

кандидат медицинских наук, Куц Л. В.

Сумской государственной университет

ИММУНОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА

Статья посвящена актуальной проблеме современной дерматологии – повышению эффективности лечения больных псориазом путем использования иммуноадьювантной терапии. Под наблюдением находилось 120 больных вульгарным псориазом. В исследовании были использованы клинические, иммунологические и статистические методы. Больные были распределены на 2 репрезентативные группы (по 60 человек в каждой): пациенты первой группы получали стандартное лечение, второй – комплексную иммуноадьювантную терапию (Ликопид). С помощью иммуноферментного анализа до лечения проводили определение содержания в крови больных псориазом циклических АМФ и ГМФ, простагландинов E2 и Ф2-альфа, гистамина, серотонина, субстанции P, бета-эндорфина, мет-энкефалина, лей-энкефалина, интерлейкинов 8 и 10, тумор некротического фактора-альфа, трансформирующего фактора роста-бета, что позволило выявить достоверные ($p < 0,05-0,01$) их изменения по сравнению с референтными значениями. После проведенной терапии достоверно ($p < 0,05$) более хорошие как клинические, так и лабораторные результаты были получены при использовании комплексной терапии с применением Ликопида. Это может достигаться и за счет иммуноадьювантного механизма действия данного препарата, патогенетическая обоснованность назначения которого объясняется особенностями его синтеза путем гидролиза из клеточных стенок физиологической микрофлоры кишечника организма человека.

Ключевые слова: псориаз, иммуноадьювантная терапия, Ликопид.

Куц Л. В. Імуноад'ювантна терапія псоріазу / Сумський державний університет, Україна, Суми

Стаття присвячена актуальній проблемі сучасної дерматології – підвищенню ефективності лікування хворих на псоріаз шляхом використання імуноад'ювантної терапії. Під наглядом перебувало 120 хворих на вульгарний псоріаз. У дослідженні були використані клінічні, імунологічні та статистичні методи. Хворі були розподілені на 2 репрезентативні групи (по 60 осіб у кожній): пацієнти першої групи отримували стандартне лікування, другої – комплексну імуноад'ювантну терапію (Лікопід). За допомогою імуноферментного аналізу до лікування проводили визначення вмісту в крові хворих на псоріаз циклічних АМФ і ГМФ, простагландинів E2 і Ф2-альфа, гістаміну, серотоніну, субстанції P, бета-ендорфіну, мет-енкефаліну, лей-енкефаліну, інтерлейкінів 8 і 10, тумор некротичного фактора-альфа, трансформуючого фактора росту-бета, що дозволило виявити достовірні ($p < 0,05-0,01$) їх зміни в порівнянні з референтними значеннями. Після проведеної терапії достовірно ($p < 0,05$) більш гарні як клінічні, так і лабораторні результати були отримані при використанні комплексної терапії із застосуванням Лікопиду. Це може досягатися і за рахунок

імуноад'ювантного механізму дії даного препарату, патогенетична обґрунтованість призначення якого пояснюється особливостями його синтезу шляхом гідролізу з клітинних стінок фізіологічної мікрофлори кишечника організму людини.

Ключові слова : псоріаз, імуноад'ювантна терапія, Лікопід .

Kuts L. V. Immunoenhancing therapy for psoriasis / Sumy State University, Ukraine, Sumy

The article is devoted to the actual problem of modern dermatology – to increase the effectiveness of treatment of patients with psoriasis using immunoenhancing therapy. We observed 120 patients with psoriasis vulgaris. The study used the clinical, immunological and statistical methods. Patients were divided into two representative groups (60 people each): the first group of patients received standard treatment, the second – a complex immunoenhancing therapy (Likopid). Using ELISA to treatment by determination of the content in the blood of patients with psoriasis cyclic AMP and GMP, prostaglandins E2 and F2-alpha, histamine, serotonin, substance P, beta-endorphin, met-enkephalin, Leu-enkephalin, interleukin 8 and 10, the tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, which revealed significant ($p < 0,05-0,01$), their changes compared to reference values. After the treatment was significantly ($p < 0,05$) more good both clinical and laboratory results were obtained using a complex therapy using Likopid. This can be achieved at the expense immunoenhancing the mechanism of action of this drug, pathogenetic validity purpose of which is explained by the peculiarities of its synthesis by hydrolysis of the cell walls of the physiological intestinal microflora of the human body.

