

Морфофункциональные изменения кожи при местной терапии такролимусом ограниченных форм псориаза

О.Ю. Олисова¹, С.Б. Ткаченко², Г.М. Кескин²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета; ²лаборатория по изучению репаративных процессов в коже (зав. — проф. С.Б. Ткаченко) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Изучены характер и степень влияния местного применения мази такролимуса на динамику морфофункциональных изменений в коже у больных с ограниченными формами псориаза с помощью неинвазивных методов диагностики (лазерная конфокальная микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия). Результаты исследования подтверждают сопоставимую эффективность местной терапии такролимусом и топическими глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: псориаз, такролимус, лазерная конфокальная микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия

CUTANEOUS MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN TACROLIMUS TREATED LOCALIZED PSORIASIS

O. Yu. Olishova, S. B. Tkachenko, G. M. Keskin

I. M. Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The effect of topical tacrolimus ointment on the morphological and cutaneous changes in patients with localized psoriasis was studied by noninvasive diagnostic methods (laser confocal microscopy, laser Doppler flowmetry). The results confirmed the efficiency of topical tacrolimus ointment, comparable to that of corticosteroids.

Key words: psoriasis, tacrolimus, laser confocal microscopy, laser Doppler flowmetry

Несмотря на существенные достижения в изучении природы псориаза, наличие большого арсенала средств и методов лечения, этот дерматоз занимает одно из первых мест среди заболеваний кожи. Являясь "болезнью-космополитом", он не уступает позиций во всех странах мира, встречается у людей всех национальностей и рас независимо от пола, возраста, а также климатических и социально-экономических условий.

До сих пор не сложилось однозначного представления об этиологии и патогенезе этого дерматоза. В последние годы большое внимание уделяется иммунологической и генетической концепциям развития псориаза. Выявлены нарушения иммунной регуляции кожи, обусловленные взаимодействием многих генов как друг с другом, так и с окружающей средой, которые способствуют активации кератиноцитов, лимфоцитов, макрофагов и резидентных клеток дермы. Это приводит к выработке ими медиаторов иммунного ответа и воспаления, усиливающих пролиферацию неполноценных кератиноцитов и стимулирующих развитие характерных для псориаза воспалительных изменений в коже [1—4].

Цель терапии псориаза — достижение клинической ремиссии процесса с уменьшением активности воспаления, нормализацией процессов кератинизации и исчезновением инфильтрации кожи. При проведении комплексной терапии псориаза с

распространенными высыпаниями назначают фототерапию, цитостатические, иммуносупрессивные средства, системные ретиноиды, а также наружное медикаментозное лечение. У 65—75% больных высыпания при псориазе имеют ограниченный характер, и в таких случаях возможно проведение амбулаторного лечения с использованием топических средств [5—7].

К числу современных препаратов для местного лечения относятся такие иммуносупрессивные средства, как такролимус и пимекролимус из группы макролактамов, которые, по мнению ряда иностранных ученых, могут открыть новую эру в лечении псориаза [8—10].

В соответствии с представлением об иммунопатогенетической сущности псориаза применение этих препаратов оправданно. Макролактамы, являясь ингибитором Т-лимфоцитов (ингибирует интерлейкин-2 и интерферон- γ), показал высокую эффективность при воспалительных болезнях кожи, включая псориаз [11, 12].

Изначально такролимус применяли системно для лечения пациентов, перенесших трансплантацию органов, с целью предотвращения отторжения трансплантата. Однако вскоре отметили, что такролимус вызывал улучшение течения фоновых дерматозов у пациентов, которые получали его в связи с

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна — доктор мед. наук, профессор; Ткаченко Сергей Борисович — член-корреспондент РАМН, доктор мед. наук, профессор; Кескин Гузаль Маратовна — аспирант (aiza6284@inbox.ru).

трансплантацией. Таким образом, открытие такролимуса привело к лучшему пониманию патогенеза ряда кожных заболеваний, в частности атопического дерматита [13].

