

На правах рукописи

Давтян Екатерина Викторовна

**ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ L- ИЗОЛЕЙЦИЛ -L-
ГЛУТАМИЛ- L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ В
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМЫ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

г. Москва, 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор **Короткий Николай Гаврилович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Ломоносов Константин Михайлович**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, профессор кафедры

доктор медицинских наук, доцент **Жукова Ольга Валентиновна**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2018 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.10 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://rsmu.ru>
ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу:
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 __ года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Шарова Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность изучения экземы обусловлена ее широкой и растущей распространенностью, хроническим течением с частыми, длительно протекающими рецидивами, сложностями выбора эффективных лечебных мероприятий, обусловленными недостаточно изученным патогенезом (Терентьев С. Ю., 2009; Прошутинская, Д. В., 2015; Дональд Рудикофф, 2017). По данным многочисленных исследователей экзема в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов кожи, составляя от 30 до 40% всех кожных заболеваний (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1993; Потекаев, Н.Н., 2006; Simpson C.R. et al., 2002; Sticherling M., 2017). Причиной такой ситуации является широкая сенсibilизация населения, обусловленная негативным влиянием многочисленных экологических «новаций». Согласно современным представлениям экзема является системным полиэтиологическим иммуноопосредованным дерматозом, который возникает на фоне генетической предрасположенности, дисфункционального состояния нервной, иммунной системы и желудочно-кишечного тракта (Дедкова А.В., 2009; Кончугова Т.В., 2010; Денисова Я. Е., 2014; Лукьянчикова Л. В, 2016; Naumann A. et al., 2001; Martínez et al., 2016). Вместе с тем, к триггерным фактам можно отнести действие раздражающих кожу веществ, различных инфекционно-аллергических процессов, а также поражение периферических нервов, вызывающее развитие посттравматической экземы (Хайдаралиева, Ш.З., 2008; Анофриева Н. В., 2010; Каракаева А.В., 2014; Lazzarini R. et al., 2004; Krupa Shankar D.S., 2005). Течение экземы отличается широкой вариабельностью: от островоспалительных распространенных форм до локализованных разновидностей заболевания, сопровождающихся инфильтративными изменениями. Различают истинную, микробную, дисгидротическую, и себорейную формы заболевания (Кубанова А.А., 1986). Ряд авторов нуммулярную экзему считают самостоятельной формой заболевания

(Karvonen J., 2001), другие же относят ее к микробной разновидности экземы (Halberg M., 2012). В настоящее время доказано, что иммунные нарушения являются одними из наиболее значимых в каскаде патологических процессов приводящих к возникновению экземы. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о серьезных сдвигах в иммунном статусе больных как со стороны иммунорегуляторных, так и иммуноэффektorных звеньев, что дает основание рассматривать эту проблему с точки зрения иммунопатологии. Выявлено, что патогенез экзематозного процесса в немалой степени обусловлен дисбалансом иммунной системы, выражающимся в разнонаправленных изменениях в содержании различных популяций Т-лимфоцитов периферической крови, изменении иммунорегуляторного индекса, дефиците Т-супрессоров на фоне активации гуморального звена, росте количественного содержания В-лимфоцитов и различных иммуноглобулинов, патологических сдвигах концентрации физиологически активных веществ (Иголина И. А., 2011; Зинатулина Г. М., 2016). В ряде работ показано, что при микробной экземе в эпидермисе и дерме в ответ на присутствие различных антигенов в основном микробного происхождения развивается хроническая воспалительная реакция (Муниева С. Х., 2006). Нередко при микробной экземе в кровяном русле появляется большое количество циркулирующих иммунных комплексов средних и малых размеров, повреждающих собственные микроструктуры с образованием аутоантигенов, способствующих возникновению аутоантител. Установлено также, что течение нуммулярной экземы нередко сопровождается нарушением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, комплементарной системы, усилением процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной активацией антиоксидантной системы (Добдина А. Ю., 2015; Jumie J. et al., 2011). Тем не менее, цитокиновый статус у больных нуммулярной экземой практически не изучен, а единичные работы не дают объективного представления о состоянии цитокиновой системы и патогенетическом значении ее нарушений в развитии патологического

процесса (Вандышева М.А. и соавт., 2011; Тимофеева А.Н., 2012; Стадникова, А. С., 2016; Elsner P., 2006).

Сохраняет актуальность разработка новых более эффективных методов лечения данного дерматоза (Добдина А. Ю., 2015; Aguayo-Leiva I.R. et al., 2011; Van Zuuren E.J. et al., 2017). Широко применяемое в настоящее время комплексное лечение с использованием антигистаминных и десенсибилизирующих средств, антибактериальных препаратов в целом ряде случаев не позволяет купировать воспалительный процесс, что часто приводит к необходимости системного применения иммуносупрессивной терапии (Олисова О.Ю., 20013; Roberts H. et al., 2010; Das A. et al., 2017; Fölster-Holst R. et al., 2017). Вместе с тем положительный опыт применения различных иммуноактивных средств (тимопоэтины и препараты полисахаридной природы, активаторы различных процессов неспецифической резистентности, включая моноцитарно-макрофагальную систему) дает основания считать дальнейшее изучение эффективности иммуностропных препаратов при лечении экземы перспективным направлением в дерматологии.

