

УДК 616.5-085:612.017

кандидат медичних наук, Куц Л. В.

Сумський державний університет

кандидат медичних наук, Бочарова В. В.

Запорізький державний медичний університет

АД'ЮВАНТНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Стаття присвячена актуальним проблемам сучасної дерматології – з'ясуванню ад'ювантних механізмів імунотропної терапії хронічних дерматозів на підставі аналізу складу мікробіоти кишечника (у 50 хворих на вульгарний псоріаз) та шкіри (у 60 хворих на вугрову хворобу). Встановлені зміни кількісного і видового складу мікробіоти кишечника у хворих на псоріаз дали підстави для призначення в системі їх комплексного лікування імуноад'ювантної терапії (лікопід). Патогенетично обгрунтованим може бути використання принципів ад'ювантної терапії і при вугровій хворобі з урахуванням того, що видові і кількісні зміни мікробіоти шкіри спостерігались у всіх 60 обстежених пацієнтів з цим захворюванням. Ад'ювантний механізм імунотропної терапії у такому разі може залежати від того, що антигенпрезентуючі клітини (макрофаги) як в шкірі, так і в кишечнику, володіють здатністю за допомогою своїх «шаблонрозпізнаючих» рецепторів до структурних компонентів мікроорганізмів ініціювати специфічну імунну відповідь, що дає підстави до призначення ад'ювантів і місцево (або комбіновано) при вугровій хворобі й інших хронічних дерматозах.

Ключові слова: імуноад'юванти, псоріаз, вугрова хвороба, мікробіота.

Куц Л. В., Бочарова В. В. Адъювантные механизмы иммунотропной терапии хронических дерматозов / Сумской государственной университет, Украина, Сумы; Запорожский государственный медицинский университет, Украина, Запорожье

Статья посвящена актуальным проблемам современной дерматологии – выяснению адъювантных механизмов иммуотропной терапии хронических дерматозов на основании анализа состава микробиоты кишечника (у 50 больных вульгарным псориазом) и кожи (у 60 больных угревой болезнью). Установленные изменения количественного и видового состава микробиоты кишечника у больных псориазом дали основания для назначения в системе их комплексного лечения иммуoadъювантной терапии (Ликопид). Патогенетически обоснованным может быть использование принципов адъювантной терапии и при угревой болезни с учетом того, что видовые и количественные изменения микробиоты кожи наблюдались у всех 60 обследованных пациентов с этим заболеванием. Адъювантный механизм иммуотропной терапии в таком случае зависит от того, что антигенпрезентирующие клетки (макрофаги) как в коже, так и в кишечнике, обладают способностью с помощью своих «шаблонраспознающих» рецепторов структурных компонентов микроорганизмов инициировать специфический иммунный ответ, что дает основания до назначения адъювантов и местно (или комбинированно) при угревой болезни и других хронических дерматозах.

Ключевые слова: иммуoadъюванты, псориаз, угревая болезнь, микробиота.

Kuts L. V., Bocharova V. V. Adjuvant therapy immunotropic mechanisms of chronic dermatoses / Sumy State University, Ukraine, Sumy; Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine, Zaporizhzhya

The article is devoted to actual problems of modern dermatology – elucidation of mechanisms of adjuvant therapy of chronic dermatoses immunotropic based on an analysis of intestinal microbiota (50 patients with psoriasis vulgaris) and skin (60 patients with acne). Established quantitative changes in species composition and intestinal microbiota in patients with psoriasis were given reasons for the appointment system in their comprehensive treatment immunoadjuvant therapy (Likopid). Pathogenetically may be reasonable to use the principles of adjuvant

therapy for acne and given the fact that specific and quantitative changes in the microbiota of the skin were observed in all 60 evaluable patients with this disease. Adjuvant therapy immunotropic mechanism in this case depends on the fact that the antigen presenting cells (macrophages) in the skin and in the gut, are capable of using their "the patterns" structural components microorganism receptor to initiate a specific immune response, which gives rise to a destination and adjuvants locally (or in combination) for acne and other chronic dermatoses.