В дальнейшем появились сообщения о местном применении такролимуса, помимо атопического дерматита, при других заболеваниях, и на сегодняшний день сфера применения данного препарата в дерматологии продолжает расширяться.

Иммуномодулирующий эффект такролимуса связан с тем, что данный препарат воздействует на пути сигнальной трансдукции и ингибирует транскрипцию генов. Точнее говоря, такролимус является пролекарством, которое, проникая в Т-клетки и связываясь с иммуофилинами, формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальцинейрина, что предотвращает дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-клеток (Nuclear factor of activated T-cells — NF-AT) и, таким образом, возможность проникновения NF-AT в ядро, вызывая ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является пониженный Т-клеточный ответ на антигены [14].

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующего действия при различных заболеваниях кожи за счет связывания с поверхностными клеточными глюкокортикоидными рецепторами и ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы адгезии — 1 и E-селектина при повреждениях сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора IL-8 и FcεRI на клетках Лангерганса [15].

Несмотря на относительно большую молекулярную массу (822 Д), показатель абсорбции такролимуса при его нанесении на неповрежденную кожу составляет 3,1; 4,9 и 6,8 нг/ч на 1 см² для мази с концентрацией активного вещества 0,03; 0,1 и 0,3% соответственно [9, 16].

Вызывает интерес тот факт, что абсорбция такролимуса не зависит от окклюзии и значительно выше при его нанесении на поврежденную кожу — 40 нг/ч на 1 см². Таким образом, в ходе местной терапии кожа пациента будет абсорбировать все меньшие количества такролимуса по мере его выздоровления. Подобная способность к саморегуляции является большим преимуществом такролимуса, так как уменьшает риск развития нежелательных лекарственных реакций в течение курса лечения [12, 17].

По данным зарубежной литературы, при наружном применении такролимуса у взрослых и детей каких-либо токсических эффектов не отмечено [18, 19].

Цель исследования — изучение характера и степени влияния местного применения мази такролимуса на динамику морфофункциональных изменений в коже у больных с ограниченными формами псориаза с помощью неинвазивных методов диагностики.

Материалы и методы

Исследование включало следующие этапы:

1-й этап — рандомизация больных в зависимости от возраста, распространенности кожного процесса (площадь поражения не превышала 15%), клинической формы (у всех пациентов диагностирована вульгарная форма псориаза), стадии заболевания (у всех пациентов на момент обследования диагностирована стационарная стадия заболевания).

2-й этап — клиничко-лабораторное обследование больных каждые 2 нед на фоне лечения, в том числе с применением неинвазивных методов диагностики (лазерная конфокальная микроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия).

3-й этап — установление длительности ремиссии у пациентов основной группы.

Под нашим наблюдением находились 30 больных обоего пола в возрасте от 21 года до 60 лет с верифицированным диагнозом вульгарный псориаз в стационарной или регрессирующей стадии, ограниченной формы, с площадью поражения кожных покровов до 40%. Длительность заболевания варьировала от 6 мес до 15 лет. В основном высыпания были представлены единичными бляшками с преимущественной локализацией в области верхних конечностей и носили симметричный характер. В зависимости от метода лечения больные были разделены на 2 группы: основную ($n = 15$) и контрольную ($n = 15$).

В качестве фоновой терапии в обеих группах использовали минимальное медикаментозное воздействие (витамины, гепатопротекторы, антигистаминные, седативные препараты). Наружно в основной группе применяли 0,1% мазь такролимуса, в контрольной группе — комбинированный препарат салициловой кислоты и глюкокортикостероида. Длительность терапии составляла в среднем 4—5 нед. По окончании терапии пациентам основной группы с целью удлинения периода ремиссии рекомендовали применение 0,1% мази такролимуса 1—2 раза в неделю в течение 1 мес.

Эффективность терапии оценивали с помощью клинических критериев (индекс PASI) до лечения и по окончании терапии. Дополнительно с целью подтверждения безопасности и эффективности местного применения такролимуса при ограниченных формах псориаза применяли лазерную конфокальную микроскопию и лазерную доплеровскую флоуметрию кожи больных.

