© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.521-092:612.017.1]-085.276.4

Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Давтян Е.В., Кубылинский А.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ

Кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Стойкие нарушения как клеточного так и гуморальных звеньев иммунитета способствуют развитию нуммулярной экземы. Тяжелые рефрактерные случаи экземы представляют сложную терапевтическую задачу. Все чаще встречающаяся резистентность экземы к стандартным методам терапии вынуждает специалистов прибегать к системному применению препаратов обладающих иммуносупрессивным действием и высоким риском развития серьезных осложнений.

***Материал и методы**. Проанализированы терапевтические возможности и безопасность нового отечественного иммуноактивного средства – L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у больных нуммулярной экземой, а также его влияния на состояние иммунного гомеостаза. Препарат был включен в комплексное лечение у 34 больных нуммулярной экземой. Группу сравнения составили 20 больных получавших стандартную терапию. В работе использованы высокочувствительные методы оценки иммунного статуса: цитокиновой системы, относительной аффинности антител и экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLRs).*

***Результаты** исследований показали, что в результате применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли у 24 (70,6%) пациентов наблюдалось клиническое излечение, значительное улучшение и улучшение у 9 (26,5%) больных. Только у 1 (2,9%) больного эффекта от проведенной терапии не наблюдалось. Каких-либо побочных действий и осложнений в процессе проводимой терапии не выявлено. В группе сравнения клиническое излечение достигнуто у 11 (55%) больных, эффекта от проводимой терапии не отмечено у 2 (10%).*

***Обсуждение.** После окончания курса терапии у 15 (44,1%) больных отмечалась четкая тенденция к нормализации аффинности иммуноглобулинов, интенсивность экспрессии TLR4 значительно снизилась и практически не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров. Применение данного препарата позволило быстро купировать клинические проявления нуммулярной экземы с сохранением длительной ремиссии, нормализовать процессы интерлейкинзависимой регуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности.*

Достоинством предложенной методики лечения больныхнуммулярнойэкземой является возможность ее применения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: *нуммулярная экзема; лечение; иммуномодулирующая терапия; L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль; интерлейкины; аффивность; Toll-подобные рецепторы.*

Для цитирования: Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Давтян Е.В., Кубылинский А.А. Оптимизация терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(6): 364-367. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-364-367

Udzhukhu V.Yu., Korotkiy N.G., Davtyan E.V., Kubylinskiy A.A.

OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC MEASURES IN PATIENTS WITH NUMMULAR ECZEMA

Department of dermatovenereology of pediatric faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Constant cellular and humoral immunity disorders promote the development of nummular eczema. Severe refractory cases of eczema represent a complex therapeutic problem. Increasingly eczema resistance to standard methods of therapy forces specialists to use systemic drugs with immunosuppressive action and a high risk of serious complications.

***Material and methods.** The therapeutic possibilities and safety of the new domestic immunoactive agent L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt in patients with nummular eczema and its effect on the immune homeostasis were analyzed. The drug was included in complex treatment in 34 patients with nummular eczema. The comparison group composed 20 patients who received standard therapy. The highly sensitive methods for assessing the immune status: the cytokine system, the relative affinity of antibodies and the expression of Toll-like receptors (TLRs) are used.*

***Results.** 24 (70.6%) patients had a clinical cure and 9 (26.5%) patients had a significant improvement after L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt treatment. Only 1 (2.9%) patient had no effect from the therapy. There were no any side effects and complications in the course of the therapy. In the comparison group, clinical cure was achieved in 11 (55%) patients, the effect of the therapy was not observed in 2 (10%) patients.*

***Conclusion.** After the termination of the course of therapy, 15 (44.1%) patients had a clear tendency to normalize the affinity of immunoglobulins, The intensity of TLR4 expression was significantly reduced and did not differ from those in healthy donors. The use of this drug quickly allowed to stop the clinical manifestations of nummular eczema with the preservation of long-term remission, to normalize the processes of*

interleukin-dependent regulation of the immune response and nonspecific resistance. The advantage of the proposed method of treatment is the possibility of using in outpatient settings.

Keywords: nummular eczema; treatment; immunomodulatory therapy; L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophan sodium salt; interleukins; affinity; Toll-like receptors.

