

- при цитологическом исследовании отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках интерпретируется как отсутствие заболевания. При этом акантолитические клетки в случае АП могут не обнаруживаться на фоне кортикостероидной терапии и иногда в дебюте заболевания;

- не проводится гистологическое исследование покрывки пузыря при отсутствии акантолитических клеток в мазках-отпечатках.

При назначении терапии иногда могут быть допущены тактические ошибки:

- назначение низкой начальной дозы глюкокортикостероидов (40–50 мг преднизолона) из-за боязни их побочных действий и осложнений;

- раннее начало снижения суточной дозы преднизолона (через 3–4 дня после начала лечения), а также быстрое и резкое снижение суточной дозы преднизолона, не учитывая динамику процесса, в частности отсутствие появления новых пузырей, уменьшение экссудации в области эрозий и отсутствие их эпителизации;

- назначение кортикостероидных гормонов без учета суточных ритмов секреции глюкокортикостероидов (прием максимальной части ( $2/3$  дозы) в утренние часы и  $1/3$  в обеденное время);

- снижение поддерживающей дозы ниже эффективной;

- повышение дозы системных глюкокортикостероидов при развитии гангренозной пиодермии на фоне иммуносупрессии, что оценивается как неуспех лечения основного заболевания;

- неиспользование в терапии АП цитостатиков, позволяющих снизить дозу системных глюкокортикостероидов, из-за боязни усиления иммуносупрессии;

- отсутствие в лечении препаратов, направленных на профилактику осложнений кортикостероидной терапии (препараты калия, кальция, гастропротек-

торы, анаболические стероиды, ангиопротекторы и другие);

- отсутствие диспансерного наблюдения и коррекции лечения.

Знание вышеуказанных возможных дефектов диагностики и лечения акантолитической пузырьчатки, по нашему мнению, позволит снизить количество допускаемых врачами лечебно-диагностических и тактических ошибок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван: Айастан; 1989.
2. Кубанова А.А., Акимов В.Г. *Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней*. М.: МИА; 2009.
3. Родин А.Ю., Сердюкова Е.А., Щава С.Н. *Неинфекционные буллезные дерматозы*. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2013.
4. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология. Атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
5. Mimouni D., Bar H., Gdalevch M., Katzenelson V., David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J. Br. Dermatol. Venerol.* 2010; 24(8): 947–52.
6. Самцов А.В., Белоусова И.Э. *Буллезные дерматозы*. СПб.: КОСТА; 2012.
7. Гайнулин Ш.В., Гребенюк В.Н., Резникова М.М., Цациниди М.А. Вулгарная пузырьчатка (клиническое наблюдение атипичного случая). *Клиническая дерматология и венерология*. 2011; 2: 40–4.

Поступила 20.05.15

## REFERENCES

1. Kalamkaryan A.A., Mordovcev V.N., Trofimova L.Ya. *Clinical Dermatology. The rare and atypical dermatosis*. Erevan: Ayastan; 1989. (in Russian)
2. Kubanova A.A., Akimov V.G. *The differential diagnosis and treatment of skin diseases*. Moscow: MIA; 2009. (in Russian)
3. Rodin A.Y., Serdjukova E.A., Shchava S.N. *The noninfectious bullous dermatosis*. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2013. (in Russian)
4. Fitzpatrick T., Johnson R., Wolff K., Polano M., Suurmond D. *Dermatology. Color Atlas and Synopsis*. Moscow: Praktika; 1999. (in Russian)
5. Mimouni D., Bar H., Gdalevch M., Katzenelson V., David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J. Br. Dermatol. Venerol.* 2010; 24(8): 947–52.
6. Samstov A.V., Belousova I.E. *The bullous dermatosis*. St.Petersburg: KOSTA; 2012. (in Russian)
7. Gainulin Sh.V., Grebenyuk V.N., Reznikova M.M., Tsatsanidi M.A. Pemphigus vulgaris (clinical observation of an atypical case). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011; 2: 40–4. (in Russian)