Цель настоящего исследования:

Обосновать применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли в комплексной терапии больных нуммулярной экземой.

В соответствие с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности клинического течения нуммулярной экземы и разработать клинико-диагностические критерии для дифференциальной диагностики данного дерматоза.

2. Исследовать динамику изменений провоспалительных, противовоспалительных, регуляторных интерлейкинов, MIF и молекул адгезии у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

3. Провести анализ изменений экспрессии Толл-подобных рецепторов на нейтрофилах и моноцитах периферической крови и аффинности

сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

4. Изучить клиническую эффективность и безопасность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли и разработать показания для ее применения у больных нуммулярной экземой.

Научная новизна работы

У больных нуммулярной экземой выявлены патогенетически значимые нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, характеризующиеся патологическими сдвигами в цитокиновом статусе и системе молекул адгезии на фоне снижения аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и нарушений экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови. Получены данные свидетельствующие о выраженном иммуномодулирующем влиянии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на состояние иммунного гомеостаза у больных нуммулярной экземой. Устранение диспропорций в цитокиновом профиле и системе молекул адгезии под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли приводило к нормализации уровня в периферической крови MIF и IL-10, обладающих иммунорегуляторным действием и восстановлению межклеточной ассоциации. В результате включения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли в комплекс лечебных мероприятий у больных нуммулярной экземой устранялись нарушения механизмов неспецифической резистентности, что выражалось в нормализации уровня IL-12 в крови, аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови. Впервые разработан, обоснован и применен у больных нуммулярной экземой комплексный метод лечения, включающий L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль.

Научно-практическое значение

Результаты проведенных клинико-иммунологических исследований, выявившие нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, послужили основой для разработки патогенетически обоснованного подхода к совершенствованию терапии больных нуммулярной экземой. Впервые разработанный комплексный метод лечения больных нуммулярной экземой, включающий L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, позволил значительно повысить клиническую эффективность терапевтических мероприятий и удлинить сроки ремиссии. Разработанные клинико-лабораторные критерии расширили возможности для дифференциальной диагностики нуммулярной экземы и могут быть использованы для контроля эффективности проводимого лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. К особенностям нуммулярной экземы на современном этапе относятся возникновение заболевания в молодом возрасте, отсутствие излюбленной локализации патологического процесса, преобладание инфильтративных изменений, полиморфизм сыпи, хроническое течение дерматоза резистентное к стандартным методам терапии.

2. Нуммулярная экзема возникает и протекает на фоне диспропорций в цитокиновом статусе, в виде повышенной продукции MIF, IL-17, снижения в крови IL-10, обладающего иммунорегуляторным действием и IL-12, ключевого цитокина отвечающего за эффективную противоинфекционную защиту.

3. У больных нуммулярной экземой выявлены снижение аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и изменения экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови на фоне значительного роста мембранных форм молекул адгезии.

4. Иммунокоррекция L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой характеризуется нормализующим

воздействием на состояние врожденного и адаптивного иммунитета, а также препятствует попаданию воспалительных клеток в область пораженной кожи.

5.Метод комплексного лечения больных нуммулярной экземой, включающий применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли сочетает высокую клиническую эффективность с безопасностью применения, позволяя вызвать длительную ремиссию заболевания

Степень достоверности и внедрение результатов исследования.

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах использования в проведенных исследованиях методического подхода, позволившего обеспечить представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и расчётов, а также путем применения аналитических методов подтвердить достоверность описания полученных результатов.

Полученные результаты клинико-иммунологических исследований внедрены в повседневную практику работы филиалов «Черемушкинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Материалы диссертационной работы применяются на лекциях и практических занятиях у студентов и ординаторов на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены и апробированы на научных конференциях кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и филиалов «Черемушкинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Апробация состоялась на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры дерматовенерологии педиатрического

факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России при участии сотрудников филиалов «Черемушинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 12 от «19» июня 2018 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4- в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Диссертантом выполнен обзор научных литературных данных, представленных в работах отечественных и зарубежных авторов, которые представляют современные представления о механизмах развития нуммулярной экземы, ее классификации, клиническом течении и наиболее эффективных методах ее терапии. Самостоятельно проведено клиническое обследование больных, которое включало исследование анамнеза, характера триггерных факторов, особенностей клинического течения нуммулярной экземы с использованием высоковалидных индексов качества, эффективности ранее проводимой терапии. Автором разработан дизайн диссертационного исследования, сформированы две группы пациентов, в одной из которых применялся комплексный метод, включавший L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, а в другой – стандартную терапию. Автором проведен анализ полученных результатов клинических и иммунологических методов обследования и их статистическая обработка, сформулированы основные выводы и практические рекомендации по применению разработанных методов терапии больных нуммулярной экземой.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы: методы исследования и лечения,

клиническая характеристика больных нуммулярной экземы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Указатель литературы включает 135 работ отечественных и 67 работ зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 31 рисунком и содержит 20 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10-кожные и венерические болезни (кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в нормальном состоянии и патологии) и 3 и 4 пунктам формулы специальности.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия, объем и методы исследований

Данное исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова (протокол № 164 от 17.04.2017).

