

АНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ
ТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

МАТОВЕНЕРОЛОГИЯ СТЕТИК TIBBIYOT

ILMIY-AMALIY JURNAL

МАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2008 году

№ 4/2011 (12)

2011



ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. — Москва. 2004.
2. Гришко Т.Н., Опарин Р.Б., Бассе Ф.Б., Труфанова Е.Ю., Мордовцев В.Н. Псориаз у детей. //Вестник дерматологии и венерологии. 2005. №1. С. 59.
3. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей. — С-Пб.: СОТИС. 1994. 263 с.
4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. — Москва. 1991.
5. Мухамедов И.М., Любан Б.Л., Лем Ж. и др. Состояние микробиоценоза кишечника у больных псориазом. В кн. «Дисхромии, микозы и другие проблемы современной дерматовенерологии». — Ташкент. 1995. С. 58–60.
6. Смолянская А.З., Гончарова Г.И. Современные аспекты дисбактериоза кишечника и его бактериологическая диагностика. //Лабораторное дело. 1984. №4. С. 167–172.
7. Rasmussen J.E. Psoriasis in children //Dermatol. Clin. 1986. Vol. 4. №1. P. 99–106.
8. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. Clin Dermatol. 2007. Nov-Dec. №25(6). P. 616–24.
9. Suciu G., Boda D., Jonescu M.A.etal. «N.C. Lupu» Some aspects of psoriasis treatment in children //JEADV. 1999. Vol. 12. Suppl. 2. P. S289–S290.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЕРАТОДЕРМИЙ

Д.С. ДЖАЛИЛОВ, Т.П. РАХМАТОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

РЕЗЮМЕ

КЕРАТОДЕРМИЯЛАР ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ

Д.С. Жалилов, Т.П. Рахматов

Кератодермиянинг турли шакллари билан касалланган 57 та беморда цитокин статуси кўрсаткичлари ўрганилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, кератодермия касаллигини даволашда комплекс даво муолажаларига Глутоксим дори воситасини қўллаш мақсадга мувофиқдир.

SUMMARY

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF KERATODERMIA

D.S. Jalilov, T.P. Rakhmatov

In 57 patients with different form of keratodermia the cases of cytokine status were investigated. The data got point out that we should use Glutoxim drug in complex.

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) включают обширную группу заболеваний, которая характеризуется нарушением процессов ороговения, то есть избыточным рогообразованием преимущественно в области ладоней и подошв [1, 4, 8, 11]. Для кератодермий характерно длительное хроническое течение с периодами обострений, выраженными воспалительными изменениями кожи, сопровождающимися сильным зудом, жжением и болезненностью кожи, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [2, 15]. Этиология и патогенез многих кератодермий окончательно не установлены. Дифференциальная диагностика настолько трудна, что авторы ряда крупных руководств обходят этот вопрос [9].

В доступной литературе отсутствует единая классификация кератодермий, что создает определенные трудности в постановке правильного диагноза практикующему врачу [12].

Кератодермии можно разделить на 2 большие группы: наследственные и ненаследственные формы. Наследственные кератодермии, в свою очередь, делятся на диффузные и очаговые. Это кератодермия Унны-Тоста, Меледа, Папийона-Лефевра, мутилирующая, кератодермия диссименированная Бушке-Фишера, рассеянная Брауэра, акроэластозидоз Косты. Также они могут быть одним из симптомов ряда наследственных синдромов или заболеваний. К ним относят синдром Бека, синдром Фишера, красный волосяной



лишай Девержи, болезнь Дарье, ихтиоз. Ненаследственные кератодермии могут быть представлены псориазом ладоней и подошв, которые протекают изолированно, гиперкератотической экземой, климактерической кератодермией и приобретенными кератодермиями (диффузная и точечная кератодермия Бенне, идиопатические кератозы, экзогенные кератодермии и т. д.) [4, 14, 19, 21].

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать раннее начало развития заболевания, характерное для наследственных форм, а также наличие аналогичных поражений у родственников. Для псориаза ладоней и подошв характерно обнаружение хотя бы единичных псориазных высыпаний на различных участках кожного покрова. Климактерическая кератодермия развивается в период менопаузы или до нее в возрасте 45–55 лет. Для развития приобретенных кератодермий характерно возникновение заболевания в связи с воздействием экзогенных факторов. Большую диагностическую ценность при дифференциальной диагностике представляют морфологические обследования.