Keywords: immunoadjuvants, psoriasis, acne, microbiota.

Вступ. Незважаючи на те, що при лікуванні хронічних дерматозів (псоріаз, вугрова хвороба тощо) на сьогоднішній день застосовуються різні групи лікарських препаратів, ефективність багатьох із них виявилася недостатньою [1, с. 35-47; 2, с. 39-41; 3, с. 61-63]. Це відноситься і до імунотропних засобів (які умовно ділять на імуностимулюючі, імуносупресивні та імуномодулюючі) та може залежати від того, що недостатньо враховується як і на які імунокомпетентні компоненти шкіри впливають різні види мікробного антигенного навантаження, зокрема – мікробіоти шкіри і кишечника.

У клінічній фармакології використовується і так звана «імуноад'ювантна терапія» (від латинського «*adjuvare*» – «допомагати» або «підсилювати»), а власне «імунологічний ад'ювант» був вперше використаний в 20-ті роки минулого сторіччя Г. Раймоном для опису субстанції, яка спільно зі специфічним антигеном давала більш виразну імунну відповідь, на відміну від введення одного тільки («чистого») антигену. У подальшому було встановлено, що до ад'ювантів відноситься велика кількість речовин, які відрізняються як за походженням, так і за складом. Так, ад'ювантними властивостями можуть володіти: убиті мікроорганізми, полісахариди бактеріального походження, окиси алюмінію, фосфат алюмінію, фосфат кальцію, хлористий кальцій, алюмінієвокалієві квасці, гідрат окису заліза, активоване вугілля, агар-агар, гліцерин, желатин, крохмаль, ланолін, пектинові речовини та ін. Існують і так

звані «складніші» ад'юванти, які представляють собою суміші масел чи ліпополісахаридів з додаванням емульгаторів, ліпіди з мінеральними сорбентами; але, особливо виразна ад'ювантна дія притаманна бактеріальним ендотоксинам, нуклеїновим кислотам і продуктам їх розпаду, синтетичним нуклеотидам і поліаніонам [4, с. 1-5].

Таким чином, використання імуноад'ювантних можливостей імунотропних препаратів є одним з актуальних напрямків, у тому числі при хронічних дерматозах, що і стало предметом даного дослідження (комплексна НДР, номер державної реєстрації – 0208U004249).

Мета – обґрунтування імуноад'ювантної терапії хворих на хронічні дерматози з урахуванням результатів дослідження мікробіоти кишечника та шкіри.

Матеріали та методи. Для проведення були використані методи: клінічні, бактеріологічні, статистичні (пакет програми «STATISTICA ® for Windows 6.0»).

Критеріями включення в дослідження були хворі на вульгарний псоріаз (50) і вугрову хворобу (60); критеріями виключення – хворі з тяжкими соматичними, інфекційними захворюваннями, онкологічною патологією; групу контролю склали 20 практично здорових волонтерів (10 чоловіків і 10 жінок у віці від 20 до 35 років). Клінічно і стандартними лабораторними методами були обстежені всі пацієнти; бактеріологічні (методом посіву на культуральні середовища) дослідження кишечника були проведені всім хворим на псоріаз, шкіри – хворим на вугрову хворобу.

Результати та їх обговорення. Проведені нами бактеріологічні дослідження у хворих на хронічні дерматози свідчать про зміни толерантних механізмів реактивності, які зумовлені порушеннями пропорційного фізіологічного співвідношення представників мікробіоти кишечника (при псоріазі) та/або шкіри (при вугрової хвороби) – рисунки 1 та 2.

