

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. — Ереван, 1989. — С. 122—125.
2. Разнатовский И. М., Плужников М. С., Гагауз А. М. и др. // Вестн. дерматол. — 1989. — № 12. — С. 55—56.
3. Чистякова И. А., Самсонов В. А., Порунова Т. В. и др. // Там же. — 1996. — № 6. — С. 42—45.
4. Almoallimi Mohammed Abdol-Qauder // Proceedings of the 5-th EADV Congress. — Amsterdam, 1999. — P. 166.
5. Basak P. Y., Senturk M., Sari A. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 1999. — Vol. 12, Suppl. 2. — P. S166.
6. Boga H. et al. // Proceedings of the 7-th EADV Congress — Nice, 1998. — P. 118.
7. Cinar S., Tufan H., Bozkurt S. et al. // Proceedings of the 5-th EADV Congress. — Lissabon, 1996. — P. 336.
8. Comacchi C., Gheretich I., Benci M. et al. // Ibid. — P. 346.
9. Demircioglu D., Bukulmez G., Gokoz A. // Eur. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 10, N 4. — P. 313—314.
10. Dinehart S. M., Gross D. J., Davis Ch. M. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1990. — Vol. 116. — P. 849—851.
11. Lever W., Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin — Philadelphia, 1990. — P. 193—195.
12. Matic M., Poljacki M., Vuckovic N. // Proceedings of the 7-th EADV Congress. — Nice, 1998. — P. 280.
13. Nedic Z., Milinkovici M. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2000. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 308.
14. Ojeda A., Crespo V., Sanz A. et al. // Ibid. — 1999. — CVol. 12, Suppl. 2. — P. S211.
15. Pincus H. // Med. Clin. N. Am. — 1951. — Vol. 35. — P. 463—465.
16. Selvaag E., Roald B. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 1999. — Vol. 12, Suppl. 2. — P. S176.
17. Weedon D. Skin Pathology. — Edinburgh, 1997. — P. 199—200.

Получена 05.03.02

элоком под окклюзионную повязку, фотозащитный крем с фильтром фотозащиты SPF40. Лечение перенес без побочных эффектов. В результате лечения высыпания регрессировали на 80%: на месте разрешившихся элементов сохранялись пигментация и телеангиэктазии (рис. 3).

Таким образом, ЭГЛ представляет собой редкую кожную патологию. Обращает на себя внимание обусловленность появления первых высыпаний на лице длительной инсоляцией, а также воздействием профессиональных факторов (работа электросварщиком в течение 20 лет).

Диагностика ЭГЛ возможна только после гистологической верификации.

ЭГЛ отличается торпидностью к проводимой терапии. Наиболее эффективным в нашем случае явилось внутриочаговое введение дипроспана в комбинации с наружным применением кортикостероидных препаратов под окклюзионную повязку и фотозащитных кремов. В результате лечения элементы с наиболее выраженной инфильтрацией уплотнились, на месте возвышенности папул сохранялись пигментация и телеангиэктазии.

Внутриочаговое введение дипроспана является терапией выбора при данном дерматозе, хорошо переносится больными, может проводиться в амбулаторных условиях, не вызывает травматизацию тканей, не требует длительного реабилитационного периода, как при хирургических методах, и является, что немаловажно, экономически доступным для пациентов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.276.2/.4.03:616.517].036.8

## Эффективность глутоксима в комплексной терапии больных каплевидной формой псориаза

А. И. Новиков, А. В. Кононов, В. А. Охлопков, О. В. Правдина, Г. Д. Братухина, Р. В. Городилов, А. А. Чермошеницев

Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. А. И. Новиков), кафедра патологической анатомии (зав. — проф. А. В. Кононов) Омской государственной медицинской академии, Областной клинический кожно-венерологический диспансер, Омск

*Изучали целесообразность включения глутоксима, который оказывает иммуномодулирующее действие и влияет на клеточное обновление эпидермиса, в стандартную схему терапии каплевидной формы псориаза в прогрессивной стадии. Эффективность препарата оценивали на основании данных клинической картины, показателей иммунограммы и с помощью иммуногистохимических методов исследования биопсийного материала кожи с псориатической папулы. Клиническую группу составили 38 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет. Динамика изучаемых нами показателей в процессе проводимого лечения свидетельствовала о высокой эффективности применения глутоксима на фоне стандартной терапии.*

Ключевые слова: псориаз, глутоксим, иммуногистохимия, терапия.

