

6. Brugieres P., Combes C., Ricolfi F. Atypical MR presentation of Wilson disease: consequence of paramagnetic effect of copper // *Neuroradiology*. 1992. Vol. 34. P. 222–224.
7. Chou M.S., Kuo Y.T., Chen C.K. MRI manifestations of Wilson's disease and its change in response to treatment // *Rivista di Neuroradiology*. 1998. Vol. 11, No. 2. P. 31–34.
8. Costa da M., Spitz M., Bacheschil V. Correlation to pretreatment and post treatment brain MRI // *Neuroradiology*. 2009. Vol. 21, No. 10. P. 627–633.
9. Grimm G., Prayer I., Oder W. et al. Comparison of functional and structural brain disturbances in Wilson's disease // *Neurology*. 1991. Vol. 41. P. 272–276.
10. Grun R.M., Anthony J.C., Basset S.S. et al. Population based norms for the mini-mental state examination by age and education level // *JAMA*. 1993. Vol. 269. P. 2386–2391.
11. Kim T.J., Kim I. O., Kim W.S. et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation // *Am. J. Neuroradiology*. 2006. Vol. 27, No. 6. P. 1373–1378.
12. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images // *Neuroradiology*. 1997. Vol. 39, No. 3. P. 171–178.
13. Oder W., Prayer L., Grimm G. et al. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesions // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 120–124.
14. Roh J.K., Lee T.G., Wie B.A. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease // *Neurology*. 1994. Vol. 44, No. 6. P.1064–1068.
15. Saatci I., Topcu M., Baltaoglu F.F. Cranial MR findings in Wilson's disease // *Acta Radiol*. 1997. Vol. 38, No. 2. P. 250.

Поступила в редакцию 09.04.2013.

#### MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN HEPATOLENTICULAR DEGENERATION DIAGNOSIS

A. V. Ovchinnikov

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

*Summary* – The paper provides results of clinical examination and magnetic resonance imaging (MRI) of 55 patients with neurologic symptoms of hepatolenticular degeneration (HLD), and determines that the MRI-derived cerebral changes are not specific in case of hepatolenticular degeneration. Four types of images are deemed to be most representative. These are lacking changes, occurrence of altered density focuses to be mainly detected in basal ganglia, cortical atrophy, and brain structural abnormalities. It is assumed that the visualisation of brain anatomical structure abnormalities of relatively frequent occurrence is most likely to be indicative of early prenatal manifestations of congenital transmission of defective metabolism known to disturb formation of cerebral tissue structures long before the clinical symptoms of hepatolenticular degeneration occur. The author has failed to identify clear correlations between the clinical symptoms of hyperkinesia and the MRI-derived indices.

**Key words:** brain, changes in basal ganglia, cortical atrophy, structural abnormalities.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 88–92.

УДК 616.515.4-085.262

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НИЗКИМИ ДОЗАМИ МЕТОТРЕКСАТА НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕСУХОЙ ВЗРОСЛЫХ

М.А. Вандышева, Б.Г. Яровинский

Челябинская государственная медицинская академия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

**Ключевые слова:** атопическая экзема, цитокины, лечение.

Представлены клинические и лабораторные результаты лечения низкими дозами метотрексата 181 пациента с чесухой взрослых. Выявлено положительное влияние проводимой терапии на цитокиновый статус больных. Лечение чесухой взрослых метотрексатом приводило к восстановлению продукции цитокинов и продолжительной клинической ремиссии.

Почесуха взрослых (одна из форм атопического дерматита) – заболевание, характеризующееся высыпаниями зудящих элементов, представляющих собой папулы плотноватой консистенции, полушаровидной или конической формы, нередко с пузырьком на поверхности, располагающихся на отеком основании [5]. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ 2003) для больных с повышенным уровнем иммуноглобулина (Ig) E предусматривает замену термина «атопический дерматит» на «атопическая экзема»: гиперпродукция IgE наблюдается у 80–90% пациентов с чесухой взрослых.

