обследуемых пациентов.

Материалы и методы:

Нами проведен клинико-морфологический мониторинг 240 пациентов с саркоидозом различной локализации, наблюдавшихся в МОПТД (Московском Областном Противотуберкулезном диспансере), кожном отделении МОНИКИ и МОКВД за последние 10 лет (1997 - 2007 гг.), из которых 60 имели выраженные кожные проявления заболевания, что составило 25% от общего числа пациентов с саркоидозом различной локализации. Данная группа пациентов была проанализирована нами более подробно с целью выявления особенностей поражения кожи.

Продолжительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 16 лет (от 1 мес. до 1 года 26 случаев, свыше 1 года 34 случая), то есть большинство пациентов имели хроническое течение саркоидоза (57% случаев). Острое течение саркоидоза (от нескольких месяцев до 1 года) наблюдалось у 26 больных (43%). Кожный процесс характеризовался неспецифическими поражениями преимущественно в виде узловатой эритемы - у 25 (96%), и редко атипичной - перфоративной формы кольцевидной гранулёмы - у 1 больной (4%). При узловатой эритеме патологический процесс локализовался на коже верхних и нижних конечностей, был представлен множественными узлами ярко-красного цвета, размерами от 2,5 до 5 см, болезненными при пальпации, горячими на ощупь. У 3х пациентов классическая картина синдрома Лефгрена сочеталась с поражением паховых лимфоузлов - в 1 случае, шейных лимфоузлов - в 1 случае, легочной ткани - в 1 случае, что составило 12% от общего количества пациентов с острым течением саркоидоза.

Кожный процесс при хроническом течении саркоидоза (от 1 года до 16 лет) в нашем исследовании наблюдался у 35 больных (24 - женщины, 11-мужчин) и характеризовался

наличием специфических поражений кожи, сопровождающихся выраженным процессом фиброзирования. Эта группа пациентов была выбрана нами для проведения наружной терапии средством «Эгаллохит» («Галадерм»). (Табл. №1)

Таблица № 1

Клиническая характеристика больных саркоидозом кожи.

Показатели	Число больных (n = 35)	
	Абсолютное число	%
Возраст (годы):		
30-39	5	14%
40-49	14	40%
50-59	12	35%
60-69	4	11%
Пол:		
Женский	24	68%
Мужской	11	32%
Клинические формы:		
Мелкоузелковый саркоид Бека	15	43%
Крупноузелковый саркоид Бека	12	34%
Диффузно-инфильтративный саркоид Бека	3	7%
Подкожный саркоид Дарье-Русси	5	16%

Преимущественная локализация поражений кожи у пациентов обследуемой группы представлена в таблице №2.

Таблица № 2

Локализация поражений кожи при саркоидозе кожи.

Локализация	Количество случаев n=35			
	Женщины (24)		Мужчины (11)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лицо	8	34	2	18
Волосистая часть головы, шея	1	4	–	–
Спина, грудь	9	38	2	18
Живот	–	–	2	18
Верхние конечности	3	12	4	37
Нижние конечности	3	12	1	9

Пациенты были разделены на две группы. Пациентам первой группы (18 чел) одновременно с базовым курсом терапии глюкокортикостероидами, назначалась наружная терапия средством «Эгаллохит» («Галадерм») в виде **крема**, пациентам второй группы (17 чел) средством «Эгаллохит» («Галадерм») в виде **геля**. В группу сравнения вошли 10 пациентов с подобными формами саркоидоза, получавших стандартную терапию без наружных средств. (табл. №3)

Методика нанесения: средство втиралось в очаг поражения тонким слоем 2 раза в день в течение 30 дней. Пациенты наблюдались через 10, 30, 60 дней после начала наружной терапии.

Таблица №3

Характер поражений кожи у больных С. в двух группах.

Форма саркоидоза	Первая группа крем «Эгаллохит» («Галадерм»)	Вторая группа гель «Эгаллохит» («Галадерм»)	Группа сравнения без наружной терапии
Мелкоузелковый саркоид Бека	8	7	2
Крупноузелковый саркоид Бека	5	7	3
Подкожные саркоиды Дарье-Русси	3	2	3
Диффузно-инфильтративная форма	2	1	2
Всего:	18 чел.	17 чел.	10 чел.

Результаты и эффективность:

Основными критериями эффективности наружной терапии являлась, прежде всего, стабилизация процесса, выражающаяся в частичном или полном разрешении высыпаний с последующим формированием нормотрофического рубца.

Клинически на 7 сутки применения средства «Эгаллохит» («Галадерм») отмечалось уменьшение гиперемии, уплотнение высыпаний, уменьшение их плотности, тогда как в контрольной группе уменьшение гиперемии, уплотнение высыпаний и уменьшение их плотности наблюдались на 10-14 сутки от момента начала терапии.

Кроме того, через 10 дней применения средства «Эгаллохит» («Галадерм») отмечалось уменьшение *субъективных* ощущений: зуда, жжения, покалывания в местах высыпаний. У пациентов в группе сравнения, в течение 10 дней терапии, без наружной терапии подобной динамики не наблюдалось (сохранялся зуд и покалывание в очаге, а так же яркость элементов).