Результаты и обсуждение

У всех больных основной группы, получавших в качестве местной терапии 0,1% мазь такролимуса, эффект был положительным: у 8 (53,3%) пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 4 (26,7%) — значительное улучшение, у 2 (13,3%) — улучшение, у 1 (6,7%) — незначительное улучшение.

У всех больных основной группы переносимость терапии была хорошей, побочных эффектов не отмечено.

Положительный эффект в контрольной группе (препарат салициловой кислоты и глюкокортикостероида) также наблюдался у всех пациентов: у 9 (60%) достигнуто клиническое выздоровление, у 3 (20%) — значительное улучшение, у 2 (13,3%) — улучшение, у 1 (6,7%) — незначительное улучшение.

Индекс PASI в обеих группах к концу 1-й недели в среднем снизился на 50%. В дальнейшем снижение PASI было менее интенсивным, но стабильным. К концу лечения отмечено снижение индекса в среднем на 84%.

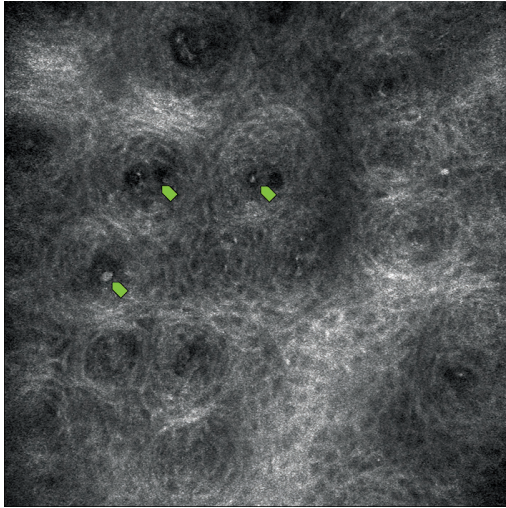


Рис. 1. Конфокальная микроскопия.

На уровне базального слоя клетки неплотно прилегают друг к другу, над вершущками сосочков ткань рыхлая, петли капилляров заметно расширены (показано стрелками). Длина волны лазера 830 нм; оптическое разрешение в центре поля in vivo по горизонтали до 2 мкм, по вертикали до 5 мкм; после сканера 500×500 мкм; глубина сканирования 300 мкм; диапазон сканирования в X—Y плоскостях 2×2 мм; частота сканирования 9 кадров в 1 с.

Данные лазерной конфокальной микроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии очагов псориаза, полученные до и после лечения, также подтверждают сопоставимую эффективность местной

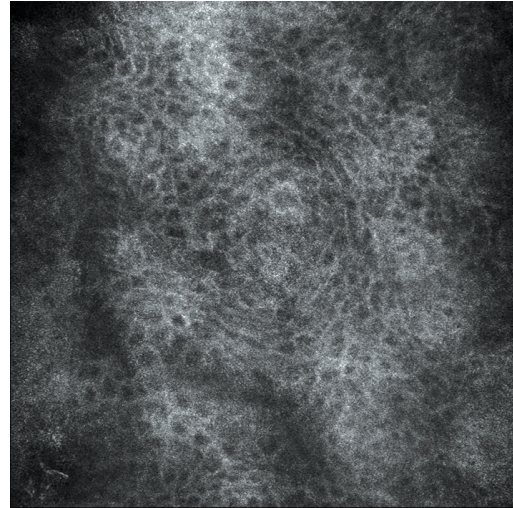


Рис. 2. Конфокальная микроскопия. Восстановление зернистого слоя в структуре эпидермиса после 4 нед лечения.

терапии как в основной группе, так и в группе контроля.

В работе использовали конфокальный лазерный микроскоп Vivascope 1500 ("Lucid Inc.", США).

