



Профилактика и лечение рубцов кожи с учётом иммунных показателей

К.М. Мухамадиева, О.Б. Немчанинова*

Республиканский научно-учебный центр восстановительной хирургии МЗ РТ;

*кафедра дерматологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета

С целью коррекции иммунологических нарушений 57 пациентов за месяц до хирургической коррекции получили иммуномодулирующую терапию с применением препарата «Иммунофан». У больных с рубцами кожи выявлены нарушения иммунной системы, независимо от вида рубца и причины его возникновения. Наибольшие изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета отмечаются у больных с келоидными рубцами. Проведение иммуномодулирующей терапии перед хирургической коррекцией рубцов приводит к улучшению эффективности оперативного лечения и способствует достижению отличных результатов (эстетически приемлемый рубец) в 41 (72%) случае против 5 (8,7%) неудовлетворительных случаев (развитие келоидного рубца).

Ключевые слова: рубцы кожи, иммуномодулирующая терапия, келоидные рубцы, препарат «Иммунофан»

АКТУАЛЬНОСТЬ. Роль нарушений иммунной системы в развитии патологических рубцов заключается в повышенной чувствительности фибробластов и васкулярных эндотелиальных клеток к любому агенту, воздействующему на белок этих клеток и способному заставить их пролиферировать [1-3]. В этой связи применяются различные методы лечения рубцов кожи, воздействующие на процесс пролиферации ткани. Исследования по изучению эффективности применения пирогенала, как метода тканевой терапии показали, что пирогенал оказывает тормозящее влияние на процесс рубцевания, вызывая замедленное развитие соединительно-тканного рубца [4,5]. Среди наиболее известных методик, используемых для лечения гипертрофических и келоидных рубцов, являются местное применение лидазы в виде инъекций, а также электрофорез или фонофорез, инъекции пирогенала, микробная протеиназа – террилитин, коллализин и ферменкол в виде электрофореза [6].

Известно, что формирование рубцов кожи зависит от заживления послеоперационной раны и влияния общих и местных факторов [7], а снижение иммунологической реактивности организма определяет особенности формирования, течения и прогноза оперативного вмешательства [8].

ЦЕЛЬЮ проведённого исследования явилась оценка эффективности иммуннокорректирующей терапии в профилактике и лечении рубцов кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 117 пациентов, обратившихся с целью хирургической коррекции рубцов кожи в Республиканский научно-учебный центр восстановительной хирургии МЗ РТ с 2005 по 2011 гг. Возраст больных составлял 19-30 лет, соотношение мужчин и женщин 1:2. Причиной образования рубцов в 48 случаях были ожоги, в 22 – оперативные вмешательства, в 32 – травмы, в 15 случаях рубцовые изменения появились без видимой причины (спонтанные рубцы). Длительность существования рубцов составляла от одного до 10 лет. Для исключения влияния сопутствующей патологии на иммунный статус больных, в группы исследования были отобраны пациенты без сопутствующих соматических заболеваний.

Всем больным (n=117) в предоперационном периоде проводилась оценка иммунного статуса, которая включала определение количественных и функциональных показателей клеточного и гуморального звена иммунитета. Достоверность полученных результатов оценивалась путём определения критерия Стьюдента. С целью коррекции иммунологических нарушений 57 пациентов (основная группа) за месяц до хирургической коррекции получили иммуномодулирующую терапию с применением препарата «Иммунофан» производства «Бионокс» (Россия) в виде 0,005%-ного раствора для инъекций. Иммунофан является иммуномодулирующим препаратом (Код АТХ - L03), представляет собой синтетический регуляторный гексапептид структурной формулы



аргинил-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, являющийся иммуноактивным производным фрагментом молекулы тимопоэтина. Применение препарата "Иммунофан" связано с его иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и способностью вызывать инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Выбор данного препарата обосновывается тем, что он воздействует на восстановление как врождённых, так и приобретённых нарушений клеточного и гуморального иммунитета. Препарат назначали пациентам основной группы за месяц до оперативного вмешательства по 1,0 мл в/м через день, на курс лечения – 10 инъекций. У всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата, ни в одном случае не отмечено побочных эффектов от его приёма. После проведённого курса пациентам основной группы вновь определялись иммунологические показатели крови.