*The feasibility of adding glutoxim, which has an immunomodulatory action and affects the cellular renovation of the epidermis, to a standard therapy scheme for psoriasis guttata at the stage of disease progression was considered in the paper. The effectiveness of the above drug was evaluated on the basis of clinical signs and immunogram indices as well as by applying the immunohistochemical methods of examination of dermal biopsy specimens taken from the psoriatic papule. 38 male patients, aged 18 to 40, were in the clinical group. The dynamics of indices studied by us in the course of the conducted therapy was indicative of a high efficiency of glutoxim as compared to the standard therapy.*

Key words: psoriasis, glutoxim, immunohistochemistry, therapy

В настоящее время нет единой, общепризнанной концепции относительно этиологии и патогенеза каплевидного псориаза, что затрудняет назначение адекватной терапии при данном заболевании. Неко-

торые авторы наибольшее значение в развитии болезни придают инфекционному фактору [1, 4, 5, 9], тем самым оправдывая назначение антибиотиков. Доказано, что золотистый стафилококк и стрепто-

кокки секретируют экзотоксины, играющие роль суперантигенов, способных связываться с белками главного комплекса гистосовместимости тканей на антигенпредставляющих клетках — кератиноцитах, Т-лимфоцитах и моноцитах. Эти суперантигены опосредованно могут приводить к выделению цитокинов, обуславливающих пролиферацию кератиноцитов, которая является одним из главных патогенетических звеньев псориаза [12].

По мнению других авторов, в патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение процессов клеточного обновления, что тоже приводит к гиперпролиферации кератиноцитов с последующим нарушением их дифференцировки на фоне снижения апоптотической активности клеток эпидермиса [8, 11, 13].

В патогенетической терапии большой интерес представляет глутоксим (производитель ЗАО "Фарма Вам", Москва). Это представитель нового класса лекарственных препаратов — тиопозтинов. Он обладает иммуномодулирующим и цитопротекторным свойствами, потенцирует лечебные эффекты антибактериальной терапии, оказывая дифференцированное воздействие на нормальные (стимуляция пролиферации и дифференцировки) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки. В ряде исследований показана клиническая эффективность применения глутоксима при бактериальных инфекциях, гепатитах, онкологических заболеваниях и целом ряде сопровождающихся иммунодефицитным состоянием распространенных заболеваний человека, к которым с некоторой долей условности можно отнести и псориаз [2].

Целью нашего исследования являлась оценка целесообразности включения глутоксима в стандартную схему терапии каплевидной формы псориаза.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 38 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет, больных каплевидной формой псориаза. Длительность заболевания варьировала от 14 дней до 10 лет, причем у 8 человек диагноз был установлен впервые. У 16 человек в анамнезе выявлен хронический тонзиллит, у 12 человек высыпания появились после ОРЗ, ангины, 10 человек ни с чем не связывали появление сыпи. Наследственная отягощенность по псориазу отмечалась у 8 человек. 18 пациентам проводили стандартную терапию, включавшую 10 мл 30% раствора натрия тиосульфата внутривенно, на курс 10 инъекций, 2 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутримышечно, на курс 10 инъекций, 1 г стрептомицина внутримышечно, на курс 7 инъекций, 0,1 г диазолина 2 раза в день, курс 10 дней, 3% серно-салициловую мазь. Остальным 20 пациентам на фоне стандартной терапии вводили 1 мл 1% раствора глутоксима внутримышечно ежедневно, на курс 10 инъекций.