Гистологические изменения кожи при чесухе взрослых неспецифичны и имеют сходство с

Вандышева Мария Александровна – аспирант кафедры кожных и венерических болезней ЧелГМА; e-mail: ybg2007@yandex.ru

такowymi при подострых дерматитах. Отличием являются меньшие размеры морфологических элементов при чесухе. Гистологическая дифференцировка от папулезных волдырей при укусах членистоногих невозможна [10].

Клиническая картина при чесухе взрослых характеризуется приступообразным появлением на любом участке кожного покрова (чаще на разгибательных поверхностях конечностей, в области поясницы) рецидивирующих, зудящих отежных папул, волдырей и папуло-везикул. Элементы сыпи красного или розового цвета плотной консистенции диаметром около 1–3 мм. На месте разрешающихся элементов остается временная пигментация, при расчесах – поверхностные рубцы. Находясь на разных стадиях развития, морфологические элементы могут создавать пеструю клиническую картину. Встречаются классические для этого дерматоза «трехэтажные» элементы сыпи: волдыри, в центре которых располагается мелкий узелок с пузырьком на верхушке (серопапула), при расчесывании или засыхании пузырьков образуются серозно-геморрагические корки. Больных беспокоит

выраженный зуд преимущественно в ночное время. В период обострения самочувствие больных ухудшается, температура тела повышается до субфебрильных значений. Печесуха взрослых отличается упорным течением и резистентностью к терапии. Различают острую и хроническую формы заболевания. Хроническая печесуха этиологически более многообразна и чаще встречается у женщин 40–60 лет [10].

Аллергическая патология чаще связана с нарушением регуляции продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками и повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, способных регулировать выработку IgE при помощи как прямых, так и опосредованных механизмов [2]. Дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов в пользу последних с соответствующим им цитокиновым профилем лежит в основе иммунологических нарушений при печесухе взрослых.

Функционирование системы цитокинов проявляется следующим образом: интерлейкин-(ИЛ)-1 способствует выделению гистамина из базофилов, ИЛ-2 препятствует ИЛ-4-зависимому синтезу IgE, ИЛ-4 праймирует синтез IgE и модулирует воспалительные реакции [4]. ИЛ-6 индуцирует продукцию ИЛ-2 мононуклеарами, активируя таким образом Т-клетки. ИЛ-8 активирует нейтрофилы и макрофаги, является хемотаксическим фактором для нейтрофилов и Т-клеток [4]. ИЛ-10 оказывает противовоспалительное действие за счет блокады макрофагов, дендритных и тучных клеток [3]. ИЛ-17 стимулирует выработку ИЛ-1, фактора некроза опухоли-(ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8.  $\gamma$ -интерферон (ИНФ) подавляет ИЛ-4-зависимый синтез IgE и образование лейкотриенов [1],  $\alpha$ -ИНФ подавляет образование IgE. ФНО- $\alpha$  индуцирует синтез белков острой фазы, вызывает повреждение кровеносных сосудов.

В последние годы для лечения аутоиммунной патологии широко используется метотрексат, представляющий собой аналог фолиевой кислоты [6]. Препарат оказывает дозозависимый эффект. Подавление активности дигидрофолатредуктазы, приводящее к иммунодепрессии, выявляется только при использовании высоких доз метотрексата, применяемых в онкологии и гематологии [8]. Клинический эффект при использовании низких доз препарата связан с действием глютаминированных производных. Они ингибируют активность 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, что ведет к избыточному накоплению аденозина, способного моделировать иммуновоспалительные реакции [6]. В основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия метотрексата лежат индукция апоптоза быстропролиферирующих клеток, ингибция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , усиление синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 [12]. Противовоспалительное действие обусловлено подавлением миграции незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга и

снижением продолжительности жизни этих клеток в тканях [11].