По данным конфокальной лазерной сканирующей микроскопии у большинства пациентов с диагнозом псориаза в эпидермисе до начала лечения наблюдалась следующая картина: значительно утолщенный роговой слой эпидермиса, значительный паракаротоз, микроабсцессы Мунро, отсутствие зернистого слоя, изменение структуры шиповатого слоя (утолщение цитоплазмы кератиноцитов), нарушение строения базального слоя (клетки неплотно прилегают друг к другу), единичные сосочки дермы в поле зрения, вытянутые петли заметно расширенных капилляров в дерме.

В псориагических бляшках на 2-й неделе лечения у пациентов обеих групп отмечены утолщенный роговой слой эпидермиса, нормальная структура шиповатого слоя, полное восстановление строения зернистого и базального слоев эпидермиса, сохранился незначительный паракаротоз. Петли капилляров были ориентированы параллельно и перпендикулярно поверхности кожи. После 4 нед лечения по результатам патогистологического исследования кожи с помощью Vivascope 1500 у большинства пациентов отмечено восстановление нормальной структуры кожи, в том числе рогового слоя эпидермиса, отсутствовал паракаротоз, однако сохранялось утолщение эпидермиса в целом и отсутствие расширенных и удлиненных капилляров (рис. 1, 2).

Исследования микродинамики в области бляшек проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием гелий-неонового флоуметра ЛАКК-01 ("Лазма", Москва) с программой для автоматизированной обработки полученных данных.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии (использованы 2 математических аппарата преобразования — Фурье и Вейвлет) в области бляшек до лечения у всех больных выявлен атонически-застойный тип микроциркуляции с изменениями на

Динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии в области бляшек у больных псориазом ($M \pm m$)

| Показатель | Группа больных | До лечения | После лечения |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Преобразование Вейвлет: | | | |
| $A_{\max M}/3\sigma \times 100\%$ | Основная | $11,67 \pm 1,2$ | $27,64 \pm 1,1$ |
| | Контрольная | | $27,42 \pm 1,2$ |
| $A_{\max H}/3\sigma \times 100\%$ | Основная | $17,41 \pm 1,3$ | $24,42 \pm 1,1$ |
| | Контрольная | | $24,65 \pm 1,3$ |
| $A_{\max D}/3\sigma \times 100\%$ | Основная | $4,46 \pm 0,4$ | $18,65 \pm 1,2$ |
| | Контрольная | | $17,89 \pm 1,1$ |
| $A_{\max C}/3\sigma \times 100\%$ | Основная | $16,87 \pm 1,5$ | $9,43 \pm 0,9$ |
| | Контрольная | | $9,45 \pm 0,9$ |
| $A_{\max C}/M\sigma \times 100\%$ | Основная | $8,57 \pm 1,4$ | $5,47 \pm 0,75$ |
| | Контрольная | | $6,72 \pm 1,1$ |
| Преобразование Фурье: | | | |
| $ALF/\sigma \times 100\%$ | Основная | $45,1 \pm 2,0$ | $49,32 \pm 2,3$ |
| | Контрольная | | $51,44 \pm 2,2$ |
| $ANF/\sigma \times 100\%$ | Основная | $22,47 \pm 2,0$ | $18,95 \pm 3,4$ |
| | Контрольная | | $19,23 \pm 2,6$ |
| $ACF/\sigma \times 100\%$ | Основная | $22,40 \pm 3,2$ | $16,94 \pm 2,8$ |
| | Контрольная | | $16,32 \pm 2,5$ |
| $ACF/M \times 100\%$ | Основная | $3,89 \pm 0,3$ | $2,44 \pm 0,8$ |
| | Контрольная | | $1,97 \pm 0,7$ |

уровне всех звеньев микроциркуляции (артериол, венул и капилляров). Нарушения выражались в снижении миогенного и нейрогенного тонуса артериол, стазе на уровне капилляров и застойных явлениях в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Показатель внутрисосудистого сопротивления превышал норму, что еще раз доказывает наличие застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляторного русла и стаза в капиллярах в области бляшек.

После завершения терапии у больных и основной, и контрольной группы наблюдалась нормализация показателей лазерной доплеровской флоуметрии, повысился изначально сниженный миогенный и нейрогенный тонус артериол, улучшился кровоток в капиллярах, уменьшилась выраженность застойных явлений в веноулярном звене (см. таблицу).

