Новые подходы к иммуномодулирующей терапии больных нуммулярной экземой

В.Г. УГАЙ[1], В.Ю. УДЖУХУ, Н.Н. ПОТЕКАЕВ

ГОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Novel approaches to immunomodulating therapy of the patients presenting with nummular eczema

V.G. UGAI, V.YU. UDZHUKHU, N.N. POTEKAEV

State educational institution of higher professional education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health and Social Development

Ключевые слова: экзема, пиодермия, иммунология, иммуномодуляторы.

Key words: eczema, pyoderma, immunology, immunomodulators.

Экзему (острое или хроническое воспаление кожи с характерными клиническими проявлениями) считают одним из наиболее распространенных дерматозов [1]. Среди многочисленных клинических разновидностей экземы довольно большой удельный вес приходится на монетовидную (нуммулярную) экзему. Количество больных с данной разновидностью экземы за последние годы значительно увеличилось [2]. Результаты многочисленных исследований подтвердили мультифакториальную природу возникновения экзематозных явлений [3]. Выявлено, что становление кожно-воспалительного процесса у больных экземой обусловлено нарастающими процессами аллергизации, происходящими на фоне нарушений функций эпидермиса, в том числе и защитной [4]. Таким образом, не теряет своей актуальности изучение реакций организма на разные ассоциации микробных антигенов, их роли в развитии нуммулярной экземы и на основании результатов проведенных исследований разработка новых методов иммунотропной терапии данного заболевания.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и безопасности применения лейкостима в комплексной терапии больных нуммулярной экземой и его влияния на некоторые показатели неспецифической резистентности и иммунного статуса.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 36 больных нуммулярной экземой (21 мужчина, 15 женщин в возрасте 19—58 лет). Среди провоцирующих факторов наиболее часто определялись очаги хронической инфекции (хронические тонзиллиты, гаймориты, фронтиты, отиты, риниты), микозы стоп, хроническое рожистое воспаление, повышенная психоэмоциональная нагрузка, воздействие стрессовых факторов, нарушение диеты. У 27 больных патологический процесс носил хронически рецидивирующий характер. Количество рецидивов варьировало от 2 до 8 в год, а длительность заболевания от 6 мес до 4 лет и более. Клиническая картина заболевания характеризовалась наличием четко ограниченных с резкими границами очагов поражения округлой формы диаметром 1—5 см и более, нередко с фестончатыми краями. В патологический процесс чаще всего вовлекались тыльные поверхности кистей, предплечий, кожа голеней, верхних конечностей и туловища. На эритематозном нередко отечном фоне выявлялись экссудативные папулы, папуловезикулы, прослеживалось капельное мокнутие, наблюдались серозно-гнойные корки. При длительном течении нуммулярная экзема проявлялась в виде эритематозно-сквамозных очагов поражения. Течение экземы у наблюдавшихся нами больных со-

© Коллектив авторов, 2011

[1]e-mail: klinderma@tm-net.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;4:42

провождалось интенсивным зудом в области высыпаний.

При включении больных с нуммулярной экземой для проведения разных методов лечения использовали следующие критерии:

1) клинические проявления нуммулярной экземы на момент первичного обращения;

2) отсутствие иммуностимулирующей терапии в течение последних 6 мес.

В группы больных для проведения терапевтических мероприятий не включали:

1) пациентов моложе 18 лет;

2) больных с нарушениями функции почек, установленными на основании исследования уровня креатинина (более 1,5 мг/мл) или вычисленного клиренса креатинина (менее 30 мл/мин);

3) больных с нарушениями функции печени, что констатировали по значениям аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы;

4) больных с гиперчувствительностью к лейкостиму;

5) больных с тяжелыми соматическими заболеваниями.

В группы больных с нуммулярной экземой, получавших разные виды терапии, равномерно включали пациентов, однородных по возрастному составу и полу. 1-ю группу составил 21 пациент, получавший комплексную терапию с включением в схему лечения лейкостима, антигистаминных препаратов (диазолин, тавегил, супрастин, кларитин и др.), гипосенсибилизирующей терапии, средств, улучшающих микроциркуляцию, а также наружную терапию.

В комплексную терапию 15 больных с нуммулярной экземой, составивших 2-ю группу, лейкостим не включали.

Лейкостим (международное непатентованное название — филграстим) — высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот, вырабатывается лабораторным штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека.