При лечении ревматологической патологии применяются дозы метотрексата от 5 до 25 мг в неделю. При развитии токсических реакций со стороны желудочно-кишечного тракта или отсутствии эффекта при пероральном приеме следует перейти на парентеральное введение препарата. Для снижения риска неблагоприятных реакций при лечении метотрексатом рекомендуется назначение фолатов [12]. Достоверно известно, что препараты фолиевой кислоты ослабляют неблагоприятное действие метотрексата на клетки костного мозга и клетки-предшественники гемопоэза [9]. Российская формулярная система рекомендует при лечении метотрексатом принимать фолиевую кислоту в дозе 1–5 мг/сутки [7].

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 826 больных различными формами экземы в возрасте от 18 до 82 лет – 26 % мужчин и 74 % женщин. Печесуха взрослых диагностирована в 181 случае (у 39 % мужчин и 61 % женщин). При сборе анамнеза выяснено, что аллергическая патология в возрасте до 3 лет была обнаружена у всех пациентов, а их ближайшие родственники страдали различными формами атопических и аутоиммунных заболеваний. Кроме печесухи взрослых у обследованных диагностированы аллергический ринит (18 %), бронхиальная астма (9 %), крапивница (11 %), лекарственная аллергия (14 %), атопическая алопеция – тотальная (5 %) и очаговая (7 %), пищевая аллергия (61 %) и витилиго (5 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (76 %), желчного пузыря и желчных протоков (37 %), поджелудочной железы (12 %), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (4 %). Хронические заболевания носоглотки зарегистрированы у 46 % пациентов. Наиболее упорное течение печесухи взрослых наблюдалось при ее сочетании с бронхиальной астмой, алопецией и витилиго.

Перед началом терапии пациенты проходили обследование, включавшее определение общего IgE, IgG с фракциями и провоспалительных цитокинов в крови. Выполнялось ультразвуковое исследование абдоминальной полости, щитовидной железы, органов малого таза у женщин. В процессе лечения выполнялись общий анализ крови с тромбоцитами (1 раз в месяц) и биохимический анализ крови (1 раз в два месяца).

Лечение проводилось амбулаторно. До назначения метотрексата больные получали различные варианты медикаментозной терапии, что не приводило к продолжительной клинической ремиссии. Препарат назначался в дозах, зависевших от уровня IgE, площади поражения, давности заболевания, массы тела, возраста, наличия сопутствующей патологии. Метотрексат применяли по альтернирующей схеме 1 раз в неделю внутрь, при наличии противопоказаний – внутримышечно, начиная с максимальной

недельной дозы 10–20 мг с постепенным ее снижением до поддерживающей – 0,625 мг в неделю. Курсовая доза не превышала 500 мг. Спустя 24 часа после приема 20–15–10 мг метотрексата в неделю больные получали 10–15 мг фолиевой кислоты, при более низких дозах фолиевая кислота не назначалась. Терапия высокими дозами (20–15–10 мг в неделю) продолжалась, как правило, 2–4 недели, затем снижалась в 2 раза на 2–4 недели. Метотрексат в дозе 2,5–5 мг пациенты принимали от 4 до 20 недель. Продолжительность терапии в основном не превышала 1 года. Клиническое наблюдение продолжалось в течение 5 лет. У 19 пациентов зарегистрированы тошнота, рвота, обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, в связи с чем 8 из них были переведены на парентеральный прием препарата, в 11 случаях метотрексат отменен.

В венозной крови, взятой утром натощак, определяли концентрацию иммуноглобулинов и цитокинов. Первое исследование проводилось до назначения метотрексата, второе – спустя 4 месяца после начала терапии. Обследование выполнялось иммуноферментным методом на анализаторе Micro Reader 4 производства Nuregion (США). Использовались наборы реактивов ЗАО «Вектор Бест». Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия знаковых рангов Уилкоксона.