В контрольную группу были включены остальные 60 пациентов, которым была проведена хирургическая коррекция рубцов без предварительной иммуномодулирующей терапии.

Оценку клинической эффективности иммунокорригирующей терапии у пациентов обеих групп проводили в сроки от 6-ти до 12-ти месяцев после оперативного лечения по следующим критериям: отличный результат – нормотрофический эстетически приемлемый рубец; хороший – нормотрофический рубец с явлениями гиперпигментации; удовлетворительный – развитие гипертрофического или атрофического рубца; неудовлетворительный – развитие келоидного рубца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В результате проведённых исследований оказалось, что у пациентов обеих групп (117 пациентов) иммунные нарушения наблюдались уже до оперативного вмешательства (табл. 1).

Как видно из таблицы, отмечалось угнетение активности лимфоцитов – основных иммунокомпетентных клеток, выразившееся в уменьшении общего количества CD3 (Т-общие лимфоциты), их CD8 (Т-супрессоры субпопуляции), тенденцией к снижению содержания CD4 (Т-хелперы) субпопуляции, общего и относительного количества лимфоцитов периферической крови, повышению иммунорегуляторного индекса. Так, по сравнению с нормальными показателями CD3 ($66,9 \pm 2,4$) у больных с келоидными рубцами этот показатель составил $58,2 \pm 3,0$, с гипертрофическими – $64,9 \pm 2,4$, с атрофическими – $57,0 \pm 2,1$. Дисбаланс клеточного звена иммунитета выражался в тенденции к повышению показателей Т-лимфоцитов, очевидно, за счёт роста цитотоксических клеток и, как следствие, снижение иммунорегуляторного индекса. В то же время отмечалось повышение относительного содержания популяции естественных киллеров, поликлональной активацией В-клеток и продукцией антител Ig M и Ig G. M.

У пациентов основной группы (57), которым в дооперационном периоде была проведена иммунокорригирующая терапия, к концу курса лечения улучшились показатели клеточного и гуморального отделов иммунитета (CD3, CD8-лимфоциты, иммунорегуляторный индекс).

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С РУБЦАМИ КОЖИ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	Норма	До лечения (n=117)			P
		Келоид. (n=36)	Гипертроф. (n=54)	Атрофич. (n=27)	
CD3 (%)	$66,9 \pm 2,4$	$58,2 \pm 3,0$	$64,9 \pm 2,4$	$57,0 \pm 2,1$	$> 0,01$
CD4 (%)	$38,9 \pm 1,5$	$32,3 \pm 1,8$	$37,8 \pm 1,8$	$35,8 \pm 1,8$	$> 0,01$
CD8 (%)	$28,0 \pm 2,0$	$15,4 \pm 1,4$	$27,1 \pm 2,2$	$26,5 \pm 1,2$	$< 0,05$
ИРИ	$1,4 \pm 0,1$	$2,1 \pm 1,2$	$1,3 \pm 0,8$	$1,3 \pm 1,5$	$> 0,01$
CD20 (%)	$7,3 \pm 1,5$	$2,9 \pm 0,5$	$7,0 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,2$	$< 0,05$
CD16 (%)	$14,0 \pm 2,0$	$7,7 \pm 0,9$	$13,9 \pm 1,8$	$14,0 \pm 1,8$	$< 0,05$
IgG (мг/мл)	$12,61 \pm 10,4$	$15,6 \pm 1,8$	$11,57 \pm 10,0$	$12,37 \pm 10,1$	$> 0,01$
Ig A (мг/мл)	$1,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,2$	$> 0,01$
Ig M (мг/мл)	$1,26 \pm 0,2$	$1,4 \pm 1,0$	$1,23 \pm 0,2$	$1,21 \pm 0,2$	$< 0,05$



ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РУБЦАМИ КОЖИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показатели	Норма	До лечения (n=57)			P	После лечения (n=57)			P
		Келоид. (n=21)	Гипертр. (n=24)	Атроф. (n=12)		Келоид. (n=21)	Гипертр. (n=24)	Атроф. (n=12)	
CD3 (%)	66,9±2,4	58,2±3,0	64,9±2,4	57,0±2,1	> 0,01	63,2±2,0	66,9±2,4	61,4±2,3	> 0,01
CD4 (%)	38,9±1,5	32,3±1,8	37,8±1,8	35,8±1,8	> 0,01	36,3±1,3	38,0±1,8	37,8±1,7	> 0,01
CD8 (%)	28,0±2,0	15,4±1,4	27,1±2,2	26,5±1,2	< 0,05	21,0±2,0	27,9±1,2	27,8±1,0	< 0,05
ИРИ	1,4±0,1	2,1±1,2	1,3±0,8	1,3±1,5	> 0,01	1,7±0,6	1,3±1,5	1,3±1,7	> 0,01
CD20 (%)	7,3±1,5	2,9±0,5	7,0±1,2	7,3±1,2	< 0,05	3,5±0,5	7,3±1,2	7,3±1,5	< 0,05
CD16 (%)	14,0±2,0	7,7±0,9	13,9±1,8	14,0±1,8	< 0,05	9,7±0,9	13,9±2,1	14,0±1,8	< 0,05
IgG (мг/мл)	12,61±10,4	15,6±1,8	11,57±10,0	12,37±10,1	> 0,01	13,8±3,8	12,5±10,0	12,37±10,1	> 0,01
IgA (мг/мл)	1,9±0,2	2,1±0,6	1,9±0,9	1,8±0,2	> 0,01	2,0±1,6	1,9±0,2	1,8±0,2	> 0,01
IgM (мг/мл)	1,26±0,2	1,4±1,0	1,23±0,2	1,21±0,2	< 0,05	1,30±0,9	1,23±0,2	1,21±0,2	< 0,05

Примечание: P – статистическая значимость различий в каждой группе

Так, у пациентов с гипертрофическими рубцами после иммунотерапии показатели приблизились к норме: CD3 - 66,9±2,4 (норма 66,9±2,4), CD8 - 27,9±1,2 (норма 28,0±2,0), ИРИ - 1,3±1,5 (норма 1,4±0,1). Наиболее заметное улучшение показателей иммунитета отмечалось у больных с келоидными рубцами (табл. 2). При этом после лечения показатели CD3 восстановились с 58,2±3,0 до 63,2±2,0; CD8 - с 15,4±1,4 до 21,0±2,0; ИРИ с 2,1±1,2 до 1,7±0,6. Несмотря на то, что отмечалось значительное улучшение показателей гуморального иммунитета (Ig G,M,A), однако у больных

с келоидными рубцами эти показатели восстановились незначительно.

Оценка эффективности предоперационной иммунотерапии показала, что наилучшие результаты достигнуты в группе пациентов с гипертрофическими рубцами (24 пациентов), где отличный результат через 12 месяцев составил 21 (87,5%), причём удовлетворительных и неудовлетворительных результатов не отмечалось ни в одном случае (табл.3).

ТАБЛИЦА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕЗ 6 И 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результат	Келоидные рубцы (n=21)		Гипертрофич. рубцы (n=24)		Атрофические рубцы (n=12)		Итого (n=57)	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Отл.	13 (62,0%)	11 (52,4%)	16 (66,7%)	21 (87,5)	7 (58,3)	9 (75,0%)	36 (63,2%)	41 (72,0%)
Хор.	5 (23,8%)	5 (23,8%)	8 (33,3%)	3 (12,5%)	5 (41,7%)	3 (25,0%)	18 (31,6%)	11 (19,3%)
Удовл.	2 (9,5%)	0	0	0	0	0	2 (3,5%)	0
Неудов.	1 (4,7%)	5 (23,8%)	0	0	0	0	1 (1,7%)	5 (8,7)