При морфологическом обследовании всех форм ЛПК гистологические изменения неспецифичны. Отмечаются значительный гиперкератоз, гипергранулез, акантоз. При тилотической экземе и климактерической кератодермии местами выявляется спонгиоз, а при псориазе ладоней и подошв — микроабсцессы Мунро. При наследственной форме патологии обнаруживают гранулемную дистрофию клеток верхних и средних отделов эпидермиса. Что касается воспалительного инфильтрата в дерме, то он менее выражен при ненаследственных формах, а также приобретенных кератодермиях [8, 14, 17].

В практике дерматологов часто отмечается резистентность ЛПК к проводимой терапии. Это прежде всего связано с утолщенной кожей, уменьшающей проникновение лекарственных средств, выраженностью патологических изменений в эпидермисе и дерме, а также постоянным раздражением и травматизацией очагов поражения в области ладоней и подошв.

Принципами терапии при ЛПК являются подавление пролиферации кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и повышение качества жизни больных [2].

Известно, что кожа ассоциирована с иммунной системой и обладает необходимым составом клеток для реализации всех типов иммунных реакций и их сочетаний. Развитие иммунных реакций в коже с массовой активацией клеток, привлечением лимфоцитов, продукцией цитокинов, формированием инфильтрата происходит при различных патологических процессах. При этом иммунные процессы в коже у больных различными дерматозами отнюдь не одинаковы, хотя име-

ет место однотипная направленность изменений клеточного состава в пораженной коже [1, 7, 13].

Иммунный ответ начинается с представления антигена — представляющими клетками иммунной формы антигена в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), экспрессированными на этих клетках. Характер иммунного ответа зависит от действия цитокинов, преобладающих на первых этапах иммунного ответа. В случае преобладания интерлейкина-4 иммунный ответ развивается по Th2 типу, ответственному за развитие гуморального иммунного ответа, синтеза IgG₄ и IgE [1, 20, 22].

Большое значение в регуляции антимикробной резистентности принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь, медиаторам, оказывающим влияние на функцию нейрофилов. Немаловажную роль при этом оказывает фактор некроза опухоли (ФНО-α). Он секретируется преимущественно активированными макрофагами и нейтрофилами и принимает участие в локализации возбудителя в барьерных тканях. Кроме того, ФНО-α увеличивает экспрессию поверхностного рецептора C3 компонента комплекса (C3R), усиливает фагоцитоз, стимулирует секрецию макрофагами цитокинов [7, 13, 16, 18].

Цель исследования. Изучение эффективности препарата «Глутоксим» при ЛПК с учетом цитокинового статуса, а также влияние проводимого лечения на качество жизни пациентов.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 57 больных ладонно-подошвенными кератодермиями (мужчин — 21, женщин — 36) в возрасте от 16 до 60 лет. По заболеваемости больные были разделены на наследственные ЛПК, гиперкератотическую экзему, климактерическую ЛПК, приобретенные ЛПК и ладонно-подошвенный псориаз. У 7 больных (12,3%) диагностированы наследственные формы (кератодермия Унны-Тоста, Меледа, Бушке-Фишера, Палийона-Левефра, мутилирующая кератодермия), у 13 (22,8%) — климактерическая кератодермия, у 10 (17,5%) — псориаз ладоней и подошв, у 11 (19,3%) — гиперкератотическая экзема и у 16 (28%) — приобретенная кератодермия. Давность заболевания составила от 6 месяцев до 25 лет. В контрольную группу вошли 18 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Клиническая картина характеризовалась различной степенью очаговым или диффузным гиперкератозом ладоней и подошв, сопровождающимся трещинами и шелушением. Субъективно больные ощущали чувство стягивания кожи, зуд и болезненность в очагах поражений.

Проводился клинико-лабораторный мониторинг:

— уровень содержания цитокинов (провоспалительного ФНО-α и противовоспалительного ИЛ-4) в сыворотке крови до и после лечения;



— дерматологический индекс качества жизни больных с различными формами ЛПК в динамике терапии препаратом «Глутоксим» (DLQI);

— дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС).

