

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДИКИ РЕ-ПУВА-ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ ЛАДОНЕЙ И ПОДОШВ

¹Сустретов В.А., ² Сидоренко О.А., ²Старостенко В.В.

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037 Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: vsustretov@inbox.ru

² ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022 Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: star-vycheslav@rambler.ru.

В статье описан опыт применения методики локальной ре-ПУВА-терапии у пациентов с хронической экземой ладоней и подошв с использованием фотосенсибилизатора аммифурина или оксоралена внутрь. В качестве ретиноидов больные ежедневно получали изотретиноин в малых дозах. Оценку эффективности изучаемой терапии проводили с использованием индекса, определяющего распространенность и тяжесть экземы(DASI), дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). У всех больных проводилось гистологическое исследование кожи. Группа контроля представлена пациентами, получавшими локальную ПУВА-терапию без системных ретиноидов. Сравнительный анализ проводимой методики показал сокращение сроков лечения в опытной группе на 20% по отношению к группе контроля. Важно, что отдалённые результаты наблюдения установили увеличение длительности ремиссии на 40% в группе пациентов, получавших ре-ПУВА-терапию.

Ключевые слова: хроническая экзема, ПУВА, ре-ПУВА-терапия, изотретиноин.

THE RE-PUVA-THERAPY METHODS EFFECTIVENESS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC ECZEMA OF PALMS AND FOOT SOLES

¹Sustretov V.A., ²Sidorenko O.A., ²Starostenko V.V.

¹ FSBI «Rostov Research Oncology Institute» MH RF, 344037 Russian Federation, Rostov Region, Rostov-on-Don, 14-line street, 63, email: vsustretov@inbox.ru

² GBOU WPO «Rostov State Medical University» MH RF, 344022 Russian Federation, Rostov Region, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29, email: star-vycheslav@rambler.ru

The experience of applying local re-Puva-therapy methods among patients with chronic eczema of palms and foot soles using photosensitizer of Ammifurin or Oxoralen inside is described in the article. Patients took Isotretinoinum in small doses as retinoids daily. The effectiveness of the studied therapy was assessed with the use of index, determined the prevalence and severity of eczema(DASI), dermatological index of symptom's scale, dermatological index of living status. Histodiagnosis was made for all patients. The group of control is represented by patients, received local Puva-therapy without systemic retinoids. Comparative analysis of the carried method showed the reduce of treatment time in experimental group compared to control group, which made 20 % of the total. It is important that afterhistory stated the increase of 40% in remission lasting in the patient group, received local Puva-therapy.

Key words: chronic eczema, PUVA, re-PUVA-therapy, isotretinoinum.

История понятия «экзема», происходящее от греческого слова «εσζεο», что означает «вскипать», сопровождает человечество, наверное, с момента появления самого человека.

Термин «экзема» упоминается в трудах Аэция, жившего середине VI века нашей эры, однако Рихтер утверждает, что экзема была известна ещё Дискуридесу из Аназарбы в I столетии нашей эры, а И.Блох (I. Bloch) пишет, что данный термин был известен ещё александрийскому врачу Бакшейосу, умершему за 200 лет до нашей эры. Однако под этим понятием объединялись и другие кожные заболевания, к примеру, такие как фурункул или карбункул (Lorry 1877), по современным представлениям никак не относящиеся к экземе.

Большая заслуга в выделении экземы как самостоятельного заболевания принадлежит английскому дерматологу R. Willan (1798, 1808) и его ученику Т. Bateman (1824), которые впервые описали клинику этого заболевания. Значительный вклад в уточнение понятия экземы и её клинику внесли А. Devergie (1854), Р. Bazin (1861), М.Г. Мгебров (1941), П.С. Григорьев(1946).