Несмотря на то, что у пациентов с келоидными рубцами (21 пациент) через 6 месяцев после проведённого лечения отличный результат наблюдался в 13 (62,0%) случаях, однако через 12 месяцев данный показатель снизился до 11 (52,4%), что, возможно, связано с необходимостью более длительного применения иммуномодулирующей терапии у данного контингента пациентов. Неудовлетворительный результат наблюдался у 5 (23,7%) пациентов с келоидными рубцами. Из них в одном случае келоид сформировался в течение первых месяцев после хирургической коррекции, а у четырёх – через 8-12 месяцев. Однако следует отметить, что вновь сформировавшиеся после хирургической коррекции келоидные рубцы были значительно меньших размеров (по площади и высоте), чем предыдущие, что также указывает на эффективность проведённой иммуномодулирующей терапии. Что касается атрофических рубцов (12 пациентов), то в результате проведённого лечения удовлетворительных и неудовлетворительных результатов не наблюдалось ни в одном случае, в то время как отличный и хороший результаты наблюдались в 75% и 25%, соответственно.

ТАКИМ ОБРАЗОМ, у больных с рубцами кожи выявлены нарушения иммунной системы, независимо от вида рубца и причины их возникновения. Наибольшие изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета отмечаются у больных с келоидными рубцами. Проведение иммуномодулирующей терапии перед хирургической коррекцией рубцов привело к улучшению эффективности оперативного лечения и способствовало достижению отличных результатов у 41 (72,0%) больного основной группы против 34 (56,6%) из контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alster T.S. Hypertrophic scar and keloids: etiology and management/ T.S. Alster, E.A. Tansil //Am J Clin Dermatol. – 2003.- №2. - С. 235-243
2. Озерская О.С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов: дис... д-ра мед. наук/ О.С. Озерская–СПб, 2002. - 299с.
3. Shaffer J. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options/ J. Shaffer S.Taylor, F.Cook-Bolden// J.Am.Acad. Dermatol.-2002.-Vol.46.-P.863-897
4. Цепколенко В.А. Роль послеоперационной реабилитации в комплексном лечении пациентов с возрастными изменениями лица и шеи / В.А. Цепколенко, М.А. Мыльников, О.М. Москаленко// Тез. докл. 4-го конгресса «Пластическая хирургия и эстетическая дерматология»- Ярославль, 2003. - С.275
5. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи /О.В. Жукова [и др.]// Клиническая дерматология и венерология. - 2009.- №3 – С. 4-9
6. Дифференциальная диагностика рубцовых гипертрофий в дерматологической практике / В.В.Гладыко [и др.] // Научные труды ГИУВ МО РФ. - 2006. - Том VI. – С. 53-55
7. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов –С-Пб., 2005.- 126с.
8. Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии / А.Е.Белоусов// Анналы пластической, эстетической и реконструктивной хирургии. – 2004.- №4.- С 41-42



Summary

Prevention and treatment of skin scar in view of immune indices

K.M. Mukhamadieva, O.B. Nemchaninova

In order to correct immune disorders 57 patients received immunomodulatory therapy with the drug «Immunofan» a month before the surgical correction. In patients with scarring of the skin violations of the immune system, regardless of the scar's kind and their causes is revealed.

The greatest changes in parameters of cellular and humoral immunity observed in patients with keloid scars. Immune modulating therapy before surgical correction of scars leads to improving the efficiency of surgical treatment and contributes to excellent results (aesthetically acceptable scar) in 41 (72%) of cases compared with 5 (8.7%) unsatisfactory cases (forming of keloid scars).

Key words: scarring of the skin, immunomodulatory therapy, keloid scars, the drug «Immunofan»

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

К.М. Мухамадиева – старший научный сотрудник
Республиканского научно-учебного центра
восстановительной хирургии МЗ РТ;
Таджикистан, г.Душанбе, ул. Санои - 33
E:mail: kibriyo_67@mail.ru