Результаты исследований обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office-2003» на компьютере Pentium IV.

Результаты исследования. Результаты исследований показали (см. табл. 1), что в сыворотке крови у больных общей группы ЛПК до начала лечения отмечалось достоверное увеличение концентрации цитокина ФНО- α и снижение содержания ИЛ-4 по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0.05$). Следует отметить, что уровень ФНО- α в данной группе в 3 раза был выше, чем аналогичный показатель группы контроля (30.17 ± 10.92 пг/мл и 9.89 ± 0.42 пг/мл соответственно).

При изучении цитокинового статуса в зависимости от клинической формы ЛПК было выявлено, что у больных во всех обследованных клинических формах заболевания до начала лечения в сыворотке крови концентрация ФНО- α статистически достоверно была повышена ($p < 0.05$) по сравнению с данными контрольной группы. Выявленные изменения находились в определенной зависимости от клинической формы заболевания. Наименьшие нарушения цитокинового статуса выявлены у больных наследственной и приобретенной формой ЛПК, а наибольшие — у больных с климактерической кератодермией, ладонно-подошвенным псориазом и гиперкератотической экземой.

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса у больных ладонно-подошвенной кератодермией ($M \pm m$)

Формы ЛПК	Число больных	ФНО- α пг/мл	ИЛ-4 пг/мл
Контрольная группа	18	9.89 ± 0.42	1.99 ± 0.04
Общая группа	57	$30.17 \pm 10.92^*$	$1.57 \pm 0.30^*$
Наследственная ЛПК	7	$18.43 \pm 2.12^*$	1.87 ± 0.46
Гиперкератотическая экзема	11	$33.60 \pm 9.49^*$	$1.24 \pm 0.37^*$
Климактерическая ЛПК	13	$37.55 \pm 27.81^*$	1.73 ± 0.18
Приобретенная ЛПК	16	$26.34 \pm 7.14^*$	$1.29 \pm 0.22^*$
Ладонно-подошвенный псориаз	10	$34.91 \pm 8.04^*$	1.74 ± 0.29

*достоверность данных по отношению к контролю при $p < 0.05$.

Изучение содержания ИЛ-4 у больных ЛПК в зависимости от клинической формы заболевания выявило, что только у больных с приоб-

ретенной формой ЛПК и гиперкератотической экземой до начала лечения в сыворотке крови концентрация ИЛ-4 статистически достоверно была понижена по сравнению с данными группы контроля ($p < 0.05$). При остальных клинических формах кератодермий изменения содержания ИЛ-4 по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы имели недостоверный характер.

Проведенные исследования указывают, что заболевание ЛПК протекает на фоне нарушений цитокинового статуса организма, которые выражаются повышением концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением уровня противовоспалительного ИЛ-4 и зависят от клинической формы рассматриваемого дерматоза.

Исходя из выявленных нарушений цитокинового статуса у больных ЛПК нами был разработан метод корректирующей терапии путем включения в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата «Глутоксим».

Глутоксим является иммуномодулятором с системным цитопротекторным действием и относится к классу тимопозитивов. Препарат оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации ключевых белков сигнально-передающих систем, инициацию системы цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО, интерферон) [5].

Имеется большой опыт применения глутокси-ма при многих заболеваниях кожи: псориазе [10], болезни Девержи [6], акантолитической пузырчатке [3] и др. Глутоксим осуществляет позитивную модификацию биологического ответа клеток при всех состояниях, когда целесообразна регулируемая активация продукции цитокинов, процессов пролиферации, дифференцировки и механизмов апоптоза; регулирует экспрессию таких иммунологически значимых генов, как гены α -цепи IL-2, TNF α , IFN α и IFN γ ; активирует пролиферацию и дифференцировку клеток гемопоэтической ткани.

Глутоксим назначали по 2 мл 1%-ного раствора внутримышечно через день в течение 10 дней (на курс лечения применяли 5 инъекций).

Результаты исследований показали (см. табл. 2), что после лечения в сыворотке крови больных при всех обследованных клинических формах ЛПК отмечается достоверное снижение уровня ФНО- α по сравнению с данными до лечения при $p < 0.05$.