Экзема – одно из наиболее распространенных заболеваний, имеющее хроническое рецидивирующее течение и полиморфность клинической симптоматики. Этот дерматоз составляет 30-40% всех кожных заболеваний. По данным разных авторов, заболеваемость колеблется от 6,0 до 15,0 на 1000 населения, а пик заболеваемости отмечают в возрасте 40 лет [7, 9]. Экзему регистрируют во всех странах и у представителей всех рас с одинаковой частотой у мужчин и женщин. По разным данным указанная патология занимает одно из первых мест по причинам обращаемости пациентов в поликлинику дерматологического профиля [10]. Среди случаев патологии кожи, по поводу которых больных направляют в дерматологический стационар до 30-40% приходится на экзему. Учитывая хроническое, часто рецидивирующее течение, выраженный зуд, локализацию на открытых участках тела, данное заболевание значительно снижает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации пациентов. Крайне важное значение имеет и то, что экзема чаще развивается у лиц трудоспособного возраста, что соответственно приводит к снижению эффективности труда, а также к длительной потере трудоспособности, а профессиональная экзема нередко становится причиной инвалидности [3, 6].

В настоящее время в мировой и отечественной дерматологии не существует единой универсальной классификации экземы [5, 7]. При всей частоте использования и смысловой однозначности термин «экзема» ассоциируется в первую очередь с мокнутием при самых разнообразных воспалительных процессах в коже и как диагноз обозначает весьма гетерогенную группу заболеваний, по-разному классифицируемую в различных дерматологических школах (истинная, профессиональная, себорейная, детская, микробная, микотическая, контактная, солнечная и пр.). В нашей стране наиболее часто используют классификацию академика Скрипкина Ю.К [7], в которой рассматривается экзема истинная (пруригинозная и дисгидротическая, микробная) и относящаяся к ней нуммулярная, варикозная, паратравматическая, детская, себорейная, экзема сосков, сикозиформная, микотическая, тилотическая и профессиональная экзема. По срокам течения выделяют экзему острую (до 3 месяцев), подострую (от 3 до 6 месяцев) и хроническую (более 6 месяцев).

Поражение кожи при истинной экземе обычно начинается и заканчивается областью кистей и/или стоп, поэтому, говоря о термине «хроническая экзема», дерматологи чаще

всего подразумевают длительное, торпидное поражение кистей. Постепенный переход острого течения в хроническое клинически определяют по нарастанию инфильтрации, лихенизации, застойной эритеме и шелушению. Далее процесс при хронической экземе тянется месяцами и даже годами, и нередко это течение нарушается острыми вспышками процесса, поэтому как острая, так и хроническая экзема дают периодические обострения и затихания процесса.

Гистологическая картина в коже при экземе зависит от стадии процесса, разновидностей по локализации и этиологическому признаку [4]. Гистопатологические изменения наблюдаются в основном в виде спонгиоза, паракератоза, акантоза, расширения кровеносных и лимфатических сосудов верхних слоёв дермы. Характерными для хронической экземы является относительно мощная клеточная инфильтрация кожи, удлинённые сосочки дермы, значительно выраженный акантоз, паракератоз и в отдельных случаях – гиперкератоз.

Наиболее распространёнными среди существующих принятых концепций этиологии и патогенеза экземы являются: нейроиммунная, вегетодистоническая, инфекционно-аллергическая, метаболических механизмов, генетической отягощённости, иммунного дисбаланса. Проведенные клинико-генетические и иммунологические исследования позволяют отнести дерматоз к заболеваниям наследственно-конституциональной природы, причем доля генетических и средовых факторов при различных формах экземы различна. Многие исследователи, особенно в последнее время, склоняются к роли иммунных нарушений в патогенезе экземы, но значимость и механизмы этих иммунных нарушений, приводящие к хроническому течению до сих пор не ясны [8].

Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные исследования, вопрос этиологии и патогенеза остаётся открытым. Этим объясняется продолжающийся поиск и совершенствование всех существующих способов лечения и профилактики рецидивов.