Г-КСФ — гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Лейкостим, содержащий рекомбинантный Г-КСФ, заметно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 ч после введения, повышает продукцию супероксид анион-радикала нейтрофилами. Кратковременное назначение Г-КСФ *in vivo* увеличивает экспрессию таких молекул адгезии, как CD11b и LAM-1, на нейтрофилах, усиливает респираторный взрыв в адгезированных нейтрофилах. Г-КСФ увеличивает фагоцитирование бактерий и их разрушение нейтрофилами, также может восстанавливать хемотаксис и фагоцитоз в отношении золотистого стафилококка. У больных с данной инфекцией лейкостим статистически значимо увеличивает эффективность антибиотикотерапии, троекратное снижение частоты тяжелых осложнений. Лейкостим способен усиливать синтез других цитокинов (интерферонов, трансформирующего фактора роста-β и др.), тем самым активизируя различные неспецифические и специфические механизмы иммунитета. Все эти факты свидетельствуют о способности Г-КСФ улучшать результаты лечения больных с нуммулярной экземой.

Больным с нуммулярной экземой лейкостим назначали в дозировке 2,5 мкг/кг. Препарат вводили подкожно ежедневно в течение 2 сут.

Иммунологическое обследование проводили в соответствии с разработанной панелью стандартных тестов, рекомендованных проблемной комиссией МЗ РФ по оценке иммунного статуса человека и эпидемиологии иммунодефицитов (1988).

Обследование включало определение количественных и функциональных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Клеточное звено иммунитета оценивали по количественному содержанию лейкоцитов, относительному (в процентах) и абсолютному (в 1 мкл) содержанию лимфоцитов, Т-лимфоцитов ($CD3^+$-клетки), их иммунорегуляторных субпопуляций, а также относительному содержанию натуральных киллеров ($CD16^+$-клетки), $CD23^+$, $CD30^+$, $CD72^+$, молекул адгезии — $CD54^+$. Для этого использовали моноклональные антитела научно-производственных центров «МедБиоСпектр» и «Сорбент» к дифференцировочным и активационным маркерам, меченных Fits (двухцветная флюоресцентная метка). Окрашенные клетки анализировали на проточном цитофлюориметре FACScan («Becton Dickinson», США). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови больных пиодермией с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы Pro-con (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Хемилюминесценцию фагоцитов исследовали с помощью прибора 1251 Luminometer (LKB). При оценке фунгицидной и бактерицидной активности лейкоцитов анализ образцов проводили на проточном цитомере FACSCalibur. Аффинность антител оценивали с помощью относительной величины RHAV (relative high affinity vallue). Определяли аффинность антител к общей антигенной детерминанте (ОАД) всех бактерий, конъюгированной с бычьим сывороточным альбумином в сыворотке крови человека, применяя в разных молярных концентрациях тиоционат натрия («Sigma»), разрушающий связи комплекса «антиген-антитело» на пластике в иммуноферментном анализе. Общую окислительно-восстановительную активность нейтрофилов в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) опре-

деляли по способности нейтрофилов поглощать НСТ и восстанавливать его в гранулы нерастворимого дифермазана в виде гранул черного цвета.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Word и Microsoft Excel. Вычисляли средние арифметические значения (M) и ошибки средних (m). Достоверность оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p<0,05$).

Результаты

У большинства пациентов в ходе лечения отмечалась положительная динамика.

Так, на 2—3-и сутки терапии удалось достичь стабилизации патологического процесса, прекратилось появление свежих эффлоресценций в виде экссудативных папул и папуловезикул, значительно уменьшился зуд в области очагов поражения. В эти же сроки были купированы явления общей интоксикации, значительно снизилась интенсивность острых воспалительных явлений (отечной эритемы), прекращалось капельное мокнутие. В дальнейшем наблюдались отторжение серозно-гнойных корковых масс с участков пораженной кожи и регресс в эритематозно-сквамозных очагах поражения. Результаты сравнительного анализа данных свидетельствовали о том, что наиболее быстрый регресс клинических проявлений нуммулярной экземы отмечался у больных, получавших комплексную терапию, включавшую лейкостим. Так, средние сроки выздоровления у больных этой группы составили 14±0,3 сут, а при назначении рутинной терапии — 19±0,8 сут. Количество больных 1-й группы, у которых проведенное лечение способствовало наступлению клинической ремиссии, составило 86%, а у пациентов 2-й группы — лишь 60%.

Анализ частоты рецидивов после проведенного лечения показал, что несмотря на позитивное влияние стандартной терапии на течение патологического процесса, приводящее к разрешению клинических симптомов нуммулярной экземы, такое лечение не способствовало увеличению периода ремиссии и сокращению частоты рецидивов заболевания. Так, стойкая клиническая ремиссия у больных 2-й группы на протяжении года и более прослеживалась лишь в 35% случаев. В группе больных, получавших лейкостим, нуммулярная экзема не рецидивировала в течение года и более у 15 (71%) человек.