Тяжесть клинических проявлений заболевания оценивали с помощью PASI-индекса до начала лечения и на 21-й день после начала терапии. Для оценки иммунного статуса определяли субпопуляции лимфоцитов периферической крови, взятых до лечения и на 18–21-й день после начала терапии,

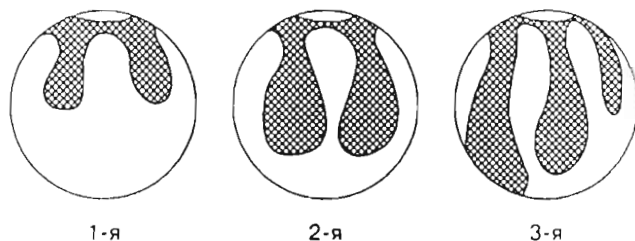


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала.

1-я — слабая степень акантоза. Расценивалась как незначительное утолщение эпидермиса, причем акантотические тельца распространялись вглубь дермы на протяжении до 2/3 поля зрения (увеличение 210, суммарная площадь зрения 0,4 мр<sup>2</sup>). 2-я — умеренная степень акантоза. Характеризуется удлинением акантотических тельца и распространением их в дерму, но до края поля зрения при вышесказанном увеличении. 3-я — выраженная степень акантоза. Проявляется увеличением числа и распространением акантотических тельца за поле зрения и крайним истончением подлежащих слоев эпидермиса.

с помощью моноклональных антител ("DACO", Дания) к дифференцированным маркерам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD25, а также Fas-лиганд, опосредующий апоптоз (CD95); и уровни циркулирующих иммунных комплексов. У всех пациентов, с их согласия, производили пункционную биопсию кожи с мест поражения. Кусочки ткани фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для выявления общей морфологической картины. При морфологическом исследовании подсчитывали объемную плотность инфильтрата на 1 мм<sup>2</sup> и оценивали степень акантоза на основании визуально-аналоговой шкалы, представленной на рис. 1. Иммуногистохимические исследования проведены у 11 пациентов. Для исследования параметров клеточного обновления определяли экспрессию белков bcl-2 ("Novacastra", Англия, RTU-bcl-2), p53 ("Novacastra", Англия, RTU-p53-D07) и Ki-67 ("Novacastra", Англия, RTU-Ki67-MM1). Для иммунного окрашивания использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод ("DACO", Дания, набор DАСО, LSAB2 System, HRP).

Эффективность препарата оценивали на основании данных клинической картины, показателей иммунограммы и с помощью иммуногистохимических методов исследования биопсийного материала кожи с псориазической папулы.

## Результаты и обсуждение

Уже на 3–5-й день лечения глутоксимом на фоне стандартной терапии у большей части наблюдавшихся нами больных свежие эфлоресценции не появлялись, отсутствовал периферический рост папул и бляшек, снижалась яркость высыпных элементов. На дальнейших этапах лечения (8–21-й день) у пациентов обеих групп наблюдался регресс папулезных высыпаний и бляшек как в их центральной зоне, так и по периферии в виде "псевдоатрофического" ободка Воронова. Кроме того, если в начале лечения PASI был в пределах 13–17 ед., то на 21-й день после начала стандартной терапии его интервал составлял 6–8 ед., а у пациентов на фоне лечения глутоксимом — 4–5 ед. По оконча-

**Показатели иммунитета у больных псориазом после лечения глутоксином и стандартной терапией**

Показатель	Период исследования		
	до лечения	после лечения глутоксином на фоне стандартной терапии	после стандартной терапии
CD4, %	39,05 ± 1,48	43,69 ± 1,52**	38,2 ± 1,42**
CD95, %	9,84 ± 1,0	6,84 ± 1,01*	9,95 ± 1,35*

Примечание. \* — изменение показателей достоверно ( $p < 0,05$ ), \*\* — изменение показателей достоверно ( $p < 0,01$ ).

нии терапии клиническое выздоровление наступило у 34 человек, клиническое улучшение — у 4.

Иммунологические показатели у больных псориазом, полученные после лечения, отличались от исходных данных незначительно. Достоверно различались показатели CD4 и CD95 (см. таблицу).