Через 60 дней у 35 пациентов (100%) пациентов первой и второй группы (получавших гель и крем «Эгаллохит» («Галадерм»)) отмечалось отсутствие признаков прогрессирования процесса фиброирования (сохранялась мягкость очагов при пальпации, отсутствие тяжести, бледно-розовый цвет кожи), устойчивая стабилизация процесса (отсутствие свежих элементов), в отличие от пациентов группы сравнения, где у всех пациентов разрешение процесса было длительным и сопровождалось формированием рубцовой ткани с грубой тяжистой структурой, а узловатые элементы сохраняли багрово-синюшный цвет и устойчивые признаки прогрессирования процессов фиброирования у 15 % больных.

У 81% пациентов первой и второй группы отмечался регресс большей части высыпаний, сопровождавшийся формированием нормотрофических рубцов на месте бывших элементов. В группе сравнения, получавших стандартную терапию, у 70% (7 больных из 10) так же отмечалась определенная положительная динамика, выражающаяся в стабилизации процесса (3 пациента были торпидны к стероидной терапии), однако полного регресса элементов достичь не удалось, а большая часть узелковых элементов на коже имела инфильтрацию, сохранялся яркий цвет, плотность при пальпации, что свидетельствует о неуклонном прогрессировании процесса фиброирования.

Средство хорошо переносилось пациентами, которые отмечали удобство применения, приятную текстуру и аромат. Степень выраженности эффекта от «Эгаллохита» («Галадерма») в зависимости от формы выпуска (гель и крем) равнозначна. В двух случаях гель вызывал покраснение кожи и неприятные ощущения после применения, которые проходили самостоятельно после отмены и были расценены нами, как индивидуальная непереносимость компонентов средства.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность средства «Эгаллохит» («Галадерм») в наружной терапии кожных форм саркоидоза, отличающегося стремительным процессом фиброирования, приводящего к формированию значительных косметических дефектов кожи.

Применение средства «Эгаллохит» («Галадерм») обеспечивает:

1) сокращение сроков лечения (позволяет добиться стабилизации и разрешения процесса в более короткое время, чем при использовании стандартных методик),

2) даёт возможность проводить профилактику возникновения патологических рубцов на месте бывших элементов, что обеспечивает хороший косметический эффект и предотвращает прогрессирующее развитие процессов фиброирования, характерных для воспалительных процессов саркоидного типа.

Применение «Эгаллохита» («Галадерма») целесообразно и в период *ремиссии*, что позволит контролировать процессы фиброирования с целью формирования нормотрофической рубцовой ткани. Средство отличается высокой эффективностью и может быть рекомендовано для включения в терапевтические схемы лечения кожных проявлений саркоидоза.

Рис. 1

Больная Б., саркоидоз кожи.
А - до лечения;
Б - через 1 мес. после лечения.

**Рис. 2**

Больная П., саркоидоз кожи.
А - до лечения;
Б - через 1 мес. После лечения.

**Рис. 3**

Больная К., саркоидоз кожи.
А - до лечения;
Б - через 1 мес. После лечения.



Список литературы:

1. Бурместер Р.Р., Пецутто А.А. / Наглядная иммунология. Бином.2007-05-06
 2. Визель А.А., Гурылева М.Э. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия №4, 2002
 3. Гурылева М.Э. / Качество жизни и этико-правовые аспекты и пути оптимизации медицинской помощи больным саркоидозом: Автореф. Дис....д.м.н. М. 2004
 4. Дауров Б.И. / Проблема реактивации саркоидоза и пути её решения / Автореф. дис....д.м.н. М. 2004
 5. Замяткина Е.Л., Соколова Л.А. Клиническая медицина 1997 № 10 стр.67-69.
 6. Михайленко А.А., Коненков В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. М.2005, Т 1, стр.397-401/
 7. Николаева Г.М. Диагностика диссеминированного туберкулёза и других гранулематозных заболеваний лёгких. Автореф. дис. д.м.н. М. 2004.
 8. Потекаев Н.С., Самцов А.В. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. / Под ред. Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н.- М. Медицина 1999г. Т 2 стр.541-554/
 9. Хоменко А.Г. Саркоидоз Медицина 1992 стр 42-47, 94-98
 10. Violeta Mihailovic/ Om. Sharma Atlas of sarcoidosis/ Los Angeles/CA.USA 2004
 11. Kim Yo Chan/ American Journal of Dermatology 2000
 12. Lever's Histopathology of the Skin – 8 th Ed.- Philadelphia -2004
 13. Luc Teyton /The saga of MHC- bound peptides: a renaissance for antigen presentation? California/USA/
 14. Makoto Miyara /The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells/ Paris 2006/
 15. Mizuro K, Okamoto H./Heightened ability of monocytes from sarcoidosis patients to form multinucleated giant cells in vitro by supernatants of concavalin A-stimulated mononuclear cells Osaka. Japan 2002.
- 4 Российский Журнал Кожных и Венерических болезней, 2010; 2