**Результаты исследования.** У 826 больных различными клиническими формами экзем и чесух в 65 % случаев IgE был выше нормальных показателей, в 35 % случаев – в пределах физиологической нормы. При чесухе взрослых уровень общего IgE был выше физиологических показателей у 60 % больных. Содержание общего IgG у 25 % больных чесухой взрослых было выше, у 20 % – ниже нормы. Показатели фракций IgG (G2, G3 и G4) не выходили за пределы физиологической нормы за исключением концентрации IgG1, которая в 45 % случаев оказалась ниже нормы. Концентрация интерлейкинов 2, 4, 6, 8, 17 и 18,  $\alpha$ -ИНФ и ФНО- $\alpha$  у больных чесухой взрослых до начала приема метотрексата превышала показатели нормы на 18, 43, 33, 43, 24, 33, 31 и 25 % соответственно, значения ИЛ-10, ИЛ-1b и  $\gamma$ -ИНФ соответствовали норме. После 4 месяцев терапии уровни интерлейкинов 2, 4, 6, 8, 17 и  $\alpha$ -ИНФ превышали норму на 20, 41, 27, 45, 14 и 25 % соответственно. Значения ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18,  $\gamma$ -ИНФ и ФНО- $\alpha$  были в пределах нормы.

При сравнении уровней цитокинов до назначения и через 4 месяца применения метотрексата статистически достоверные различия были получены для ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18,  $\alpha$ -ИНФ,  $\gamma$ -ИНФ и ФНО- $\alpha$ .

**Обсуждение полученных данных.** Метотрексат в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных препаратов для лечения многих иммунозависимых заболеваний. Учитывая полученные нами

результаты, можно сделать вывод о положительном влиянии метотрексата на иммунологический статус больных чесухой. После 4 месяцев цитостатической терапии показатели некоторых сывороточных цитокинов приближались к норме или достигали нормальных значений. При лечении метотрексатом достигался положительный клинический эффект в виде продолжительной ремиссии (от полугода до нескольких лет) и повышения качества жизни пациентов. Необходимо отметить, что при значениях IgE более 1000 МЕ/мл требуется длительная поддерживающая цитостатическая терапия в дозе 2,5–0,63 мг в неделю.

#### Литература

1. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Влияние генетических факторов на развитие atopического дерматита у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 125–129.
2. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 2. С. 26–34.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
4. Козлова Н.Н., Прокопенко В.Д. Кожа как иммунный орган // Иммунология, аллергология, инфектология. 2006. № 4. С. 34–40.
5. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей / Цветкова Г.М., Мордочева В.В., Вавилов А.М., Мордочев В.Н. М.: Медицина, 2003. 496 с.
6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
7. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: ЭХО, 2004. 393 с.
8. Alarcon G.S. Methotrexate: It's use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In Arthritis and Allied Conditions. A Text book of rheumatology. 13<sup>th</sup> Edition / ed. W.J. Koopman. Baltimore, Philadelphia, London: Williams and Wilkins, 1997. Vol. 1. P. 679–698.
9. Bauer H., Breitbart A., Brado B. et al. Intravenous intensification of methotrexate therapy in severe rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1993. 36 (suppl). P. 232.
10. Lever W.F. Histopathology of the skin. Fifth edition. Philadelphia, Toronto: J.B. Lippincott Company, 1975. 793 p.
11. Siegart S., Yin Z., Grolms M. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis (Ra) with Methotrexate: clinical improvement correlates with change in T-cell cytokines. 62nd National Scientific Meeting American College of Rheumatology. Abstract. San Diego. 1998. No. 634. P. 138.
12. Van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2001. No. 44. P. 1515–1524.

Поступила в редакцию 11.05.2011.

**EFFECTS OF THERAPY WITH LOW-DOSE METHOTREXATE ON CYTOKINE PRODUCTION IN ADULT PATIENTS WITH PRURIGO**  
M.A. Vandyisheva, B.G. Yarovinskiy  
Chelyabinsk State Medical Academy (64 Vorovskogo St. Chelyabinsk 454092 Russian Federation)

*Summary* – The authors report clinical and laboratory results of treatment with low-dose methotrexate in 181 patients suffering from prurigo and confirm positive effects of this therapy on patients' cytokine status. The application of methotrexate leads to restoration of cytokine production and continuous clinical remission.

**Key words:** atopic eczema, cytokines, treatment.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 92–94.