Наблюдалось 56 больных нуммулярной экземой (27 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 19 до 65 лет. Длительность заболевания в среднем составила $2\pm 0,3$ года. Дебют нуммулярной экземы отмечался в возрасте $26,9\pm 4,8$ лет.

Критерии включения в исследование: клинический диагноз «Нуммулярная экзема»; возраст больных от 18 до 65 лет; отсутствие иммуносупрессивной терапии в течение последних шести месяцев, понимание больным цели исследования и подписание им информированного согласия.

Критерии исключения: онкологические заболевания, сопутствующая патология в стадии обострения, беременность, период лактации, инфицирование ВИЧ, вирусом гепатита В и С, туберкулезом, сифилисом.

Методом рандомизации были сформированы 2 группы больных (Таблица 1). Основную группу составили 36 больных, которым назначалась комплексная терапия, включавшая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль вводилась внутримышечно ежедневно по 2,0 (на курс - 10 инъекций). Одновременно применялись антигистаминные препараты (лоратадин, акривастин, цитеризин) на протяжении 14 дней.

В группу сравнения вошли 20 пациентов, которым назначалось стандартное лечение. В группе сравнения больные получали антигистаминные препараты (лоратадин, акривастин, цитеризин и др.), десенсибилизирующую терапию (глюконат кальция 10% в/в №10, тиосульфат натрия 30% по 10 мл в/в №10), препараты, улучшающие микроциркуляцию (0,9% гемодез, 1,5% реамберин) и различные средства наружной терапии.

Таблица 1

Распределение больных, получавших различные виды лечения

Группы больных	Метод лечения	Количество больных
Основная группа	Комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль	36 (64,3%)
Группа сравнения	Стандартная терапия	20 (35,7%)

Больным нуммулярной экземой до лечения и после окончания терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью проводились комплексные общелабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и иммунологическое обследование.

С помощью иммуноферментного анализа определяли уровень FNO- α , IL-4, IL-10, IL-12 и IL-17 в сыворотке крови. Исследования проводили с помощью иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера «SkyLine» (ELMI, Латвия) и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали коммерческие наборы реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Имунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили с помощью непрямой иммунофлуоресценции, используя моноклональные антитела серии ИКО. Определение относительной аффинности (ОА) антител проводилось с помощью различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание растворимых антигенов CD50 и CD54 (соответственно sCD50 и sCD54) изучалось иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты проводимых исследований выражались в условных единицах (У/мл). Содержание МИФ в сыворотке крови измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Для определения экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови, выделенные на градиенте фиколл-урографина мононуклеарные клетки, инкубировали с FITC-мечеными антителами к CD14⁺, PE-мечеными антителами к TLR2 и TLR4 с контролем в течение 30 мин. при температуре 4⁰С. Анализ экспрессии TLR2 и TLR4 проводили на проточном цитофлуориметре. Оценивали процент моноцитов (CD 14⁺ - клеток), несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, и среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ), величину которой выражали в условных единицах (усл. ед.) флуоресценции.

Оценка интенсивности зуда проводилась с помощью международного индекса Behavioral rating scores (BRS) в форме опросника, который заполнялся больными. Исследование качества жизни (КЖ) проводилась с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и индекса САН, отражающего самочувствие, активность, настроение.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере при использовании программ Microsoft Word и Microsoft Excel (Windows). Вычислялись средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Достоверность

оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Установлено, что наиболее частыми факторами, провоцировавшими возникновение нуммулярной экземы, являлись психо-эмоциональный стресс, частое воздействие на кожу синтетических моющих средств и нарушение диеты. К особенностям клинической симптоматики нуммулярной экземы относились длительное хроническое течение, сопровождающееся интенсивным зудом, значительным повышением ДИКЖ ($17,4 \pm 1,1$ баллов), на фоне сниженного усредненного значения индекса САН ($3,2 \pm 0,12$ баллов). Патологический процесс в основном носил инфильтративный полиморфный характер, отсутствовала излюбленная локализация высыпаний, редко выявлялись везикуло-пустулезные элементы, микроэрозии, везикуляция и мокнутие. Проведенные исследования показали, что у больных нуммулярной экземой в периферической крови достоверно снижена ($p < 0,05$) концентрация IL-12 (до $22,4 \pm 2,6$ пг/мл) по сравнению с референсными значениями ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл). Наблюдалось выраженное снижение ($p < 0,05$) уровня IL-10 в периферической крови (до $4,1 \pm 0,2$ пг/мл при референсных значениях $18,8 \pm 0,5$ пг/мл). Концентрация IL-17 в сыворотки крови у пациентов с нуммулярной экземой равнялась $6,1 \pm 1,0$ пг/мл, а у здоровых доноров - $0,22 \pm 0,1$ пг/мл. Количественное содержание MIF значительно превышало ($p < 0,05$) референсные значения ($39,9 \pm 3,3$ нг/мл – у больных нуммулярной экземой и $5,4 \pm 0,8$ нг/мл – у здоровых доноров). Относительное содержание мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ в периферической крови было значительно снижено ($p < 0,05$) по сравнению с референсными значениями. Вместе с тем отмечен резкий рост уровня в сыворотки крови растворимых антигенов sCD50 и sCD54. Снижение интенсивности флуоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 у больных нуммулярной экземой по сравнению со здоровыми донорами носило статистически значимый