Received 20.05.15

© КОРОБКО И.В., ЛОМОНОСОВ К.М., 2015

УДК 615.322.03:616.5-003.85].015.46

## Место пептидогликана растительного происхождения с иммуномодулирующей активностью в терапии витилиго

Коробко И.В.<sup>1,2</sup>, Ломоносов К.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>VR Foundation, Inc., 10119, Нью-Йорк, США; <sup>2</sup>ФБГУН Институт биологии гена РАН, 119334, г.Москва; <sup>3</sup>кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г.Москва

*Витилиго сегодня рассматривают как преимущественно аутоиммунное заболевание, поэтому применение препаратов с иммуномодулирующей активностью является рациональным решением для остановки прогрессии витилиго. Мы исследовали способность кислого пептидогликана растительного происхождения с иммуномодулирующей активностью останавливать прогрессию витилиго. 25 пациентов с активным витилиго получили курс лечения, состоящий из 6 инъекций. Активность витилиго оценивали через 1, 3 и 6 мес после курса лечения. Результаты лечения сопоставляли с клиническими и иммунологическими показателями пациентов до и после лечения. У 18 (72%) из 25 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания через 6 мес после курса лечения. Низкий уровень секреции индуцированного фитогемагглютинином интерферона  $\gamma$  мононуклеарами периферической крови до лечения, возможно, является прогностическим фактором продолжающегося после лечения активного течения витилиго ( $p = 0,0022$ , отношение шансов 14,5, 95% доверительный интервал*

3,15–5,72). Таким образом, применение исследованного кислого пептидогликана с иммуномодулирующей активностью можно рассматривать как новый безопасный и эффективный способ остановки прогрессии витилиго.

Ключевые слова: витилиго; прогрессия; иммуномодулятор.

Для цитирования: Коробко И.В., Ломоносов К.М. Место пептидогликана растительного происхождения с иммуномодулирующей активностью в терапии витилиго *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(4): 44-46.

## PEPTIDOGLYCAN OF PLANT ORIGIN WITH IMMUNOMODULATORY ACTIVITY IN THERAPY OF VITILIGO

Korobko I.V.<sup>1,2</sup>, Lomonosov K.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>VR Foundation Ins., 10119, New York, USA; <sup>2</sup>Institute of Gene Biology, 119334, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Vitiligo is now regarded as mainly an autoimmune disease, and hence, use of drugs with immunomodulatory activity is a rational approach to arresting the progress of vitiligo. We study the efficiency of acid peptidoglycan of plant origin with immunomodulatory activity in therapy of vitiligo. Twenty-five patients with active vitiligo received a course of treatment (6 injections). The activity of vitiligo was evaluated after 1, 3, and 6 months of the therapeutic course. The results were compared with the patients' clinical and immunological data before therapy. Disease stabilization was attained 6 months after therapy in 18 (72%) patients. Low secretion of phytohemagglutinin-induced IFN-g by peripheral blood mononuclears before therapy seemed to be a prognostic factor predicting active course of vitiligo after therapy ( $p=0,0022$ , odds ratio 14,5; 95% confidence interval 3,15-5,72). Hence, use of acid peptidoglycan with immunomodulatory activity can be regarded as a new safe and effective method for vitiligo progress.*

Key words: vitiligo; progress; immunomodulator.

Citation: Korobko I.V., Lomonosov K.M. Peptidoglycan of plant origin with immunomodulatory activity in therapy of vitiligo. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(4): 44-46. (in Russian)

Витилиго, встречающееся у 0,5–2% населения по всему миру, в настоящее время рассматривается как преимущественно аутоиммунное заболевание, в котором, видимо, основной причиной потери меланоцитов является цитотоксический ответ клеток иммунной системы [1, 2]. То, что атака иммунной системы представляет собой основной механизм прогрессии витилиго, является рациональным основанием для исследования возможности применения препаратов с иммуномодулирующей активностью для остановки прогрессии заболевания и увеличения очагов депигментации. Действительно, два из традиционно используемых для остановки прогрессии витилиго способов лечения в виде системного применения стероидов и облучения узкополосным УФВ обладают хорошо описанными иммуномодулирующими активностями [3]. Однако эффективность этих методов в различных исследованиях составила 60–92% [4, 5]. С учетом хорошо известных побочных эффектов стероидов и низкой приверженности пациентов к длительным курсам фототерапии поиск новых альтернативных способов остановки прогрессии витилиго с минимальными побочными эффектами, удобными курсами лечения и абсолютной эффективностью лечения витилиго может открыть новые перспективы воздействия на различные молекулярные механизмы патогенеза заболевания.