При гистологическом исследовании объемная плотность инфильтрата пациентов с прогрессированием процесса составила  $567,4 \pm 20,5$ , в то время как у пациентов после стандартного лечения без и с глутоксином —  $389,6 \pm 18,6$  и  $367,4 \pm 19,3$  соответственно. Согласно визуально-аналоговой шкале у больных до лечения выявлена 2–3-я степень акантоза, а после терапии по обеим схемам — 1–2-я. Иммуногистохимически на фоне лечения достоверно снижался уровень экспрессии Ki-67 (рис. 2) в клетках эпидермиса, ограничиваясь исключительно клетками базального слоя, в то время как до лечения ядерные метки встречались и супрабазально. Экспрессия p53 клетками эпидермиса на фоне терапии снижалась, однако не выявлено существенных различий в зависимости от применяемой схемы лечения (рис. 3). Количество bcl-2-позитивных кератиноцитов значительно снижалось на фоне лечения глутоксином (рис. 4).

Данные клинического наблюдения и показателя PASI свидетельствуют о том, что применение глутоксима в качестве терапии поддержки у больных каплевидным псориазом способствует более быстрому регрессу процесса, проявляющемуся в уменьшении площади высыпаний, снижении шелушения и рассасывании элементов.



Рис. 2. Количество клеток эпидермиса, экспрессирующих Ki-67 на 1 мм<sup>2</sup> среза.

Показатели иммунного статуса у больных псориазом в активной стадии процесса характеризовались дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов с уменьшением хелперного звена. После проведенного нами лечения у больных псориазом в стационарной стадии отмечалось увеличение хелперного звена. Показатели FAS-лиганда имели тенденцию к снижению по сравнению с таковыми при стандартной терапии, но не до значений нормы, что может служить косвенным подтверждением роли нарушенных процессов клеточного обновления в патогенезе каплевидного псориаза, так как известно, что апоптоз кератиноцитов может стимулироваться CD95-лигандом [7, 14].

При гистологическом исследовании биоптатов пациентов больных псориазом в стадии прогрессирования процесса отмечался паракератоз, значительный акантоз (2–3-й степени в соответствии с визуально-аналоговой шкалой) с резко выраженным внутриклеточным отеком мальпигиева слоя и истончением его над сосочками дермы. Последние также удлинялись, приобретали колбообразную форму. Капилляры сосочков были расширены и извиты. В верхних слоях дермы и в сосочках встречался относительно умеренный мононуклеарный воспалительный инфильтрат с наличием свободнолежащих нейтрофилов. В ряде случаев мы обнаруживали микроабсцессы Мунро в пределах зон паракератоза и проникновение лимфоцитов в эпидермис. Иммуногистохимически в стадии прогрессирования высокие уровни экспрессии Ki-67 отражают ускорение пролиферации клеток при снижении темпов апоптоза (низкий уровень ядерной метки p53 и увеличение экспрессии bcl-2 клетками

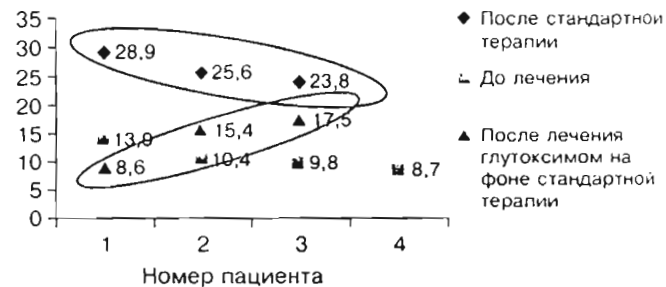


Рис. 3. Количество клеток эпидермиса, экспрессирующих p53 на 1 мм<sup>2</sup> среза.

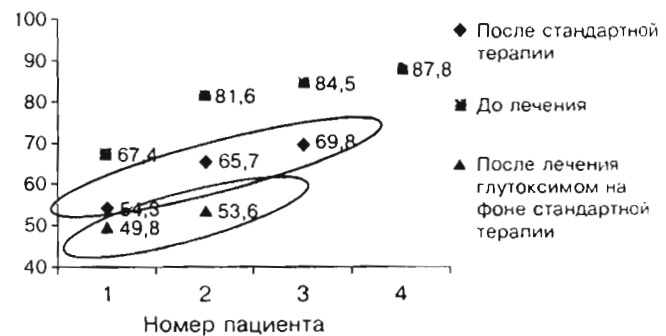


Рис. 4. Количество клеток эпидермиса, экспрессирующих bcl-2 в 1 мм<sup>2</sup> среза.