Лечение экземы проводят с учётом полиэтиологических факторов, особенностей клинической картины, распространённости процесса, стадии заболевания, а также сопутствующей патологии. Терапия данного заболевания, как правило, комплексная с включением глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, гипосенсибилизирующих, психотропных и иммуномодулирующих средств. Важным является наружное лечение в зависимости от стадии процесса. Наряду с медикаментозными методами используются физические факторы, такие как различные варианты узкополосного и широкополосного ультрафиолетового излучения, общая и локальная ПУВА-терапия. Методы фототерапии при экземе привлекают внимание исследователей, являются предметом диссертационных работ, имеющих практическое применение.

Больные с хронической экземой с явлениями гиперкератоза, кератодермии представляют особую группу пациентов, порой упорно не поддающихся никаким видам лечения. При такой выраженной торпидности к проводимой терапии некоторые авторы рекомендуют назначение ретиноидов (ацитретина) в дозе 10-30 мг в сутки.

Ретиноиды – это группа препаратов, представляющих синтетические аналоги витамина А, имеющих свою эффективность в терапии многих кожных заболеваний, в том числе состояний, связанных с гиперкератозом ладоней и подошв. ПУВА (аббревиатура п-псорален, УВА – ультрафиолет спектра А), т.е. сочетанное применение длинноволнового ультрафиолетового облучения (УФА) с фотосенсибилизаторами. Действие ПУВА-терапии на кожу многогранно (влияние на репрессию генов, апоптоз клеток, вовлечённых в патогенез заболевания, экспрессию молекул клеточной поверхности, усиление проницаемости клеточных мембран, увеличение продукции свободных радикалов и синглетного кислорода, а также различного рода иммуномодулирующие эффекты) и до конца не изучено [2].

Комбинация ретиноидов с ПУВА-терапией получило своё название ре-ПУВА-терапия и при некоторых заболеваниях, связанных с нарушением дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, например, псориазе, признано одним из наиболее эффективных методов лечения.

Однако ни один из существующих методов терапии больных с хронической экземой не является специфическим и не способствует формированию стойкой и длительной ремиссии. Более того, нет единого, унифицированного подхода к терапии у разных групп пациентов. Таким образом, разработка эффективных способов лечения больных с хронической истинной экземой, дающих длительную ремиссию или позволяющих контролировать заболевание является актуальной задачей.

Цель исследования:

Изучение эффективности лечения хронической истинной экземы ладоней и подошв методом ре-ПУВА-терапии.

Материалы и методы исследования:

Исследование выполнено с участием 43 пациентов, которые соответствовали следующим критериям отбора: наличие идиопатической экземы ладоней и подошв в хронической стадии, гистологическая верификация диагноза, возраст больных от 18 до 65 лет, давность заболевания не менее 2 лет, появление рецидивов не менее 2-3 раз в год, отсутствие другой соматической патологии, требующей на момент проведения исследования медикаментозной или какой-либо другой коррекции. Все больные были разделены на 2-е

группы, стандартизированные по полу, возрасту, течению, давности заболевания, наличие сопутствующей патологии. Пациенты первой группы (22 человека) получали локальную ПУВА-терапию, а пациенты второй группы (21 человек) ре-ПУВА-терапию (локальную ПУВА-терапию с ежедневным приёмом внутрь изотретиноина в дозе 0,5 мг/кг). Также в обеих группах местно использовались глюкокортикостероиды (мометазон фуруат) 3-4 недели с постепенным переходом на индифферентные наружные средства. Общая продолжительность терапии составляла в целом 12- 15 недель.