характер. Вместе с тем, выявлено значительное повышение интенсивности флуоресценции моноцитов для рецепторов TLR4 ($P < 0,05$).

Нормальные значения аффинности сывороточных анти-ОАД-антител выявлены у 11 (36,7%) пациентов, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 15 (50%), менее 500 ус. ед. - у 4 (13,3%) больных. В то время как у здоровых доноров нормальные значения аффинности сывороточных анти-ОАД-антител прослеживались у 33 (82,5%) человек, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 7 (17,5%). У всех пациентов до лечения определялся нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов.

L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказала положительное влияние на состояние цитокиновой системы у больных нуммулярной экземой (Таблица 2). Так, сниженная в исходном фоне концентрация IL-12 резко повышалась до $41,1 \pm 3,2$ пг/мл, практически достигая референсных значений ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл). Повышение концентрации в крови IL-12 оказывало нормализующее влияние на состояние врожденного и клеточно-опосредованного иммунитета, усиливая противовирусную и противомикробную защиту. На фоне повышения концентрации в крови IL-12 определялось значительное снижение количественного содержания IL-17 в сосудистом русле с $6,1 \pm 1,0$ пг/мл до $0,35 \pm 0,1$ пг/мл при референсных значениях равных $0,22 \pm 0,1$ пг/мл. Учитывая тот фактор, что IL-17 является одним из основных провоспалительных интерлейкинов, снижение его выработки способствовало значительному уменьшению интенсивности воспалительной реакции в зоне очагов поражения. После проведенного лечения количественное содержание IL-10 в сосудистом русле значительно увеличилось с $4,1 \pm 0,2$ пг/мл до $17,9 \pm 0,5$ пг/мл, достигнув референсных значений равных $18,8 \pm 0,5$ пг/мл. Такая динамика альтерации IL-10 способствовала снижению выработки других провоспалительных интерлейкинов. В частности, у больных нуммулярной экземой наблюдалось статистически достоверное падение концентрации в периферической крови FNO- α с $83,8 \pm 2,7$ пг/мл до $23,8 \pm 0,7$ пг/мл при $21,1 \pm 0,6$ пг/мл – у здоровых

доноров. Уменьшалась также концентрация IL-4 - с $71,2 \pm 2,4$ пг/мл до $14,5 \pm 0,5$ пг/мл при референсных значениях равных $10,3 \pm 0,4$ пг/мл. Нормализация количественного содержания FNO- α и IL-4 значительно уменьшала воспалительный потенциал у больных нуммулярной экземой, вследствие снижения активации макрофагов и адгезии активированных мононуклеарных клеток в очаги воспаления.

Количественное содержание MIF в периферической крови больных нуммулярной экземой уменьшалось с $39,9 \pm 3,3$ нг/мл до $6,7 \pm 0,9$ нг/мл при $5,4 \pm 0,8$ нг/мл – у здоровых доноров. Снижение уровня MIF в сосудистом русле оказало положительное действие на течение патологического процесса у больных нуммулярной экземой, так как уменьшение его концентрации усиливало миграцию фагоцитов из пораженной кожи и тем самым способствовало регрессу воспалительных явлений.