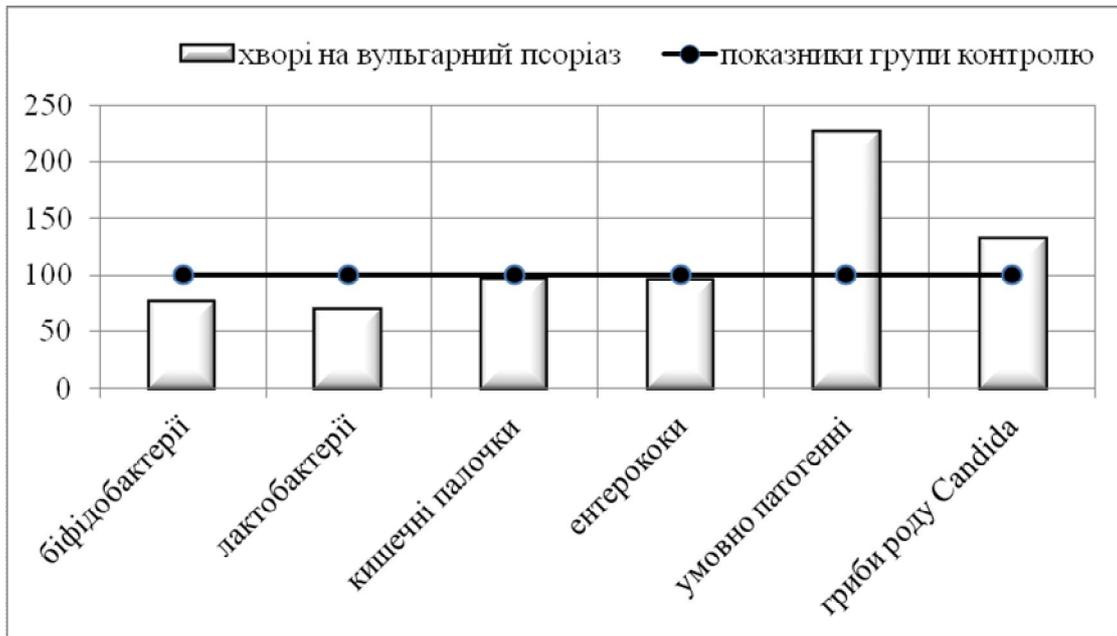


Рисунок 1 – Мікробіота кишечника у хворих на вульгарний псоріаз (у відсотках; референтні значення – 100%)

Як свідчать дані рисунку 1, у хворих на псоріаз мають місце зміни з боку мікробіоти кишечника, а саме – достовірне зниження нормофлори (бифідо- та лактобактерій) і збільшення умовно патогенних штамів та грибів роду *Candida* ($p < 0,05$).

На рисунку 2 наведено дані у відношенні мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу.