В данной работе мы исследовали возможность применения кислого пептидогликана растительного происхождения с иммуномодулирующими свойствами для остановки прогрессии витилиго.

### Сведения об авторах:

Коробко Игорь Викторович, доктор биол. наук, главный научный дир. VR Foundation, Inc., зам. дир. по научной работе Института биологии гена РАН; Ломоносов Константин Михайлович, доктор мед. наук, профессор (lamclinic@yandex.ru).

### Corresponding author:

Lomonosov Konstantin, MD, PhD, DSc, prof. (lamclinic@yandex.ru).

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 25 пациентов с диагнозом витилиго в стадии обострения (см. таблицу). Курс лечения состоял из 6 внутримышечных инъекций 200 МЕ препарата иммуномакс в 1, 2, 3, 8, 9 и 10-й дни. Стабильность витилиго (отсутствие появления новых и увеличения имеющихся очагов депигментации) определялась через 1, 3 и 6 мес после завершения курса лечения.

До начала курса лечения и после его завершения у пациентов определяли интерфероновый статус и концентрации сывороточных ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ).

## Результаты и обсуждение

Стабильность витилиго для всех пациентов оценивали при осмотрах через 1, 3 и 6 мес после окончания курса лечения. Через 1 мес после лечения стабилизация витилиго наблюдалась у 8 пациентов. Через 3 мес после завершения курса лечения число пациентов со стабильным течением болезни увеличилось до 19 человек. Через 6 мес стабильное витилиго наблюдалось у 18(72%) из 25 пациентов. Следует отметить, что у 2 пациентов со стабилизацией заболевания через 3 мес после лечения и в последующие 3 мес наступило обострение.

Проведенный статистический анализ не выявил корреляций между успехом в остановке прогрессии заболевания и клинико-патологическими характеристиками пациентов. С целью выявления прогностических факторов эффективности лечения мы исследовали ряд иммунологических параметров до и после лечения. Однако только один из них, показатель концентрации индуцированного интерферона  $\gamma$ , коррелировал с вероятным отсутствием остановки прогрессии витилиго ( $p = 0,0022$ , отношение шансов 14,5; 95% доверительный интервал 3,15–5,72).

На сегодняшний день доступны результаты применения нескольких экспериментальных веществ для остановки прогрессии витилиго. В частности, такая способность была задокументирована для экстракта *Ginkgo biloba* [6, 7], миноциклина [8, 9], левамизола [10], лефлуномида [11] и недавно – для оксидигидроакридинацетата натрия [12]. Однако очевидные побочные эффекты ряда препаратов (левамизол,

## Характеристики пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол:		
мужской	4	16
женский	21	84
Возраст, годы:		
средний	34 ± 13,2	
диапазон	18–60	
Длительность витилиго, годы:		
средняя	8,2 ± 6,3	
диапазон	1–28	
Тип витилиго:		
несегментарное	22	88
сегментарное	3	12
Форма витилиго:		
локализованное	5	20
генерализованное	20	80
Депигментация, %:		
средняя	18 ± 9	
диапазон	4–40	
Семейная история витилиго	3	12
Сопутствующие аутоиммунные заболевания	3	12

лефлуномид, миноциклин) являются существенным препятствием для их широкого применения в лечении витилиго. Побочные эффекты в виде тошноты, головной боли, кровотечения, различных симптомов со стороны пищеварительного тракта были зафиксированы и для экстракта *Ginkgo biloba*, являющегося в целом безопасной пищевой добавкой, но требующего длительного (от 12 нед до 6 мес ежедневного приема) курса лечения [6, 7, 13]. Применение препарата оксидигидроакридинилацетата натрия остается на сегодня одним из лучших экспериментальных методов остановки прогрессии витилиго (до 73%) с высоким уровнем безопасности, отсутствием побочных эффектов и коротким курсом лечения в сочетании с длительным эффектом [12]. Все это делает актуальным поиск альтернативных способов купирования обострений витилиго.