Таблица 2

Альтерация цитокинов у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

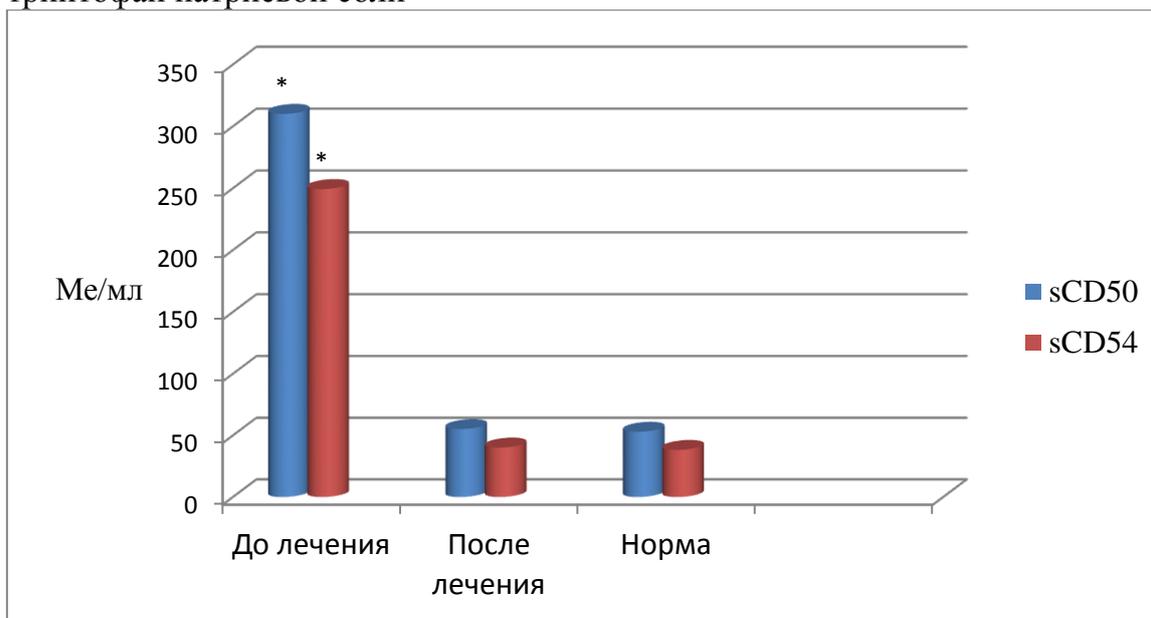
Цитокины (пг/мл)	До лечения (n=30)	После лечения (n=30)	Здоровые доноры (n=40)
IL-12	$22,4 \pm 2,6^*$	$41,1 \pm 3,2$	$39,8 \pm 3,1$
IL-17	$6,1 \pm 1,0^*$	$0,35 \pm 0,1$	$0,22 \pm 0,1$
IL-10	$4,1 \pm 0,2^*$	$17,9 \pm 0,5$	$18,8 \pm 0,5$
IL-4	$71,2 \pm 2,4^*$	$14,5 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,4$
FNO- α	$83,8 \pm 2,7^*$	$23,8 \pm 0,7$	$21,1 \pm 0,6$
MIF	$39,9 \pm 3,3^*$	$6,7 \pm 0,9$	$5,4 \pm 0,8$

* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

В результате проведенного комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, наблюдалось статистически достоверное уменьшение концентрации в сыворотке крови антигенов sCD50 до $55,1 \pm 4,2$ Me/мл и sCD54 до $40,1 \pm 3,9$ Me/мл (Рисунок 1). Вместе с тем отмечался значительный рост относительного содержания в

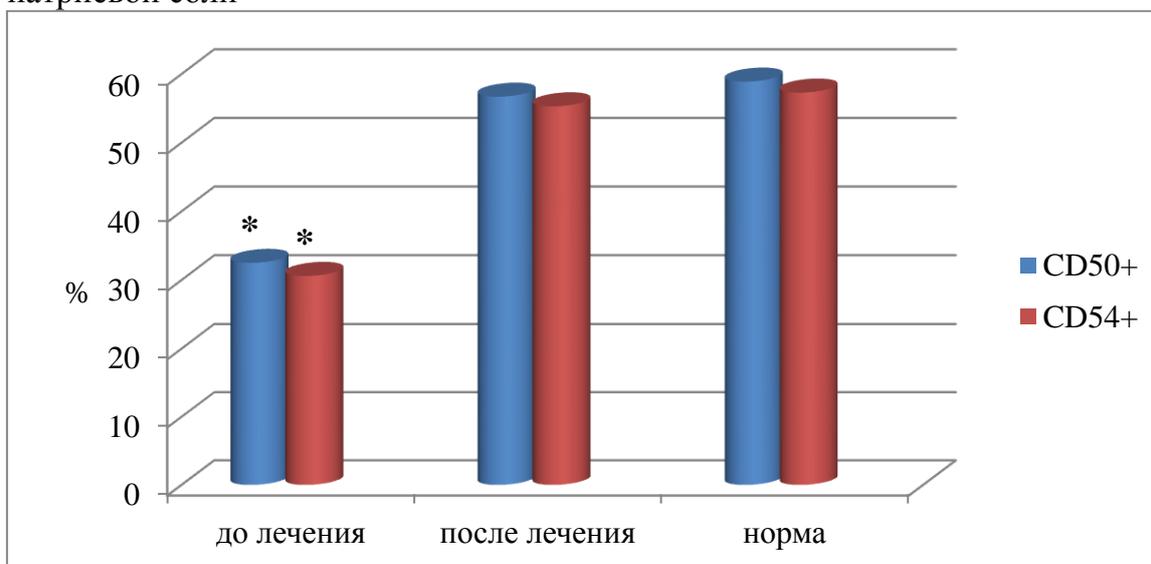
крови больных нуммулярной экземой мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ (Рисунок 2). Изменения в системе молекул адгезии вызвали снижение стимулирующего действия растворимых антигенов CD50 и CD54 на клеточную миграцию и привели в конечном итоге к снижению интенсивности воспалительной реакции у больных нуммулярной экземой.