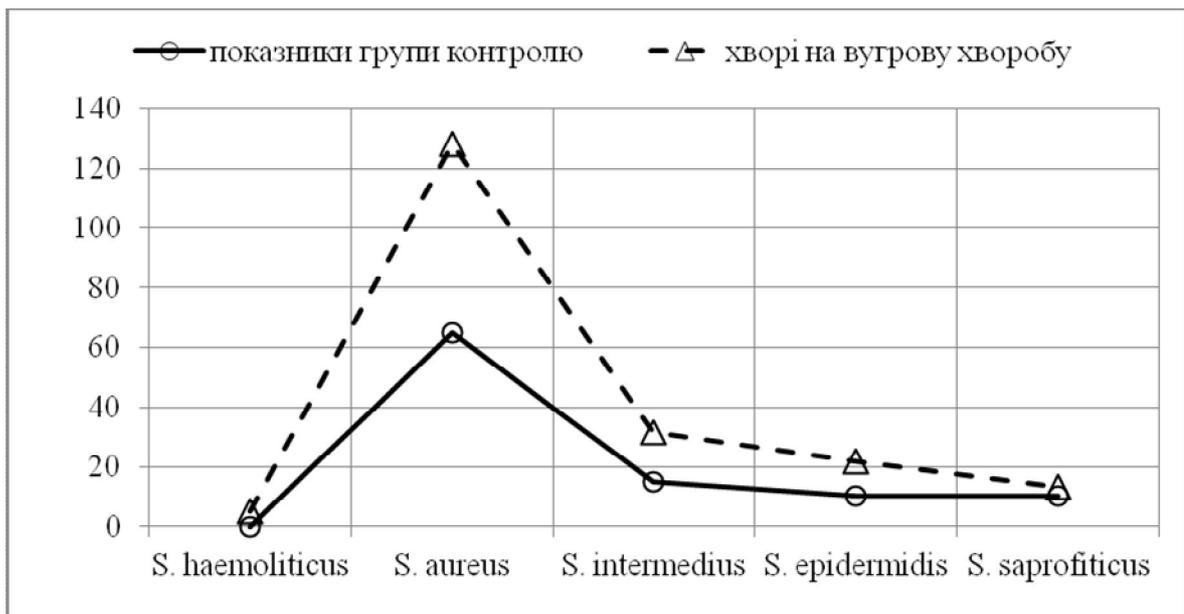


Рисунок 2 – Мікробіота шкіри у хворих на вугрову хворобу, у відсотках («S.» – *Staphylococcus*)

Як свідчать дані, наведені на рисунку 2, серед виділених у пацієнтів з вугровою хворобою видів мікробіоти шкіри переважали коагулопозитивні стафілококи.

Отже, дані рисунків диктують необхідність проведення відновлення фізіологічного співвідношення мікробіоти в організмі хворих на хронічні дерматози з урахуванням з'ясування можливих механізмів розвитку таких змін.

Різні види макрофагів для виконання різних своїх функцій (захоплення, антигенпрезентації, переварювання антигену) включають рецепторні системи, які здатні «сканувати» антигенні субстанції, що надходять до організму людини (так звані «шаблонрозпізнаючі» рецептори до ліпополісахаридів, ліпотейхоєвої кислоти бактерій та ін.). Цей етап взаємодії є дуже важливим і подальше вивчення його механізмів може дозволити в майбутньому з'ясувати нові аспекти патогенезу ряду дерматозів.

Зокрема, наш досвід застосування при псоріазі імунотропного препарату лікопід показав його значну ефективність. Так, у пацієнтів, де він застосовувався в системі комплексної стандартної терапії, клінічна ремісія спостерігалася у 13 із 30 (43,3%), в групі хворих, що отримували лише стандартну терапію – у 2 із 20 (10%) – $p < 0,01$.

Це може бути зумовлено тим, що лікопід було отримано з протипухлинного препарату бластолізину, який, у свою чергу, є гідролізатом клітинної стінки молочнокислих бактерій (нормофлори кишечника). Використання цього препарату спрямовано на посилення мікробіцидної функції антигенпрезентуючих клітин, а також на посилення цитотоксичної активності як їх, так і НК-клітин та Т-кілерів (що є важливим для мітотично змінених кератиноцитів – паракератоз). Крім того стимулюється експресія DR-антигенів головного комплексу гістосумісності на антигенпрезентуючих клітинах (сприяння антитілоутворенню) і – лейкоцитоз (за рахунок стимуляції виробки ними колонієстимулюючих факторів).

Недостатня ефективність імунотропної терапії більшості хронічних дерматозів може бути обумовлена недотриманням індивідуального алгоритму

підбору відповідних препаратів з урахуванням їх механізмів дії (у тому числі – й імуноад'ювантного) на імунокомпетентні системи шкіри.