эпидермиса). На фоне лечения независимо от схемы терапии при гистологическом исследовании выявлено снижение степени выраженности акантоза, уменьшение количества клеток воспалительного инфильтрата, состоящего исключительно из мононуклеарных клеток, располагающихся преимущественно периваскулярно. Данные иммуногистохимического исследования отражали замедление пролиферации клеток эпидермиса (снижение показателей Ki-67) и усиление апоптотической активности кератиноцитов (снижение уровня bcl-2 и повышение экспрессии p53), что приводило к элиминации клеток с последующей нормализацией дифференцировки пласта эпидермиса.

Таким образом, можно предположить, что нормализация клеточного обновления эпидермиса играет, несомненно, важную роль в патогенетической терапии каплевидного псориаза. Благодаря цитопротекторному эффекту глутоксим стабилизирует мембраны клеток эпидермиса и тем самым повышает их чувствительность к апоптотическим сигналам. Кроме того, оказывая иммуномодулирующее действие, данный препарат, вероятно, блокирует цитокиновую сеть, характерную для Th1-иммунного ответа, играющего важную роль в патогенезе псориаза [10]. Выявленное в наших исследованиях незакономерное снижение экспрессии p53 у пациентов, получавших разные схемы лечения, можно объяснить перекрестной реакцией на мутантный p53, который не приводит к апоптозу кератиноцитов, а, наоборот, является онкогеном и, как описано в литературе [11], способствует развитию базально-клеточной карциномы у больных псориазом, часто подвергающихся воздействию ультрафиолетовых лучей. Таким образом, "мягкое" снижение экспрессии p53 у получавших глутоксим

на фоне стандартного лечения может предупреждать развитие неоплазий у таких пациентов.

Данные нашего исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности применения глутоксима на фоне стандартной терапии, и поэтому можно рекомендовать включение этого препарата в схему лечения данного дерматоза. Представляется перспективным дальнейшее исследование его влияния на механизмы обновления клеток не только эпидермиса, но и воспалительного инфильтрата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинская О. С., Романова С. Ю., Кожемякин Л. А. // Лечение врач. — 2001. — № 1. — С. 9—13.
2. Кожемякин Л. А., Белохвостов А. С. // Вопр. онкол. — 1999. — № 5. — С. 39—43.
3. Новиков А. И., Кононов А. В., Охлопков В. А. и др. // Тезисы науч. работ VII Всероссийского съезда дерматовенерологов. Ч. 1: Дерматология. — М., 2001. — С. 30.
4. Шаранова С. Я., Короткий Н. Г., Молоденков М. Н. Псориаз. — М., 1993.
5. Шилов В. Н. Псориаз. — М., 2001.
6. Bos J., Menno A. // Immunol. Today. — 1999. — Vol. 20. N 1 — P. 40—46.
7. Jost M., Gasparro F. P., Jensen P. J., Rodeck U. // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 116. — P. 860—866.
8. Laporte M., Galand P., Fokan D. et al. // Dermatologica. — 2000. — Vol. 200. N 4. — P. 314—316.
9. Leung D. Y., Travers J. B., Giorno R. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. N 5. — P. 2106—2112.
10. Reich K., Garbe C., Blaschke V. et al. // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 116. — P. 319—329.
11. Seidl H., Kreimer-Erlacher H., Bäck B. et al. // Ibid. — Vol. 117. — P. 365—370.
12. Teraki Y., Shihara T. // Eur. J. Dermatol. — 1999. — Vol. 9. N 5. — P. 413—426.
13. Torres B. A., Kominsky S., Perrin G. Q. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.). — 2001. — Vol. 226. — P. 164—176.
14. Wehrli P., Viard J., Bullani R. et al. // J. Invest. Dermatol. — 2000. — Vol. 115. — P. 141—148.

Поступила 23.05.02