Рисунок 1 -Альтерация sCD50 и sCD54 под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров (p<0,05)

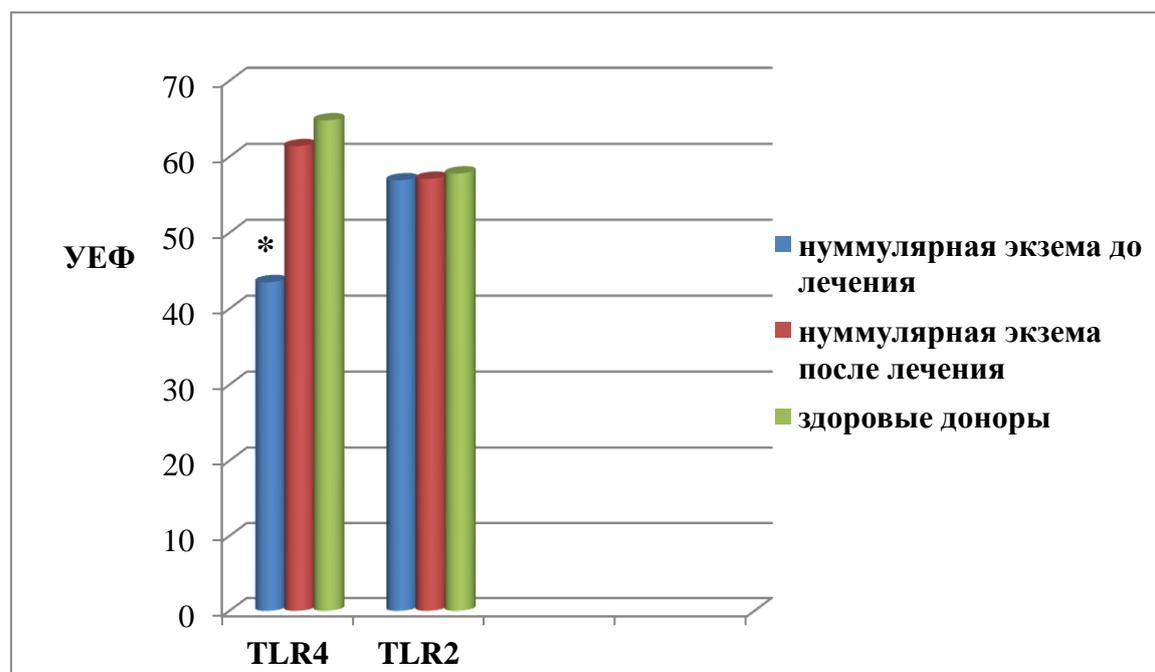
Рисунок 2- Динамика уровня содержание CD50⁺ и CD54⁺ в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров (p<0,05)

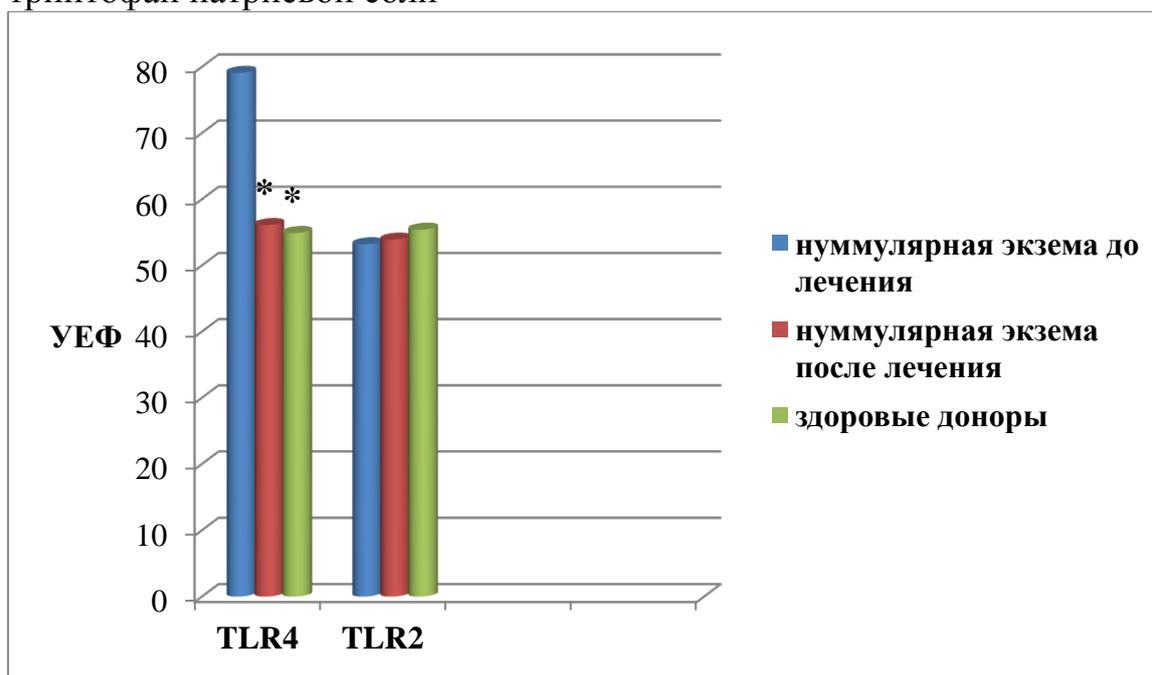
После окончания лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой (Рисунок 3) установлено значительное повышение интенсивности флуоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 (с $43,5 \pm 2,2$ УЕФ до $61,4 \pm 3,1$ УЕФ при референсных значениях равных $64,8 \pm 3,1$ УЕФ). Вместе с тем интенсивность экспрессии TLR2 на нейтрофильных лейкоцитах существенно не изменилась ($56,9 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой до лечения, $57,1 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой после лечения и $57,8 \pm 2,9$ УЕФ - у здоровых доноров). Под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли (Рисунок 4) произошло статистически достоверное снижение интенсивности флуоресценции моноцитов для рецепторов TLR4 с $79,1 \pm 3,9$ УЕФ – в исходном фоне до $56,1 \pm 2,9$ УЕФ – после лечения, при референсных значениях - $54,9 \pm 2,8$ УЕФ. В то время как уровень экспрессия рецептора TLR2 после окончания лечения практически не изменился ($54,9 \pm 2,9$ УЕФ).