For citation: Udzhukhu V.Yu., Korotkiy N.G., Davtyan E.V., Kubylinskiy A.A. Optimization of therapeutic measures in patients with nummular eczema. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2017; 20(6): 364-367. (in Russian). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-364-367

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 21 Nov 2017
Accepted 20 Dec 2017

Актуальность изучения экземы и разработки новых методов ее лечения обусловлена широкой распространенностью заболевания [1] и недостаточной эффективностью стандартных терапевтических методик [2, 3]. В настоящее время заболевания аллергического генеза, включая экзему выявляют у 15% населения высокоразвитых стран, причем в последние годы прослеживается устойчивая тенденция их роста [4]. Большинство авторов рассматривают экзему как полиэтиологическое заболевание, возникающее в результате комплексного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов [5, 6]. В развитии экземы большое значение придается эндокринным, обменным, нейрогенным нарушениям [7, 8], генетической предрасположенности [9], а также патологическим сдвигам в кининоген-кининовой системе [10]. Отмечена значимость иммунных нарушений в развитие экземы и ее рецидивов [11]. Иммунологические нарушения при микробной экземе заключались в угнетении клеточного звена иммунитета, сопровождающимся дефицитом общего количества Т-лимфоцитов и Т-супрессоров и ростом активности гуморального звена, характеризовавшегося увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и общего иммуноглобулина Е (IgE) [12]. Выявлены нарушения неспецифических факторов защиты в виде снижения функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов [13]. Возрастающая резистентность к стандартной терапии, включающей антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства и топические стероиды (ТС), все чаще вынуждает прибегать к системному назначению кортикостероидов и других видов иммуносупрессивной терапии, что нередко сопровождается серьезными нежелательными побочными действиями и осложнениями [14, 15].

Цель исследования – изучение терапевтических возможностей и безопасности применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли (ликопид) у больных нуммулярной экземой, его влияние на гуморальную регуляцию иммунного ответа и состояние неспецифической резистентности.

Для корреспонденции:

Уджуху Владислав Юсуфович, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 1253151, г. Москва, Россия. E-mail: sovet140011@mail.ru

For correspondence:

Udzhukhu Vladislav Yu., MD, PhD, DSc., professor of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: sovet140011@mail.ru

Information about authors:

Udzhukhu V.Yu., https://orcid.org/0000-0002-3351-9138;
Davtyan E.V., https://orcid.org/0000-0002-0695-7757;
Kubilinsky A.A., https://orcid.org/0000-0002-4645-8215.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 54 больных нуммулярной экземой (24 мужчины и 30 женщин) в возрасте от 19 до 64 лет. Изучение анамнеза показало, что первые клинические признаки заболевания наиболее часто отмечались в возрасте от 19 до 23 лет, а длительность заболевания составляла в среднем 3 ± 0,2 года. Клиническая картина: высыпания в основном локализовались на дистальных отделах конечностей (на тыльной стороне кистей, стоп, предплечий и голеней). У 8 больных патологический процесс носил более обширный характер, захватывая кожу плеч и верхней части спины. Заболевание начиналось с появления небольших монетовидных четко ограниченных эритематозных слегка приподнятых над поверхностью кожи очагов, на фоне которых возникали милиарные папулы, микровезикулы и эрозии. Наблюдалось мокнутие, образование корок и шелушение. Отдельные экзематозные очаги достигали 1–5 см в диаметре, а в ряде случаев сливались в более обширные зоны поражения.

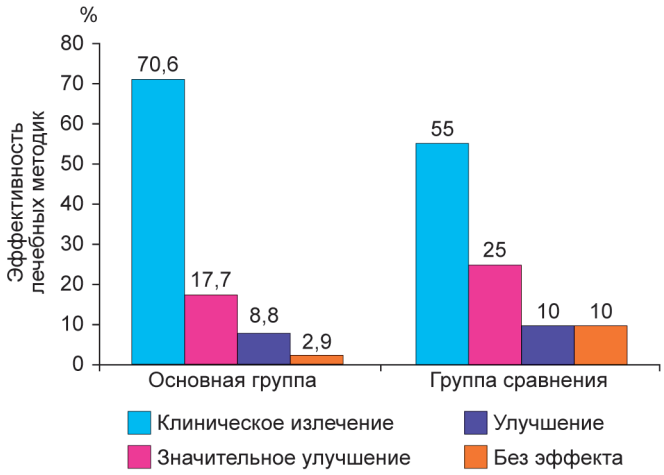
Лечение. В основную группу включили 34 больных, получавших комплексную терапию, включавшую антигистаминные средства и L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевую соль (ликопид). В группу сравнения вошли 20 больных, которым назначали антигистаминные, десенсибилизирующие препараты и ТС.