Відомо, що в шкірі людини є велика кількість різноманітних субпопуляцій Т-лімфоцитів (так звана SALT, skin associated lymphoid tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі шкірою), а також – велика кількість дендритних клітин, фагоцитів, природних кілерів та гуморальних факторів вродженого імунітету (так звана SIS, skin immune sistem – імунна система шкіри). Але є докази того, що й інші клітини шкіри (кератиноцити, фібробласти, ендотеліоцити) можуть діяти подібно імунокомпетентним клітинам і набувають властивостей до фагоцитозу, процесингу та презентації антигенів, що, на думку окремих авторів, дає підстави розглядати шкіру як власне окремий периферичний імунний орган [5, с. 28-34; 6, с. 367-377; 7, с. 261-266].

Універсальний механізм спрацювання «сканування» та «шаблонрозпізнавання» антигенних детермінант мікробів за допомогою відповідних рецепторів антигенпрезентуючих клітин шкіри розповсюджується і на її мікробіоту.

Висновки. Враховуючи, що антигенпрезентуючі клітини (макрофаги) як в шкірі, так і в кишечнику, володіють здатністю за допомогою своїх «шаблонрозпізнаючих» рецепторів до структурних компонентів мікроорганізмів ініціювати специфічну імунну відповідь, застосування імуноад'ювантної терапії при хронічних рецидивуючих дерматозах є патогенетично обгрунтованим. Ефективність такого лікування при псоріазі (призначення лікопиду в системі комплексної терапії) свідчить про те, що перспективою подальших досліджень може стати використання таких методів і місцево (або комбіновано) при вугровій хворобі й інших хронічних дерматозах.

Література:

1. Кубанова А. А. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А. А. Кубанова, Д. Ф. Николас, Л. Пьюиг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35-47.
2. Ваисов А. Ш. Использование химического пилинга в комплексной терапии угревой болезни / А. Ш. Ваисов, В. А. Абрамова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2006. – № 3. – С. 39-41.
3. Молочков В. А. Комплексное лечение вульгарных угрей / В. А. Молочков, М. В. Шишкова, Л. В. Корнева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 2. – С. 61-63.
4. Адьюванты как важный компонент вакцин / Биопрепараты. – 2010. – № 4 (40).
5. Базарный В. В. Иммунная система кожи / В. В. Базарный // Мезотерапия. – 2011. – № 2 (14). – С. 28-34.
6. Aguilar A. Skin associated lymphoid tissues (SALT). Its normal and pathological function / A. Aguilar // An. R. Acad. Nac. Med. – 2006. – V. 123. – P. 367-377.
7. Schaubert J. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system / J. Schaubert, R. L. Gallo. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – N. 122 (2). – P. 261-266.

References:

1. Kubanova A. A. Immunnye mehanizmy psoriaza. Novye strategii biologicheskoy terapii / A. A. Kubanova, D. F. Nikolas, L. P'yuing [i dr.] // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2010. – № 1. – S. 35-47.
2. Vaisov A. Sh. Ispol'zovanie himicheskogo pilinga v kompleksnoy terapii ugrevoy bolezni / A. Sh. Vaisov, V. A. Abramova // Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'yay. – 2006. – № 3. – S. 39-41.

3. Molochkov V. A. *Kompleksnoe lechenie vul'garnyh ugrey* / V. A. Molochkov, M. V. Shishkova, L. V. Korneva // *Rossiyskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh bolezney*. – 2004. – № 2. – S. 61-63.
4. *Ad'yuvanty kak vazhnyj komponent vaksin / Biopreparaty*. – 2010. – № 4 (40).
5. Bazarnyj V. V. *Imunnaya sistema kozhi* / V. V. Bazarnyj // *Mezoterapiya*. – 2011. – № 2 (14). – S. 28-34.
6. Aguilar A. *Skin associated lymphoid tissues (SALT). Its normal and pathological function* / A. Aguilar // *An. R. Acad. Nac. Med.* – 2006. – V. 123. – P. 367-377.
7. Schaubert J. *Antimicrobial peptides and the skin immune defense system* / J. Schaubert, R. L. Gallo. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – N. 122 (2). – P. 261-266.