Keywords: psoriasis, immunoenhancing therapy, Likopid.

Введение. Несмотря на более чем 100 тысяч опубликованных работ в отношении псориаза, проблемы этого дерматоза и поныне остаются быть предметом дискуссий ученых всего мира [1, с. 35-47; 2, с. 51-57; 3, с. 171-173]. Клиническая картина, в основном, не составляет особых трудностей в диагностическом плане, поскольку заболевание было известно еще с древности, а на Руси псориатические высыпания (из-за их внешнего вида) называли «розами дьявола» [4, с. 61-62]. А вот аспекты этиопатогенеза псориаза окончательно не решены и сегодня, что и диктует необходимость дальнейших исследований. Дискутабельным, естественно, являются и вопросы лечебных мероприятий [5, с. 15-19; 6, с. 1-7], так как несмотря на то, что его терапевтические схемы «обросли» огромным количеством представителей различных групп лекарственных препаратов, эффективность многих из них оказалась недостаточной. К таким препаратам относятся и иммуотропные средства, которые, как известно, условно делят на иммуностимулирующие, иммуносупрессивные и иммуномодулирующие. В клинической фармакологии используется и такой термин как «иммуноадьювантная терапия», который происходит от латинского глагола «adjuvare», который означает «помогать» или «усиливать», а «иммунологический адьювант» был впервые использован в 20-е годы прошлого столетия Гастоном Раймоном для описания субстанции, которая совместно со специфическим антигеном давала более выраженный

иммунный ответ, в отличие от введения одного только («чистого») антигена [7, с. 1-5]. Следует отметить, что к адьювантам относится большое количество веществ, отличающихся как по происхождению, так и по составу. Так, адьювантными свойствами могут обладать: убитые микроорганизмы, полисахариды бактериального происхождения, окиси алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, хлористый кальций, алюминиёвокалиевые квасцы, гидрат окиси железа, активированный уголь, агар-агар, глицерин, желатин, крахмал, ланолин, пектиновые вещества и др.; существуют так называемые «более сложные» адьюванты, которые представляют собой смеси масел или липополисахаридов с добавлением эмульгаторов, липиды с минеральными сорбентами; особенно выраженное адьювантное действие присуще бактериальным эндотоксинам, нуклеиновым кислотам и продуктам их распада, синтетическим нуклеотидам и полианионам. К таким веществам относится и лекарственный препарат Ликопид [8, с. 62-66], который довольно широко используется в медицинской, в частности иммунологической практике. Применение Ликопида при псориазе является одним из направлений комплексной НИР Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (номер государственной регистрации – 0208U004249).

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных псориазом путем использования иммуноадьювантной терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 120 больных псориазом. Для проведения исследования были использованы: клинические, иммунологические (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем для определения содержания в крови цитокинов, циклических нуклеотидов, биогенных аминов, эйкозаноидов, нейропептидов) и статистические (пакет программы «STATISTICA ® for Windows 6.0») методы.

Критериями включения в исследования были больные вульгарным псориазом с сохраненной сезонностью рецидивов; критериями исключения – больные с тяжелыми соматическими, инфекционными заболеваниями, онкологической патологией; группу контроля составили 20 практически здоровых волонтеров (10 – мужчин и 10 – женщин в возрасте от 20 до 35 лет).

Пациенты были распределены на 2 репрезентативные группы (по 60 человек в каждой).

Больные I группы получали стандартную терапию (антистрессорные адаптогены, седативные, дезинтоксикационные, гипосенсибилизирующие, антигистаминные средства, витамины, гепатопротекторы; местно (в зависимости от клинической картины) – средства с увлажняющим эффектом (эмоленты), рассасывающие средства, мази и кремы с топическими кортикостероидами (II и III класса).

Больные II группы (на фоне стандартного лечения) получали так называемую иммуноадьювантную терапию – Ликопид: по 1 таблетке (10 мг) внутрь 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, затем следующие 10 дней – по 1 таблетке (10 мг) через день.

Результаты после проведенной терапии оценивали клинически (по традиционной системе), а также – по результатам иммуноферментного анализа.