Рисунок 3 - Динамика уровня экспрессии нейтрофильными лейкоцитами TLR2 и TLR4 у больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 4 - Динамика уровня экспрессии моноцитами TLR2 и TLR4 у больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

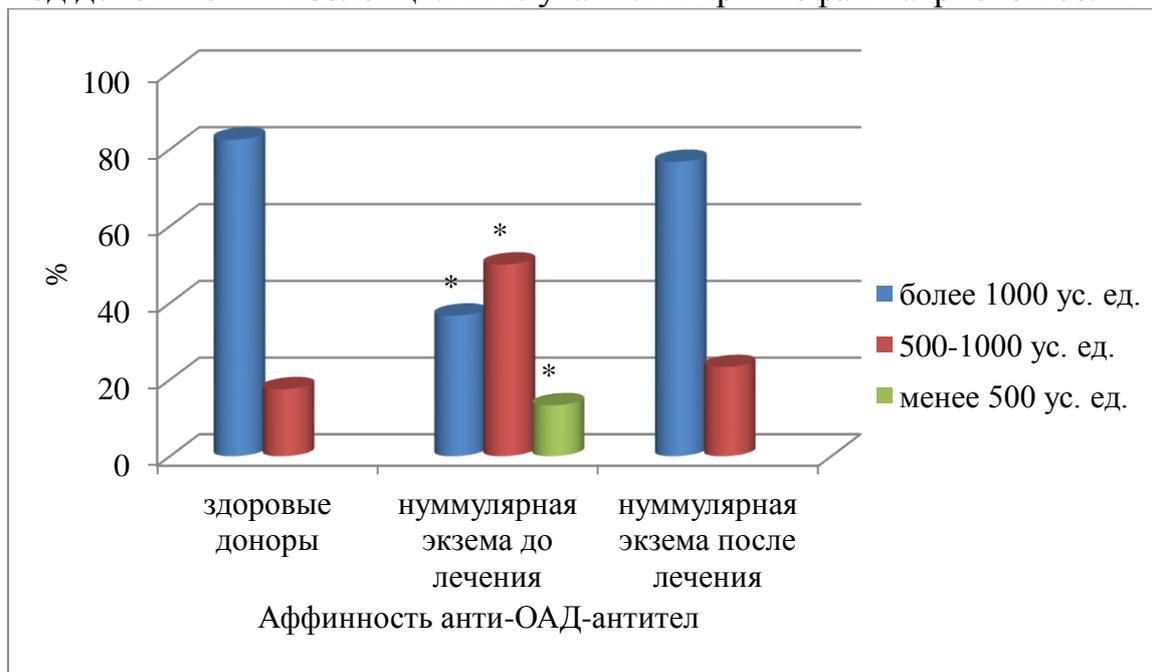


* - различия статистически достоверны относительно показателей больных до лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, было установлено, что применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли оказывало нормализующее действие на систему Toll-подобных рецепторов.

После окончания лечения в основной группе значительно выросло до 23 (76,7%) количество пациентов с нормальными значениями аффинности сывороточных анти-ОАД-антител, уменьшилось количество больных до 7 (23,3%) с аффинностью антител в пределах 500-1000 ус. ед. (Рисунок 5). У больных нуммулярной экземой, получивших курс лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью не выявлялась аффинность сывороточных анти-ОАД-антител менее 500 ус. ед. Таким образом, повышение аффинности сывороточных анти-ОАД-антител у больных нуммулярной экземой под влияние моносодовой соли изолейцил-глутамил-триптофана привело к нормализации гуморального антибактериального иммунитета и снижению явлений сенсibilизации.