Содержание ИЛ-4 после лечения достоверно повышалось только у больных с приобретенной формой ЛПК и гиперкератотической экземой, у остальных больных показатель ИЛ-4 имел склонность к повышению, хотя значения эти имели недостоверный характер.



Таблица 2

Динамика показателей цитокинового статуса у больных кератодермиями ($M \pm m$)

Формы ЛПК	Число больных	ФНО- α пг/мл	ИЛ-4 пг/мл
Наследственная ЛПК	7	$18,43 \pm 2,12^*$ $14,57 \pm 1,29^*$	$1,87 \pm 0,46$ $2,01 \pm 0,18$
Гиперкератотическая экзема	11	$33,60 \pm 9,49^*$ $17,63 \pm 1,84^*$	$1,24 \pm 0,37^*$ $1,54 \pm 0,23^*$
Климактерическая ЛПК	13	$37,55 \pm 27,81^*$ $18,12 \pm 2,34^*$	$1,73 \pm 0,18$ $1,78 \pm 0,06$
Приобретенная ЛПК	16	$26,34 \pm 7,14^*$ $15,27 \pm 1,53^*$	$1,29 \pm 0,22^*$ $1,77 \pm 0,16^*$
Ладонно-подошвенный псориаз	10	$34,91 \pm 8,04^*$ $12,91 \pm 1,73^*$	$1,74 \pm 0,29$ $1,85 \pm 0,11$
Контрольная группа	18	$9,89 \pm 0,42$	$1,99 \pm 0,04$

Примечание: в числителе указаны данные до лечения; в знаменателе — после лечения;

* достоверность данных при $p < 0,05$.

Оценку результатов лечения проводили по дерматологической шкале клинических симптомов ДИШС до начала терапии, на 21-й день определяя выраженность эритемы, инфильтрации, шелушения и трещин в баллах от 0 до 3. Все пациенты были протестированы с помощью опросника «Дерматологический индекс качества жизни» дважды: до начала и после проведенной терапии. По окончании лечения выяснялось мнение больных по эффективности проводимой терапии. В группе больных наследственной ЛПК средний балл по всем тестируемым параметрам до лечения составил 9, после лечения — 5,4; в группе больных гиперкератотической экземой 8,9 и 2,8; в группе больных климактерической кератодермией — 9,2 и 3,1; в группе больных приобретенной ЛПК — 6,8 и 2,2; в группе больных ладонно-подошвенным псориазом — 10,2 и 3,2 соответственно. Таким образом динамика показателей ДИШС отражает выраженное снижение активности воспалительных симптомов к концу лечения почти в 3 раза во всех группах больных.

После проведенной терапии у 26 пациентов было достигнуто практически полное клиническое излечение, у 18 — значительное улучшение с регрессом высыпаний на 60–70%, у остальных 13 больных проводимая терапия привела к уменьшению симптомов воспаления на 30–40%. Таким образом, выраженный терапевтический результат (клиническое излечение или значительное улучшение) был получен у 78% больных (см. вклейку, фото 1–2). Следует отметить, что

заметная положительная динамика по всем оцениваемым критериям наблюдалась уже в первую неделю лечения и терапевтический эффект нарастал в процессе терапии. В течение 7–14 дней очаги полностью очищались от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, быстро заживали трещины и эпителизировались эрозии. В процессе лечения яркость эритемы активно снижалась, а инфильтрация кожи регрессировала более замедленными темпами. Показатели ДИШС также имели положительную тенденцию. Уровень качества жизни у больных с наследственными ЛПК улучшился в 1,8 раза, у больных гиперкератотической экземой — в 1,8, у больных климактерической кератодермией — в 1,9, у больных приобретенными ЛПК — в 2,9, а у больных ладонно-подошвенным псориазом почти в 2 раза. Надо отметить, что данное исследование служит не только для базисной оценки ситуации пребывания больного, но и для оценки проводимой терапии, где улучшение кожно-патологического процесса несомненно ведет к улучшению качества жизни пациентов. Все больные хорошо переносили лечение, побочных эффектов, требующих отмены препарата, не наблюдалось ни в одном случае.