Результаты и их обсуждение. После проведенной терапии наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался в группе больных, получавших на фоне стандартной терапии иммуноадьювантное лечение (препарат Ликопид), причем достоверная разница имела место как в отношении исследованных лабораторных показателей биологически активных веществ, так и клинической картины заболевания. На рисунке 1 приведена динамика исследованных биологически активных веществ у больных псориазом до и после лечения (циклических АМФ и ГМФ, простагландинов (ПГ) E2 и Ф2-альфа, гистамина, серотонина, субстанции Р, бета-эндорфина, мет-энкефалина, лей-энкефалина, интерлейкинов (ИЛ) 8 и 10, тумор некротического фактора (ТНФ) альфа, трансформирующего фактора роста (ТФР) бета).

Как свидетельствуют данные, приведенные на рисунке 1, у больных псориазом до лечения имела место достоверная ($p < 0,05$) разница (по сравнению с референтными значениями группы контроля) по всем показателям (снижение уровня цАМФ – в 1,4 раза; повышение: цГМФ – в 2,1, ПГЕ2 – в 1,4, ПГФ2-альфа – в 1,3, гистамина – в 2,0, серотонина – в 2,4, субстанции Р – в 2,3, бета-эндорфина – в 1,5, мет-энкефалина – в 1,8, лей-энкефалина – в 1,3, ИЛ-8 – в 1,9, ИЛ-10 – в 2,5, ТНФ-альфа – в 2,2, ТФР-бета – в 1,7 раза); после проведенной терапии наиболее выраженная тенденция к референтным значениям наблюдалась у больных II группы, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от результатов лечения больных в I группе, получавших только стандартную терапию. Особенно это касается представителей цитокиновой системы и системы нейропептидов.

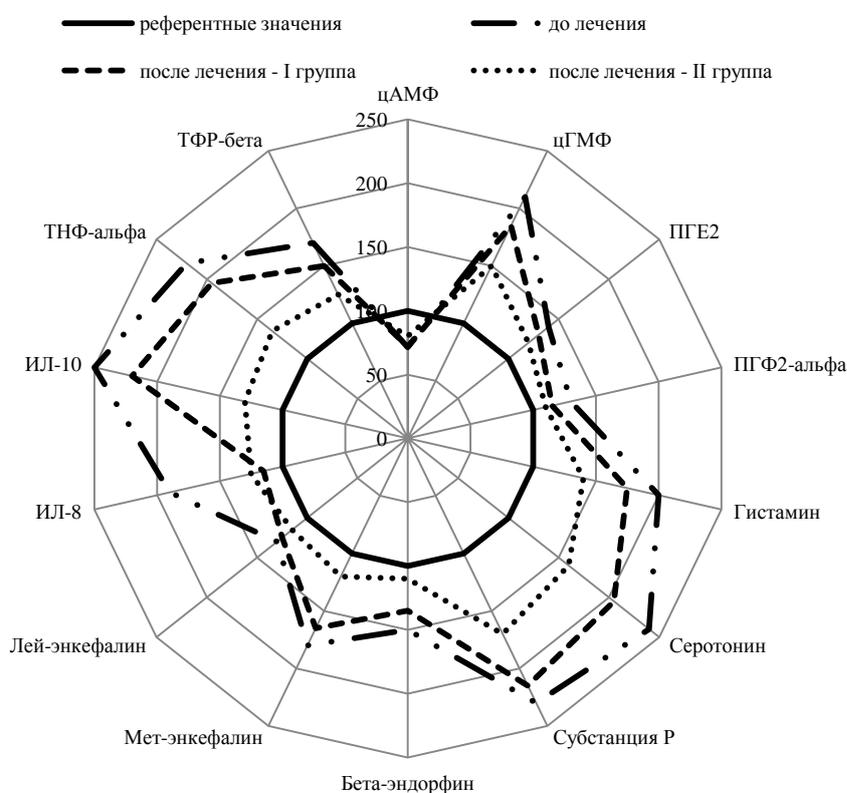


Рисунок 1 – Динамика содержания в крови больных псориазом биологически активных веществ (в процентах; референтные значения – 100 %)

Практически такая же тенденция наблюдалась и в отношении регресса клинических данных дерматоза – рисунок 2.