В контрольную группу вошли у 10 здоровых донора крови в возрасте от 24–35 лет.

При лечении больных нуммулярной экземой применяли ликопид (количество активного вещества приведено в пересчете на сухое вещество – 0,25 г; вспомогательные вещества: 9 г натрия хлорида; натрия гидроксида раствор 1 М до pH 6,0–7,5; 0,1 г бензалкония хлорида; до 1 л вода для инъекций). Препарат вводили по 2,0 мл внутримышечно ежедневно, курсом 10 инъекций.

Лабораторные исследования: концентрацию цитокинов и молекул агезии определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа, используя системы Pro-con (ООО «Протеиновый контур», Россия). Концентрацию фактора ингибирования миграции макрофагов в сыворотке крови определяли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Определение относительной аффинности антител основывалось на применении различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Для определения экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови, выделенные на градиенте фиколл-урографина мононуклеарные клетки инкубировали с FITC-меченными антителами к $CD14^+$, PE-меченными антителами к TLR2 и TLR4. Оценивали процент моноцитов ($CD14^+$), несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, и среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ), величину которой выражали в условных единицах (УЕФ) флюоресценции.

Иммунологические исследования проведены у 20 больных из основной группы до, в процеесе и после окончания терапии ликопидом. Иммунологические исследования также проведены в контрольной группе.



Оценка эффективности разных схем лечения больных нуммулярной экземой.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel 2016. Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Статистическую значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений считали статистически значимыми при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Уже с первых дней применения ликопида у больных нуммулярной экземой возникала положительная динамика в течение патологического процесса. Регрессировали неприятные субъективные ощущения (зуд, жжение, чувство стянутости кожи). К 8–10-му дню применения ликопида у большинства пациентов наблюдалось значительное снижение остроты воспалительных явлений (эритемы, микровезикул, мокнутия), уменьшалось шелушение и инфильтрация в области очагов поражения. В дальнейшем происходила эпителизация микроэрозий, поверхностных трещин, уменьшение площади пораженной кожи, а затем полное или частичное разрешение патологического процесса.

Оценку эффективности проводимой терапии ликопидом проводили согласно общепринятым критериям. Исчезновение всех клинических признаков и симптомов по сравнению с исходным состоянием расценивали как клиническое излечение. Снижение выраженности клинических признаков по сравнению с исходным состоянием и регресс большей части высыпаний, кроме остаточных явлений в виде гиперпигментированных либо депигментированных пятен или легкой эритемы определялось как значительное улучшение. Уменьшение остроты воспалительных явлений и площади пораженной кожи расценивали как улучшение. В случаях отсутствия положительной динамики или ухудшения в течение патологического процесса результаты проведенного лечения оценивались как «без изменений» или «ухудшение». Результаты лечения больных нуммулярной экземой представлены на **рисунке.**

Каких-либо побочных эффектов и осложнений в процессе проводимой терапии не выявлено. Результаты последующих наблюдений во временном интервале от 3 до 12 мес показали, что в основной группе рецидивы заболевания отмечены у 1 больного спустя 4 мес после проведенной терапии и у 2 больных через 6 и 8 мес после окончания лечения. В группе сравнения рецидивы экземы возникли у 3 больных после 3-месячной ремиссии и у 2 больных через 6 мес после применения ликопида. Рецидивы экземы у больных, как в основной группе, так и в группе сравнения в основном возникали после психоэмоционального стресса, нарушений в диете и употребления алкоголя.