Комплексные исследования, проведенные у пациентов до начала лечебных мероприятий, позволили выявить разноплановые нарушения в иммунном статусе. Имели место дисбаланс в цитокиновом статусе с преобладанием провоспалительных цитокинов и статистически достоверное снижение уровня лимфоцитов, несущих поверхностный рецептор $CD30^+$, который является маркером Th2-клеток (0,4±0,1% по сравнению с 0,7±0,1% у здоровых доноров). Наблюдалась функциональная недостаточность гуморального звена иммунитета, заключавшаяся в снижении дифференцированных форм В-лимфоцитов. Низкие уровни поверхностных молекул mJgG и антигена $CD38^+$ свидетельствовали о том, что В-лимфоциты не готовы интенсивно синтезировать иммуноглобулины. Показатель зимозан-индуцированного НСТ-теста у лиц, страдающих нуммулярной экземой, в целом по группе оказался статистически достоверно меньше, чем аналогичный показатель у здоровых доноров (26,8±0,06 и 39,2±0,07% соответственно), так же как и среднее значение амплитуды вспышки хемилюминесценции. Гуморальный антибактериальный иммунитет характеризовался снижением аффинности сывороточных анти-ОАД-антител по сравнению со здоровыми донорами. Наиболее низкая относительная аффинность анти-ОАД-антител выявлена у пациентов с упорными тяжело протекающими формами заболевания. У больных высокореагировавшие сыворотки содержали низкоаффинные анти-ОАД-антитела, что свидетельствовало о нарушении процесса становления аффинности и, по-видимому, являлось одной из причин, приводящих к развитию нуммулярной экземы. Течение экземы сопровождалось снижением функционально-метаболической и бактерицидной активности нейтрофилов, аффинности антител к общей антигенной детерминанте всех бактерий, функциональной неполноценностью В-лимфоцитов, NK-клеток и диспропорциями в системе клеточного иммунитета. Лечение лейкостимом способствовало повышению уровня Т-лимфоцитов с поверхностным рецептором $CD30^+$, являющимся маркером Th2-клеток. Результаты исследований также свидетельствовали о том, что применение лейкостима у больных нуммулярной экземой вызывало повышение функционально-метаболической активности нейтрофилов. После применения лейкостима показатели индуцированного зимозаном НСТ-теста достоверно увеличились и лишь незначительно уступали таковым у здоровых доноров (34,7±0,06 после лечения лейкостимом, 39,2±0,07 у здоровых доноров). Среднее значение амплитуды вспышки хемилюминесценции в целом по группе больных с нуммулярной экземой, значительно увеличившееся при применении лейкостима (с 1,3±0,06 квант/с х4п до 1,9±0,06 квант/с х4п, практически не отличалось от такового у здоровых доноров (1,9±0,06 квант/с х4п). В процессе лечения лейкостимом и после его окончания наблюдалось повышение относительной аффинности анти-ОАД-антител, которое наиболее четко прослеживалось у больных с тяжело протекающими формами нуммулярной экземы. Значительно увеличивалась относительная аффин-

ность у пациентов с высокореагировавшими сыворотками, что свидетельствовало о нормализации процессов созревания аффинности.

Обсуждение

Обобщая результаты лечения, следует отметить, что комплексные методы терапии, включавшие лейкостим, по своим терапевтическим возможностям сопоставимы с существующими методиками лечения нуммулярной экземы, а в ряде случаев более эффективны, чем рутинная терапия. Проведенные клинико-лабораторные исследования позволили выявить высокую тропность лейкостима к иммунокомпетентным клеткам и его способность оптимизировать гуморальный антибактериальный иммунитет.

Выводы

1. Показана высокая клиническая эффективность комплексного подхода к лечению больных нуммулярной экземой с применением лейкостима, что позволяет в короткие сроки добиться клинического выздоровления и значительно сократить частоту рецидивов данного дерматоза.

2. В основе патогенетического действия лейкостима у больных нуммулярной экземой лежат модуляция иммунорегуляторной функции Т-лимфоцитов и нормализация фагоцитарного звена иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П., Козин В.М.* Кожные и венерические болезни. М: Медицинская литература 2006;227—229.
2. *Garnock-Jones K.P., Perry C.M.* Alitretinoin in severe chronic hand eczema. Am J Clin Dermatol 2009;10:6:421—422.
3. *Mahachie John J.M., Baurecht H., Rodriguez E. et al.* Analysis of the hight affinity IgE receptor genes reveals epistatic effects of FCER1A variants on eczema risk. Allergy 2010;65:7:875—882.
4. *Бутов Ю.С., Тарасова М.В., Родина Ю.А.* Антигистаминная терапия – основа современного лечения аллергодерматозов. Рос журн кожн вен бол 2005;5:31—33.