Пациентам проводилась локальная ПУВА – терапия 3-и раза в неделю до 30 процедур с дальнейшим уменьшением количества сеансов до 1-2 в неделю. Для проведения данной методики использовались аппараты фирмы Waldmann UV 181 AL, UV 200 AL с набором ламп для УФА – спектра (длина волны 320- 410 нм с максимальным пиком эмиссии на 351нм). В качестве фотосенсибилизаторов использовался аммифурин в таблетках (сумма фурукумаринов выделенных из плодов амми большой – *Ammi majus* семейства сельдерейные – *Ariaceae*) в дозе 0,8 мг/кг, но не более 80мг (4 таблетки) на приём или оксорален (метоксален) в капсулах в дозе 0,6мг/кг, но не более 70 мг (7 капсул) на приём. Указанные препараты принимались внутрь с приёмом пищи за 1,5-2 часа до УФА-облучения. Начальная доза излучения и дальнейшее её наращивание определялась фототипом пациента. При I, II фототипе кожи начальная доза излучения составляет – 0,5 Дж/см². Дальнейшее наращивание дозы происходит на 0,5 Дж/см² на каждую последующую процедуру до получения положительной клинической динамики. Максимальная разовая доза составляет до 7-9 Дж/см², количество процедур до 30-35 на курс лечения. При III, IV, V фототипе кожи начальная доза излучения составляет – 1,0 Дж/см². Дальнейшее наращивание дозы происходит на 1 Дж/см² на каждую последующую процедуру также до получения положительной клинической динамики. Затем дозу излучения сохраняют на прежнем уровне. Максимальная разовая доза составляет до 15-20 Дж/см², количество процедур до 30-35 на курс лечения. Пациенты с VI фототипом участия в исследовании не принимали.

Оценку эффективности данного комбинированного метода лечения проводили с использованием индекса, определяющего распространенность и тяжесть экземы (EASI – Eczema Area and Severity Index), который включает в себя объективную оценку 4-х признаков (количество везикул, эритема, шелушение, зуд). Каждый признак при этом оценивается от 0 до 3 баллов (выраженность признака: 0 – отсутствует, 1- слабо, 2 – умеренно, 3 – сильно выражен). Площадь поражения оценивалась по 6-и бальной системе между: от 0 – отсутствие поражения, 1 (площадь от 1-20%), до 5 - 100% поражение кожного покрова. Общий индекс EASI вычисляется как сумма баллов за степень тяжести каждого из 4 параметров (V –

везикул, E – эритемы, S – шелушения, I – зуд), умноженная на бальную оценку пораженной поверхности (A): $EASI=(Pv+Pe+Ps+Pi) \times Pa$.

Максимально возможная сумма баллов 60 [1]. Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) определяется суммой баллов, определяющих выраженность следующих симптомов: эритема, отёк, эксфолиация, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд. Степень выраженности симптомов в баллах: от 0 – отсутствие до 3 – сильно выражены. Также определялся дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), который является субъективным индексом оценки степени негативного влияния хронической экземы на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом качество его жизни (быт, отношения в социальной сфере, работа, семья). Данный опросник заполняется больными самостоятельно и имеет максимальное суммарное значение – 30 баллов. Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение:

Сравнивая динамику дерматологических индексов через 6 недель от начала терапии были установлены существенные различия в полученных результатах (таблица 1). Так на фоне ре-ПУВА-терапии индекс EASI снизился на 57% ($p < 0,001$), ДИШС на 60% ($p < 0,001$), ДИКЖ на 53% ($p < 0,001$), тогда как на фоне ПУВА терапии без системных ретиноидов их значения уменьшились соответственно EASI на 40% ($p < 0,001$), ДИШС на 43% ($p < 0,001$), ДИКЖ на 32% ($p < 0,001$). Сравнение данных показателей между группами показало достоверное снижение дерматологических индексов у пациентов, получавших ре-ПУВА-терапию; этим объясняется более быстрое регрессирование симптоматики в этой группе, скорейшее наступление ремиссии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменения индексов EASI, ДИШС, ДИКЖ через 6 недель на фоне лечения ПУВА и ре-ПУВА-терапии ($M \pm m$)

Индексы	EASI		ДИШС		ДИКЖ	
	До лечения	после 6 нед. леч.	До лечения	после 6 нед. леч.	До лечения	после 6 нед. леч.
Пациенты получающие ПУВА-терапию	19,93±1,7	11,58±1,07	18,01±0,84	10,15±0,75	15,45±1,5	10,51±1,01
Ре-ПУВА-терапию	17,52±2,4	7,43±1,58	19,65±0,58	7,83±0,54	15,83±1,82	7,35±0,75

Дальнейшее наблюдение за пациентами после окончания курса лечения в течение 12 месяцев выявило увеличение длительности ремиссии в группе больных, получивших ре-ПУВА-терапию (рисунок 1). Средние сроки появления рецидивов после ПУВА-терапии

отмечались через 3-4 месяца, тогда как в группе пациентов, находящихся на ре-ПУВА-терапии первые обострения симптомов наблюдались через 5-6 месяцев.