Таким образом, включение в комплексное лечение больных ладонно-подошвенной кератодермией иммуномодулирующего препарата «Глутоксим» оказывает выраженный терапевтический эффект и значительно улучшает качество жизни пациентов за счет восстановления выявленных нарушений в цитокиновом статусе организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арипова Т.У., Ризопулу А.П., Умарова А.А. и др. Цитокины — регуляторы и эффекторы иммунной системы. //Методические рекомендации. — Ташкент. 2005. 23 с.
2. Белоусова Т.А. Эффективность мази «Элоком-С» у больных дерматозами ладонно-подошвенной локализации. //Независимое издание для практикующих врачей. 2007. С. 357.

1. Гребнева Н.Н., Тоньшева Л.Н., Сергеева И.Г., Криницина Ю.М. Применение глутоксима в комплексной терапии акантолитической пузырчатки. // Первый Российский конгресс дерматовенерологов. — Санкт-Петербург. 2003. Т. 1. С. 34.
2. Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. — Ереван. 1989. С. 420–421.
3. Кожемякин Л.А. Механизмы действия препарата «Глутоксим» // Глутоксим. Новая идеология сопровождения антибактериальной, противовирусной и противоопухолевой терапии. Методические материалы для врачей. 2003. С. 4–10.
4. Корсунская И., Трофимова И.Б., Резникова М.М. Опыт применения препарата «Глутоксим» в комплексной терапии болезни Девержи. // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Москва. 2002. С. 229.
5. Мазина Н.М., Парастаев С.А., Москаленко М.Б. Иммунологические исследования в дерматологии. // Вестник дерматологии. 1991. №7. С. 33–37.
6. Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. — Москва. 1986. С. 98–99.
7. Недобой Б.П., Недобой П.Н. Сочетанное применение блокад новокаином, фонофереза и аналогов витамина D₃ в комплексном лечении при псориазе. // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2010. №4. С. 27–29.
8. Новиков А.И., Кононов А.В., Охлопков В.А., Правдина О.В., Братухина Г.Д., Городилов Р.В., Чермошенцев А.А. Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. №1. С. 38–41.
9. Лотоцкий И.И. Гиперкератозы. — Киев, 1977. 215 с.
10. Русак Ю.Э., Бахлыкова Е.А., Баранов Н.П., Баранова Г.В. Об особенностях приобретенных ладонно-подошвенных кератодермий. // Вестник дерматологии. 2007. №4. С. 40–44.
11. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы. // Вестник дерматологии. 1989. №10. С. 14–18.
12. Смольяникова В.А. Морфологическая и ультраструктурная характеристика диффузных ладонно-подошвенных кератодермий. // Вестник дерматологии. 2003. №6. С. 4–6.
13. Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. — Москва. 1983. С. 374–412.
14. Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Мошкалов А.В. Современные представления об иммунных механизмах развития псориаза. // Вестник дерматологии. 2007. №1. С. 3–6.
15. Douwes K.E., Karrer S., Abeis C., Landthaler M. Does smoking influence the efficacy of bath — PUVA therapy in chronic palmoplantar eczema? // Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000. Vol. 16. №1. P. 25–29.
16. Nishibu A., Han G.W., Iwatsuki K. et al. Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexistent arthropathy. // J. Dermatol. Sci. 1999. Vol. 21. №1. P. 63–70.
17. Samanta B.P., Banerjee B.N., Panja K.K. Etiology of plantar keratoderma. // Indian J. Derm. Venereol. 1976. Vol. 42. P. 116–125.
18. Teunissen M.B., Koomen C.W., de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production in human keratinocytes. // J. Invest. Dermatol. 1998. Vol. 111. №4. P. 645–649.
19. Urbina F., Misad C., Gonzalez S. Circumscribed palmar hypokeratosis: clinical evolution and ultrastructural study after prolonged treatment with topical calcipotriol. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2005. Vol. 19. №4. P. 491–494.
20. Wei L., Debets R., Hegmans J.J. et al. IL-1 beta and IFN-gamma induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN-gamma up-regulates the expression of keratin 17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production. // J. Pathol. 1999. Vol. 187. №4. P. 358–364.