

Сорокина Е.В.¹, Масюкова С.А.², Ахматова Н.К.¹, Флакс Г.А.², Чалая Е.Л.², Головинов А.Л.²

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕКОТОРЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, г. Москва, Россия; ²кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО Московский государственный университет пищевых производств, 125080, г. Москва, Россия

К настоящему времени получены новые данные о функционировании клеточных и молекулярных механизмов врожденного иммунитета, расшифрованы ключевые эффекторы, с помощью которых осуществляется взаимодействие макроорганизма с патогенами и в дальнейшем – индуцирование комплекса защитных реакций. Нарушения координированного взаимодействия факторов врожденного и адаптивного иммунитета приводят к нарушению элиминации патогена, развитию патологического процесса и формированию хронических рецидивирующих торпидных к терапии форм инфекционных, инфекционно-аллергических, а также аутоиммунных заболеваний. Исследования, посвященные изучению роли врожденного иммунитета при эритемах, единичны, при микробной экземе – носят фрагментарный характер.

Ряд ключевых эффекторов при этих дерматозах не изучен. Выявление при комплексном клинико-иммунологическом изучении морфологических и функциональных нарушений в системе иммунитета позволит патогенетически обосновать необходимость и направленность терапии с учетом индивидуальных особенностей иммунного ответа.

Цель работы – определение роли факторов врожденного иммунитета в патогенезе эритем и микробной экземы, оценка клинико-иммунологической эффективности комбинированного метода лечения с помощью бактериальных иммуномодуляторов.

Материалы и методы. Обследованы 215 взрослых пациентов с эритемами, из них 88 больных многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ), 71 больной фиксированной эритемой (ФЭ), 37 больных мигрирующей эритемой, 19 больных кольцевидной центробежной эритемой Дарье (ЭКЦ) и 126 пациентов с микробной экземой. Всем больным в начале исследования и через 1 мес после терапии проведено исследование показателей иммунного статуса: экспрессии TLRs на МЛПК и кератиноцитах с помощью мАТ к TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9 (“Caltag Laboratories”, США) на проточном цитометре FC-500 (“Beckman Coulter”, США); содержания α -дефенсинов HNP1-3 и лакто-

феррина LF в сыворотке крови с помощью твердофазной ИФА тест-системы (HNP1-3, LF, Elisa Kit, “Nucult Biotech”, Нидерланды); концентрации свободных цитокинов в сыворотках/плазме/супернатантах МЛПК крови при помощи цитометрической тест-системы FlowCytomix Human Th1/Th2 11 plex с использованием мАТ к цитокинам (GM-CSF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, TNF α), (“Bender Med Systems”, Австрия).

Результаты. Больные микробной экземой были ранжированы на две группы в зависимости от проводимой терапии. Пациенты 1-й группы получали комбинированную терапию с применением поливалентного бактериального лизата Исмиген® (Ismigen) на фоне базисной терапии (сублингвально натошак по 1 таблетке 7 мг в сутки в течение 20 дней), 2-й группы – базисную терапию. Больных эритемами также ранжировали на группы в зависимости от проводимой терапии.

Комбинированную терапию с применением бактериальной поликомпонентной терапевтической вакцины Иммуовак® (назально-подкожным методом, согласно инструкции) получали 69 больных, базисную терапию – 72 больных эритемами. Клинический эффект терапии оценивали в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (24 мес), динамику лабораторных показателей оценивали через 1,5 мес.

При эритемах наиболее высокие уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 на МЛПК наблюдали в группе мигрирующей эритемы (МЭ) ($25,1 \pm 4,6$; $13,8 \pm 4,5$; $59,9 \pm 5,8$; $57,1 \pm 6,7$)%. Наиболее высокие значения экспрессии TLR2, TLR4 (до 85%) на МЛПК наблюдались у больных с наименьшей длительностью заболевания, что может свидетельствовать об истощении и снижении активации врожденных механизмов при воспалительном процессе. У больных многоформной экссудативной эритемой (МЭЭ) и кольцевидной центробежной эритемой Дарье (ЭКЦ) выявлены сравнимые высокие уровни экспрессии TLR3 ($34,9 \pm 4,8$ и $35,7 \pm 3,7$)% и TLR9 ($29,7 \pm 3,6$ и $26,9 \pm 5,5$)% на МЛПК соответственно, что происходит под влиянием вирусных лигандов (антигены, ДНК герпесвирусов). При высокой

степени тяжести микробной экземы выявили снижение экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках крови (до $2,56 \pm 0,22$ и $2,92 \pm 0,19$)% соответственно. При тяжелом течении микробной экземы снижение экспрессии распознающих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) приводит к нарушению распознавания пептидогликанов, липопротеинов бактериальной клеточной стенки, ЛПС грамотрицательных бактерий, липотейхоевых кислот грамположительных бактерий, а также дрожжеподобных грибов, метилированных CpG-мотивов бактериальной ДНК и способствует дальнейшему формированию тяжелых торпидных форм заболевания.