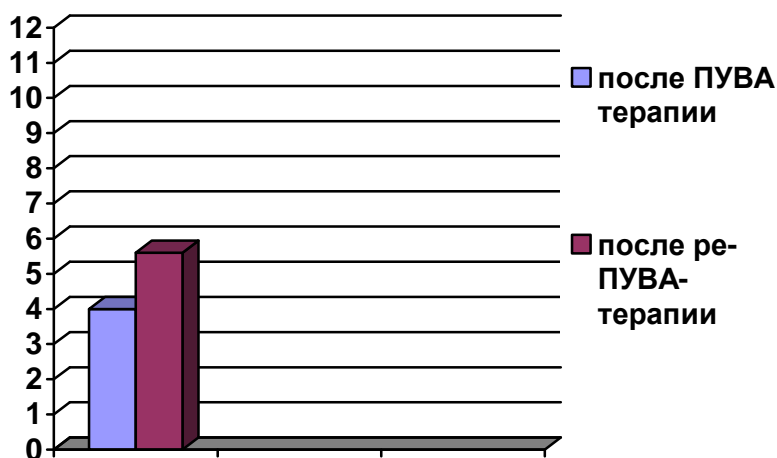


Рисунок 1. График сроков наступления рецидива после ПУВА и ре-ПУВА-терапии

Трудно описать различными индексами и шкалами страдания пациентов, и невозможно выразить их радость при отсутствии симптомов проявления болезни (рисунок 2, 3)



Рисунок 2. До проведения ре-Пува-терапии



Рисунок 3. После проведения ре-ПУВА-терапии (отдалённые наблюдения)

Выводы:

1. Данный метод подходит для лечения больных с различными формами, длительностью и тяжестью течения хронической истинной экземы.
2. Описанный способ достоверно превышает по клинической эффективности метод ПУВА-терапии.
3. Важно отметить увеличение сроков ремиссии заболевания после проведенного курса лечения по указанному способу в сравнении с ПУВА-терапией.
4. Данный метод удобен для применения в амбулаторной практике и не требует госпитализации больных.

Список литературы

- 1) Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Медицинская книга, 2004. – С. 131-133.
- 2) Владимиров В.В. Новые возможности применения различных видов фотохимиотерапии хронических дерматозов в сочетании с системными и местными препаратами// Мед. советы. – 2008. - №7. – С. 11-17.
- 3) Довжанский С. И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами / С. И. Довжанский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. - № 3. – С. 12-13.
- 4) Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней / М.А. Пальцев, Н.Н. Потекаев, И.А. Казанцева, С.С. Кряжева. – М.: «Медицина», 2006. – 112 с.
- 5) Левковец И.Л. Значение оценки вегетативного статуса для дифференцированной терапии больных атопическим дерматитом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 20 с.
- 6) Монахов К.Н. Уход за кожей у больных атопическим дерматитом / К.Н. Монахов // Натуральная фармакология и косметология: Журнал для практиков. – 2006. - №1. – С. 23-25.
- 7) Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология: руководство в 2-х томах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – С. 106, 108-109.
- 8) Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review / E. Verhoeven, De Klerk., F. Kraaimaat et al. // Act Dermatol. Venereo1. – 2008. – Vo1.88, №3. – P. 211-218.
- 9) Pitche. P. Factor associated with palmoplantar or plantar pompholix: a case-control study / P. Pitche, M. Boukari // Ann Dermatol Venereol. — 2006. – № 133 (2). – P.139-143.
- 10) Simpson C.R. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for eczema in England. J R Soc Med. – 2009. - № 102 (3). – P. 108-117.

Рецензенты:

Позднякова В.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор, зав. отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.