Длительность ремиссии у пациентов основной группы оценивали в течение 6 мес по окончании терапии. Анализ отдаленных результатов применения 0,1% мази такролимуса показал, что при рецидиве заболевания патологический процесс у пациентов носил более легкий характер, количество высыпаний уменьшилось или ограничивалось "дежурными" бляшками, незначительными гиперемией и инфильтрацией. Сроки клинической ремиссии увеличились в среднем на 1,8 мес.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что местное применение 0,1% мази такролимуса способствует восстановлению нормальной морфологической структуры кожи больных с ограниченными формами псориаза. Результаты нашего исследования подтверждают сопоставимую эффективность местной терапии такролимусом и топическими глюкокортикостероидами.

Однако кортикостероиды могут вызывать ряд нежелательных лекарственных реакций, особенно при длительном их применении, в частности атрофию кожи, стрии и телеангиэктазии, которые могут иметь необратимый характер, что нехарактерно для терапии такролимусом.

Таким образом, с учетом высокой эффективности и высокого профиля безопасности такролимуса можно констатировать, что данный препарат является достойной альтернативой топическим глюкокортикостероидам в лечении ограниченных форм псориаза и его широкое внедрение в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности лечения и качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Prinz J.* Identification of the T cells causing psoriasis. *Dermatology at the Millennium: abstract book of the 14th Regional Conference of Dermatology, Kuala Lumpur, 26—30 July 2000.* 484—91.

2. *Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S.* Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Topical Rev. Br. J. Dermatol.* 2004; 151(1): 3—15.
3. *Menter M.A.,* guest ed. Psoriasis for the clinician: a new therapeutics era ("the biologics") beckons. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49 (Suppl. 2): S39—142.
4. *Sabat R., Philipp S., Höflich C., Kreutzer S., Wallace E., Asadullah K., et al.* Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2007; 16(10): 779—98.
5. *Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А.* Псориатическая болезнь. Екатеринбург; 2002.
6. *Finlay A.Y.* Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152(5): 861—7.
7. *Luba K.M., Stulberg D.L.* Chronic plaque psoriasis. *Am. Fam. Physician.* 2006; 73(4): 636—44.
8. *Бакулев А.Л.* Такролимус: 10 лет успешного применения в клинической практике. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 6: 23—37.
9. *Ruzicka T., Assmann T., Homey B.* Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch. Dermatol.* 1999; 135(5): 574—80.
10. *Lazarous M.C., Kerdel F.A.* Topical tacrolimus Protopic. *Drugs Today (Barc).* 2002; 38(1): 7—15.
11. *Mollison K. W., Fey T.A., Gauvin D.M., Kolano R.M., Sheets M.P., Smith M.L., et al.* A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112(5): 729—38.
12. *Martín Ezquerro G., Sánchez Regaña M., Herrera Acosta E., Umberto Millet P.* Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, intertriginous areas and corporal plaques. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5(4): 334—6.
13. *Michel G., Kemeny L., Homey B., Ruzicka T.* FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol. Today.* 1996; 17(3):106—8.
14. *Gupta A.K., Adamiak A., Chow M.* Tacrolimus: a review of its use for management of dermatoses. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002; 16(2): 100—14.
15. *Fleisher A.B.* Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(3): 126—30.
16. *Lawrence I.D.* Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol. Therapy.* 1998; 5: 74—84.
17. *Bieber T.* Topical tacrolimus (FK506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102(4, Pt 1): 555—7.
18. *Bekersky I., Ohara K., Dressler D.E., Kuroda Y., Sambuco C.P.* An evaluation of the phototoxicity of tacrolimus (FK506) ointment in hairless mice. *Int. J. Toxicol.* 1998; 17(5): 541—50.
19. *Thaci D., Reitamo S., Ensenat M.A.G., Moss C., Boccaletti V., Cainelli T., et al.* Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicenter, comparative study. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(6): 1348—56.

Поступила 25.12.12