На клетках кожи из очагов МЭ выявлена высокая экспрессия TLR2 ($12,6 \pm 2,9$)% и TLR4 ($10,2 \pm 3,2$)%. Наибольшее число экспрессирующих TLR9 ($18,4 \pm 4,4$)% клеток в очагах наблюдали при МЭЭ. Показана высокая прямая корреляционная связь между частотой рецидивов МЭЭ и экспрессией TLR8 ($r = 0,613$; $p < 0,05$) на клетках кожи в очагах. Наибольшая экспрессия TLR8 в коже ($54,9 \pm 6,2$) выявлена в очагах ЭКЦ, что отражает хроническое воспаление. При МЭ также выявлена прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и экспрессией на клетках кожи TLR7 ($r = 0,937$), TLR8 ($r = 0,956$; $p < 0,05$), что подтверждает полученные нами данные у больных МЭЭ и ЭКЦ о том, что экспрессия этих рецепторов может отражать развитие хронического воспаления в коже и являться прогностическим маркером развития хронической формы эритемы.

В очагах микробной экземы выявлена повышенная экспрессия TLR2 ($4,5 \pm 0,9$)% и TLR4 ($5 \pm 1,3$)%, TLR7, TLR8, TLR9 ($12 \pm 1,7$ %, $12,5 \pm 2,8$ % и $9,5 \pm 1,1$ % соответственно). Наиболее высокие уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR9 наблюдались при остром течении, а TLR8 – при длительном хроническом течении.

В группе больных микробной экземой концентрация дефензинов HNP1-3 в плазме была снижена ($20,11 \pm 2,81$) нг/мл; концентрация лактоферрина снижена в 4 раза ($52,7 \pm 5,01$) нг/мл. Выявлена высокая обратная корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями HNP1-3 ($r = -0,793$), тяжестью течения микробной экземы и сывороточными уровнями HNP1-3 ($p < 0,05$).

Исходно при всех эритемах выявлено снижение содержания IL-2, повышенное содержание IL-4. При мигрирующей эритеме выявили прямую корреляционную связь между тяжестью течения и содержанием сывороточных IL-4 ($r = 0,571$) и IL-5 ($r = 0,65$); $p < 0,05$, что указывает на прогностическую значимость определения данных цитокинов. Выявленное при эритемах снижение IFN γ ведет к снижению эффективности противовирусного и антибактериального ответа.

При микробной экземе отмечена исходно повышенная продукция IL-1 β ($21,3 \pm 4,4$) пг/мл, IL-4 ($19,8 \pm 2,6$) пг/мл. Сниженная концентрация IL-10 в сыворотке крови, выявленная у больных микробной экземой, отражает снижение НК-клеточной активности и как следствие – нарушение лизиса инфици-

рованных клеток и элиминации патогенов, а также ослабление защиты В-клеток от апоптоза и снижение синтеза IgM и IgA. Выявили высокую прямую связь между тяжестью микробной экземы и содержанием IL-4 в сыворотке крови ($r = 0,672$; $p < 0,05$).

При оценке клинической эффективности терапии показано, что при эритемах в результате иммунотерапии препаратом Иммуновак тяжесть течения рецидивов снижалась с $10,67 \pm 3,34$ до $6,05 \pm 0,8$ (МЭЭ), с $4,48 \pm 3,48$ до $1,62 \pm 2,0$ (ФЭ), с $5,27 \pm 2,21$ до $1,57 \pm 2,7$ (МЭ), с $1,84 \pm 1,15$ до $1,1 \pm 0,4$, баллов (ЭКЦ). Лечебный эффект был достигнут в результате комбинированной терапии с применением препаратов Иммуновак при МЭЭ у 81,92% больных, при ФЭ у 100%, при ЭКЦ у 85,71% по сравнению с базисной терапией (22,22%; 88%; 50% больных МЭЭ, ФЭ и ЭКЦ соответственно). Стойкая клиническая ремиссия была достигнута в результате терапии с применением препаратов Иммуновак при МЭЭ в 45,45%, при ФЭ в 84,6%, при ЭКЦ в 28,57%. Базисная терапия вызвала стойкую ремиссию в 52% случаев ФЭ, при МЭЭ и ЭКЦ стойкая ремиссия не была зарегистрирована. Применение комбинированного метода терапии с использованием иммуномодулятора бактериального происхождения при эритемах обеспечивало коррекцию нарушений в системе врожденного и адаптивного иммунитета: расширение спектра экспрессируемых Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR3, TLR9) на МЛПК крови, клетках кожи и эпителиальных клетках зева (TLR2, TLR4, TLR3, TLR9, TLR8); коррекцию дисбаланса в системе Th1/Th2-лимфоцитов, повышение IL-2, IFN γ снижение IL-4; переключение В-лимфоцитов с синтеза высоких уровней IgE на синтез IgA и IgG.

Комплексный метод лечения больных микробной экземой с использованием бактериального лизата Исмиген оказался значительно эффективнее базисной терапии: стойкая клиническая ремиссия, значительное клиническое улучшение и клиническое улучшение достигнуто в результате комбинированной терапии соответственно у 59,15, 32,39, 8,45% больных. Комбинированная терапия сократила сроки лечения больных в 1,2 раза, длительность и частоту рецидивов в год в 1,4 и 3,8 раз соответственно, снизила тяжесть течения рецидивов в 2,4 раза по сравнению с базисной терапией (в 1,2 раза). Клиническая эффективность комбинированного метода терапии с использованием бактериального лизата Исмиген при микробной экземе коррелировала с коррекцией иммунологических нарушений: терапия вызывала повышение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) на МЛПК; уровней антимикробных пептидов α -дефензинов и лактоферрина сыворотки крови; снижение IL-1 β , IL-4; повышение IgG и снижение содержания IgE в сыворотке крови.

Таким образом, включение в терапию иммуномодуляторов бактериального происхождения способствует повышению клинической эффективности терапии, вызывает коррекцию иммунологических нарушений и является патогенетически обоснованным.