Применение ликопида способствовало значительному повышению концентрации в периферической крови IL-10 (с 4,3 ± 0,2 до 14 ± 0,8 пг/мл при 14,5 ± 0,9 пг/мл у здоровых доноров, что в свою очередь приводило к уменьшению выработки провоспалительных интерлейкинов. В сосудистом русле показатели TNFα снизились с 97,6 ± 3,8 до 28,1 ± 2,0 пг/мл при 25,4 ± 1,9 пг/мл у здоровых доноров, а IL-4 – с 70,4 ± 2,9 до 16,4 ± 1,3 пг/мл при референтных значениях 16,2 ± 1,3 пг/мл. После проведенного лечения ликопидом содержание в крови IL-12 значительно повысилось (с 28,1 ± 2,5 пг/мл до 39,1 ± 2,9 пг/мл при 38,5 ± 2,6 пг/мл у здоровых доноров), приведя к восстановлению оптимального уровня естественной резистентности. Учитывая, что фактор ингибирования миграции макрофагов является ключевым регулятором, как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, целесообразным было изучение его продукции у больных основной группы. Проведенные исследования показали, что под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли изначально высокие значения фактора ингибирования миграции макрофагов в крови уменьшились до референтных значений (соответственно 32,8 ± 3,7 нг/мл, 7,4 ± 0,8 нг/мл при 5,8 ± 0,7 нг/мл у здоровых доноров). Таким образом, применение ликопида существенно ограничило способность фактора ингибирования миграции макрофагов стимулировать секрецию TNFα и IL-1β, а также поступление макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов в экзематозные очаги поражения. При оценке иммунного статуса выявлено снижение показателей аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у 25 (73,5%) больных основной группы. До лечения нормальные показатели аффинности определялись у 9 (26,5%) больных этой группы, снижение в пределах 500–1000 усл. ед. – у 18 (52,9%), ниже 500 усл. ед. – у 7 (20,6%) больных. Таким образом, у больных нуммулярной экземой низкоаффинные антитела обладали недостаточной способностью активировать комплемент и осуществлять опсонизацию микробов и элиминацию бактериальных антигенов из внутренней среды организма. Кроме того, низкоаффинные антитела, адсорбируясь на мембранах клеток и не вызывая значительного бактерицидного воздействия, вызывали сенсибилизацию к микробным антигенам. После окончания курса терапии ликопидом у 15 (44,1%) больных отмечалась четкая тенденция к нормализации аффинности иммуноглобулинов, причем у 10 (29,4%) пациентов данные показатели восстановились до нормы. Показатели IgA, IgM и IgG существенно не изменились. Исследование поверхностной экспрессии TLR позволили выявить у больных нуммулярной экземой статистически значимое повышение интенсивности флюоресценции лимфоцитов для рецепторов TLR4 по сравнению с референтными значениями (61,8 ± 6,3 и 41,5 ± 3,8 УЕФ соответственно) на фоне незначительных отклонений значений экспрессии TLR2. После проведенного лечения ликопидом интенсивность экспрессии TLR4 значительно снизилась и практически не отличалась от аналогичных показателей у здоровых доноров. По-видимому, уменьшение экспрессии TLR4 на лимфоцитах явилось препятствием на пути чрезмерной дифференцировке Th1-клеток и выработки ими провоспалительных цитокинов.

 DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-364-367

Обсуждение

Применение ликопида в комплексной терапии позволило быстро купировать клинические проявления нуммулярной экземы и значительно продлить состояние стойкой клинической ремиссии. Простота данной методики, не сопровождающейся возникновением нежелательных осложнений, дает основания для ее использования в амбулаторных условиях. В результате проведенной работы установлены механизмы иммуноактивного действия ликопида, обеспечивавших высокий терапевтический эффект. Применение ликопида позволило восстановить адекватный уровень интерлейкинзависимого регуляторного ответа и процессов клеточной интернализации, оказало значительное положительное влияние на развитие естественного антибактериального иммунитета.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли при лечении больных нуммулярной экземой. Препарат по силе воздействия не уступает стандартным методам терапии, а в ряде случаев и превосходит их, позволяя не только быстро купировать патологический процесс, но и вызвать стойкую клиническую ремиссию, оказывает нормализующее воздействие на основные системы врожденного и адаптивного иммунитета.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Патрушев А.В. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения экземы. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011; (1): 97–105.
2. Оркин В.Ф., Олехнович Р.М. Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение). *Дерматовенерология и косметология*. 2002; (2): 24–6.
3. Прошутинская Д.В., Скрипкина П.А. Нуммулярная экзема у детей и взрослых: клиническая картина и дифференцированный подход к терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (6): 85–8.
4. Кохан М.М., Кеникфест Ю.В., Летаева О.В., Кащеева Я.В. Эффективность инновационной лекарственной формы спрея для наружного применения бетаметазона дипропионата в терапии больных стероидчувствительными дерматозами. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(2): 15–9.
5. Легессе Дорсисса Гобена, Прохоренков В.И. О патогенезе экземы (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2003; 25(1): 65–7.
6. Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербакова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14(2): 11–6.
9. Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р., Захарченко В.Д. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(1): 109–16.
11. Задорожный Б.А., Олефиренко В.Ф. Изменения кининогенкининовой системы у больных экземой. *Врачебное дело*. 1975; (1): 112–5.
16. Данилова А.А. Общие подходы к терапии экземы в практике врача-интерниста. *Лечащий врач*. 2011; (8): 94–7.