Представленные результаты пилотного исследования показали, что препарат кислого пептидогликана может быть успешно использован для этих целей. Обладая иммуномодулирующей активностью, он, по-видимому, действует на клетки иммунной системы и супрессирует аутоиммунную реакцию против меланоцитов с эффективностью, сравнимой с эффективностью ранее исследованных и применяемых методов и препаратов. Отсутствие зарегистрированных побочных эффектов и короткий курс лечения (10 дней) делает применение кислого пептидогликана привлекательной опцией для остановки прогрессии витилиго. Кроме того, выявленный нами потенциальный предикативный биомаркер эффективности применения этого препарата открывает возможность персонализации лечения пациентов с витилиго на объективной основе, что особенно важно из-за огромной вариативности их ответа на различные способы лечения [14].

По результатам анализа предикативных факторов эффективности лечения можно предположить остановку прогрессии витилиго с помощью препаратов кислого пептидогликана и оксидигидроакридинилацетата натрия, воздействующих на различные мишени. Действительно, предполагая различные механизмы их воздействия на клетки иммунной системы, потенциальный предикативный параметр эффективности применения второго препарата (концентрация ИЛ-6) [12] отличается от такового для первого (концентрация индуцированного интерферона). Учитывая все более очевидное представление о витилиго как о фенотипически сходном проявлении группы заболеваний с различным патогенезом [15], эффективность применения этих средств может быть различной и комплементарной у различных групп пациентов с витилиго. Таким образом, потенциальная неспособность одного препарата остановить прогрессию витилиго может быть компенсирована применением другого и наоборот.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Laddha N.C., Dwivedi M., Mansuri M.S., Gani A.R., Ansarullah M., Ramachandran A.V., et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp. Dermatol.* 2013; 22(4): 245–50.
- Richmond J.M., Frisoli M.L., Harris J.E. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25(6): 676–82.
- Halliday G.M., Damian D.L., Rana S., Byrne S.N. The suppressive effects of ultraviolet radiation on immunity in the skin and internal organs: implications for autoimmunity. *J. Dermatol. Sci.* 2012; 66(3): 176–82.
- Bhatnagar A., Kanwar A.J., Parsad D., De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21(10): 1381–5.
- Kanwar A.J., Mahajan R., Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J. Cutan. Med. Surg.* 2013; 17(4): 259–68.
- Szczurko O., Shear N., Taddio A., Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2011; 11: 21. doi: 10.1186/1472-6882-11-21.
- Parsad D., Pandhi R., Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin. Exp. Dermatol.* 2003; 28(3): 285–7.
- Singh A., Kanwar A.J., Parsad D., Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014; 80(1): 29–35.
- Parsad D., Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo – preliminary study. *Dermatol. Ther.* 2010; 23(3): 305–7.
- Pasricha J.S., Khera V. Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slow-spreading disease. *Int. J. Dermatol.* 1994; 33(8): 584–7.
- Awad S.S. Leflunomide is a possible deactivator for vitiligo, a pilot study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(9): 1173. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04311.x
- Korobko I.V., Lomonosov K.M. Acridone acetic acid, sodium salt, as an agent to stop vitiligo progression: a pilot study. *Dermatol. Ther.* 2014; 27(4): 219–22.
- Diamond B.J., Bailey M. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2013; 36(1): 73–83.
- Hartmann A., Löhberg L., Keikavoussi P., Eichner S., Schuler G. Treatment of generalised vitiligo with tacrolimus 0.1% ointment vs. UVB intense pulsed light phototherapy: a pilot study. *Acta Derm. Venereol.* 2014; 94(5): 585–7.
- Lotti T., D’Erme A.M. Vitiligo as a systemic disease. *Clin. Dermatol.* 2014; 32(3): 430–4.

Поступила 24.02.15  
Received 24.02.15