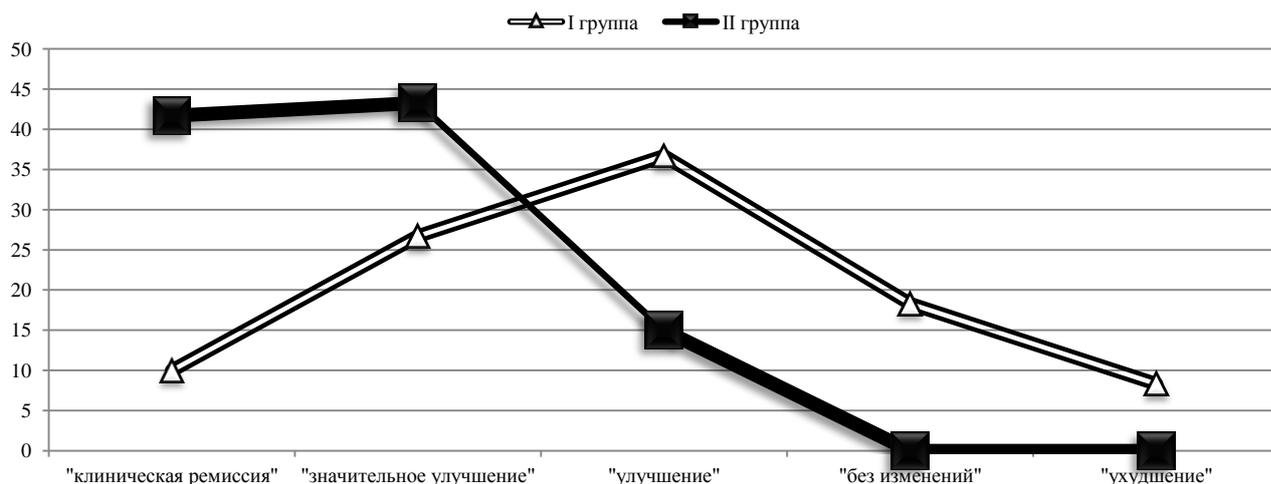


Рисунок 2 – Ближайшие клинические результаты лечения больных псориазом (в процентах)

Как видно на рисунке 2, ближайшие результаты лечения достоверно ($p < 0,05$) были лучшими у больных II группы, получавших иммуноадьювант (клиническая ремиссия во II группе больных наблюдалась у 25 из 60 – 41,7 %, в то время как в I группе всего у 6 из 60 – 10 %); ухудшения у больных, получавших Ликопид также не отмечалось.

Вышеприведенные результаты имеют под собой патогенетические обоснования. Так, известно, что для повышения неспецифической резистентности организма к различным антигенам используют иммуностимулирующие и адьювантные эффекты синтетических аналогов такого важного компонента клеточной стенки микробов как мурамилдипептид. Ликопид собственно и относится к одному из таких аналогов (N-ацетилглюкозамин-1-4-N-ацетилмурамоил-L-аланил-D-изоглутамин), но важными обстоятельствами является то, что: его основное действующее вещество было получено из противоопухолевого препарата (бластолизина) – что имеет патогенетическое обоснование с учетом патогноманичности для псориаза феномена «безудержного митоза кератиноцитов»; важно и то, что бластолизин является гидролизатом клеточных стенок таких представителей физиологической микробиоты кишечника как молочнокислые бактерии.

Именно это дает основание предположить, что кроме известных механизмов действия (влияние на функциональные свойства фагоцитов, лимфоцитов и др.), Ликопид может выполнять и роль модулятора баланса между толерантностью (супрессией) и праймингом (сенсбилизацией). Так, Г. Н. Дранник [9, с. 97-113] подчеркивает, что толерантность может быть индуцирована всеми тимус-зависимыми растворимыми антигенами, а тот факт, что это сопровождается клональной анергией лимфоцитов, может указывать на участие в этом механизме антигенпрезентирующих клеток и, в частности – дендритных клеток на территории мукозальной иммунной системы (т. н. – «толерирующие дендритные клетки»). Именно эти клетки и поддерживают индукцию T-клеточной толерантности к растворимым белкам и к

неинвазивным микроорганизмам (нормальная микробиота); но – в отношении потенциально вредных агентов, наоборот, – генерируют активный иммунный ответ.