***Остальные источники литературы пп. 7, 8, 10, 12–15 см. в* References.**

REFERENCES

1. Sukharev A.V., Nazarov R.N., Patrushev A.V. Specific features of pathogenic mechanism, clinical presentations and treatment of eczema. *Plastic Surgery and Cosmetology. Russian Journal (Plasticheskaya Khirurgiya I Kosmetologiya)*. 2011; (1): 97–105. (in Russian)
2. Orkin V.F., Olekhnovich R.M. Infected eczema (clinic, pathogenesis, treatment). *Dermatovenereology and cosmetology. Russian Journal (Dermatovenerologiya i Kosmetologiya)*. 2002; (2): 24–6. (in Russian)
3. Proshutinskaya D.V., Skripkina P.A. Nummular eczema among children and adults: a clinical picture and differentiated approach to therapy. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2015; (6): 85–8. (in Russian)
4. Cokhan M.M., Kenikfest YU.V., Letaeva O.V., Kashcheeva YA.V. The efficiency of the innovative dosage form of the spray for external use betamethasone dipropionate in the therapy of steroidsensitive dermatosis. *Russian Journal of skin and venereal diseases (Rosiiskii Zhurnal Kozhnkh i Venericheskikh Boleznei)*. 2015; 18(2): 15–9. (in Russian)
5. Legesse D.G., Prokhorenkov V.I. On the pathogenesis of eczema (literature review). *Siberian medical review. Russian Journal (Sibirskoe Medicinskoe Obozrenie)*. 2003; 25(1): 65–7. (in Russian)
6. Rozhivanova T.A., Polesko I.V., Shcherbakova M.Yu. Modern ideas on microbiocenosis of skin and intestinal tract among patients with eczema and metabolic syndrome. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya Dermatologiya i Venerogiya)*. 2015; 14 (2): 11–6. (in Russian)
7. Drago L., Toscano M., Pigatto P.D. Probiotics: immunomodulatory properties in allergy and eczema. *G. Ital. Dermatol. Venereol*. 2013; 148(5): 505–14.
8. Oh S., Yap G.C., Hong P.Y., Huang C.H., Aw M.M., Shek L.P., et al. Immune-modulatory genomic properties differentiate gut microbiota of infants with and without eczema. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0184955. doi: 10.1371/journal.pone.0184955.
9. Abdrahimova N.A., Mustafina G.R., Hismatullina Z.R., Zaharchenko V.D. Immunological concept of the development of microbial eczema. *Russian Medical Journal of Bashkortostan (Medicinskii Vestnik Bashkortostana)*. 2014; 9(1): 109–16. (in Russian)
10. Halberg M. Nummular eczema. *J. Emerg. Med.* 2012; 43(5): e327–8. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.031.
11. Zadorozhny B.A., Olefirenko V.F. Changes of the kininogen-kinin system in patients with eczema. *Medical Practice. Russian Journal (Vrachebnoe Delo)*. 1975; (1): 112–5. (in Russian)
12. Yang Z., Zeng B., Wang C., Wang H., Huang P., Pan Y. MicroRNA-124 alleviates chronic skin inflammation in atopic eczema via suppressing innate immune responses in keratinocytes. *Cell. Immunol*. 2017; 319: 53–60. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.08.003.
13. Kasteler J.S., Petersen M.J., Vance J.E., Zone J.J. Circulating activated T lymphocytes in autoeczematization. *Arch. Dermatol*. 1992; 128(6): 795–8.
14. Brown S.J. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies. *J. Pathol*. 2017; 241(2): 140–5.
15. Spirig W., Elsner P. Current eczema therapy. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax*. 1994; 83(23): 718–21.
16. Danilova A.A. General approaches to treatment of eczema in the practice of internist. *Attending physician. Russian Journal (Lechashii Vrach)*. 2011; (8): 94–7. (in Russian)

Поступила 21.11.17
Принята к печати 20.12.17