Более того, с учетом предоставления большого значения генетическим и аутоиммунным механизмам развития псориазической болезни, вышеупомянутые данные в отношении влияния Ликопида также имеют определенные обоснования. Во-первых, эффективность Ликопида зависит от типа течения заболевания (I и II типа существенно различаются по степени генетической детерминированности), а второе – «толеризированные» Т-клетки в ответ на введение специфического антигена своими цитокинами супрессируют иммунный ответ и на, так сказать – «анатомически подобные антигены» (феномен «супрессии свидетеля» – bystander suppression). Таким образом, может достигаться воздействие и на аутоиммунные механизмы (через мукозальные антигены).

Главными мишенями действия этого препарата в организме являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. В этих клетках Ликопид усиливает поглощение и переваривание микробов (микробицидную функцию), образование активных форм кислорода, активность лизосомальных ферментов, цитотоксичность по отношению к вирусинфицированным клеткам, экспрессию DR-антигенов HLA, синтез интерферона-гамма, ИЛ-1, TNF, колониестимулирующих факторов и других цитокинов.

Стимуляция Ликопидом синтеза ИЛ-1 и TNF-альфа ведет к усилению микробицидной функции нейтрофилов и моноцитов/макрофагов; стимуляция синтеза интерферона-гамма – к усилению цитотоксической активности макрофагов, NK-клеток и Т-киллеров; стимуляция экспрессии DR-антигенов HLA и синтеза ИЛ-1 – к усилению антителообразования; стимуляция синтеза колониестимулирующего фактора – к усилению лейкопоэза. То есть, Ликопид стимулирует все формы противоинфекционной защиты организма: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет. Кроме того, Ликопид стимулирует в печени системы цитохрома P-450, который обладает способностью разрушать различные токсины и ксенобиотики [9, с. 97-113].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и целесообразности назначения Ликопида в комплексной терапии больных псориазом в качестве иммуноадьюванта, что позволяет достичь хороших клинико-лабораторных результатов.

Выводы. Применение в системе комплексного лечения больных псориазом Ликопида в значительной степени повышает клиническую эффективность терапии. Это может достигаться и за счет иммуноадьювантного механизма действия данного препарата, патогенетическая обоснованность применения которого объясняется особенностями его синтеза путем гидролиза из клеточных стенок физиологической микрофлоры кишечника организма человека. Такая методика также в значительной степени позволяет восстанавливать до физиологического состояния как иммунологические, так и толерантные механизмы реактивности организма больных псориазом, что может зависеть и от эволюционно более приемлемых для человека препаратов, которые в своей основе производятся из компонентов его нормофлоры.

Перспективой дальнейших исследований будет установление корреляционных связей между исследованными биологическими веществами и состоянием микробиоты кишечника у больных псориазом.

Литература:

1. Кубанова А. А. Иммунные 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. Boyman O. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis / O. Boyman, C. Conrad, G. Tonel [et al.] // Trends Immunol. – 2007. – V. 28, № 2. – P. 51-57.
3. Ionov I. D. Self-sustaining pathological processes in skin psoriasis / I. D. Ionov // Medical Hypotheses. – 2009. – V. 72, № 2. – P. 171-173.
4. Юсупова Л. А. Розы дьявола / Л. А. Юсупова / Практическая медицина для каждого. – 2012. – № 1 (53). – С. 61-62.
5. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза псориаза и поиск новых лекарственных соединений для его терапии / А. Б. Лига, Т. В. Ухина, Е. В. Владимирова, Н. А. Шимановский // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 6. – С. 15-19.
6. Alexandroff A. B. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis / A. B. Alexandroff, M. Pauriah, C. C. Lang [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2009. – V. 161, № 1. – P. 1-7.
7. Адьюванты как важный компонент вакцин / Биопрепараты. – 2010. – № 4 (40).
8. Возможности применения иммуностимулирующего препарата ликопид в пульмонологии / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, С. Г. Ищук, Ю. А. Матвиенко // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 62-66.
9. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф плюс, 2010. – 552 с.