Рисунок 5 - Динамика уровня содержания CD50⁺ и CD54⁺ в крови больных под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Под влиянием комплексной терапии, включавшей применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли индекс ДИКЖ уменьшился на 84% и составил – 2,9 [Q1=2,6; Q3=3,2] балла ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), а в группе сравнения он снизился до 3,9 [Q1=2,8; Q3=4,6] балла ($p < 0,05$, сравнение с исходом), то есть на 76,5%. У пациентов с нуммулярной экземой, вошедших в основную группу, спустя 2 недели после начала лечения индекс BRS равный в исходном фоне $6,0 \pm 0,5$ баллов снизился до $0,8 \pm 0,05$ баллов ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), что составило 87,7%. У больных нуммулярной экземой получавших стандартное лечение спустя 2 недели после начала лечения индекс BRS снизился с $6,1 \pm 0,5$ баллов до $1,2 \pm 0,1$ баллов, ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), то есть на 80,3%. Усредненное значение индекса САН в основной группе улучшилось на 22,3% ($p < 0,05$, сравнение с аналогичным показателем до начала лечения). В группе сравнения усредненное значение индекса САН улучшилось на 11,7%.

Результаты проведенной комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, показали (Таблица 3), что клиническое выздоровление, выражавшееся полным разрешением патологического процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 26 пациентов (72,2%). Значительное улучшение, характеризовавшееся регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 6 больных (16,7%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4 пациентов (11,1%). Отсутствие эффекта от проведенного лечения не наблюдалось. Каких-либо нежелательных эффектов и осложнений в процессе комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, у больных нуммулярной экземой не выявлено.

Сравнительное изучение эффективности примененных у больных нуммулярной экземой терапевтических методик, показало, что в группе сравнения (Таблица 4) клиническое выздоровление с разрешением воспалительного процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 11 пациентов (55%). Значительное улучшение с регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 3-х больных (15%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4-х пациентов (20%). В 2-х случаях (10%) рутинная терапия не оказала положительного эффекта на течение нуммулярной экземы. Каких либо осложнений в процессе проведения стандартной терапии у больных нуммулярной экземой не выявлено.

Таблица 3

Результаты комплексного лечения больных нуммулярной экземой, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль

Эффективность проведенного лечения	Количество пациентов	
	Абс.	%
Клиническое выздоровление	26	72,2
Значительное улучшение	6	16,7
Улучшение	4	11,1
Без эффекта	-	-
Всего	36	100

Таблица 4

Результаты стандартного лечения больных нуммулярной экземой

Клиническая эффективность стандартной терапии	Количество пациентов	
	абс.	%
Клиническое выздоровление	11	55
Значительное улучшение	3	15
Улучшение	4	20
Без эффекта	2	10
Всего	20	100

Результаты ближайших и отдаленных сроков наблюдения показали, что у 30 из 36 больных (83,3%) получивших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль (Таблица 5), состояние клинической ремиссии сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (более 1 года).

Таблица 5

Ближайшие и отдаленные результаты лечения

Группы	Длительность ремиссии у пациентов нуммулярной экземой						Кол-во пациентов	
	До 3 –х месяцев		4-6 мес.		> 1 года		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Основная группа	3	8,3	3	8,3	30	83,3	36	100
Группа сравнения	1	7,2	5	35,7	8	57,1	14	100

В группы сравнения состояние стойкого клинического излечения сохранялось у 8 пациентов (57,1%) на протяжении года. У 1 больного (7,2%) рецидив возник через 2 месяца, у 5 больных (35,7%) –спустя 5 месяцев.

Выводы.

1. Нуммулярная экзема с одинаковой частотой наблюдается у лиц мужского и женского пола, возникает в молодом возрасте, отмечается перманентное течение заболевания с сильным зудом, что существенно снижает качество жизни пациентов. Особенности клинического течения нуммулярной экземы являются полиморфизм сыпи с преобладанием инфильтративных явлений, отсутствие излюбленной локализации патологического процесса, и торпидность дерматоза к стандартным методам терапии.

2. Терапевтический эффект L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли обеспечивается модуляцией процессов кооперации иммунокомпетентных клеток вследствие нормализации соотношения про-, противовоспалительных (ФНО- α , IL-17, MIF, IL-4) и регуляторных (MIF, IL-10) интерлейкинов и устранения диспропорций в системе молекул клеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-3.

3. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказывает нормализующее влияние на экспрессию рецепторов TLR4 на нейтрофильных лейкоцитах и моноцитах, концентрацию IL-17 и аффинность сывороточных анти-ОАД-антител крови, стабилизируя состояние гуморального антибактериального иммунитета и снижая сенсibilизацию у больных нуммулярной экземой.

4. Комплексная терапия больных нуммулярной экземой, включающая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, характеризуется высокой клинической эффективностью и значительным уровнем безопасности, позволяя полностью купировать патологический процесс в 72,2% случаев.

Практические рекомендации.

1. Учитывая высокую клиническую эффективность и простоту применения, рекомендуется включить L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан

натриевую соль в схемы лечения больных нуммулярной экземы особенно с торпидным к стандартным методам лечения течением.

2. Противопоказаниями для назначения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли являются индивидуальная непереносимость препарата и тяжелая патология печени и почек.

3. В процессе комплексного лечения, включающего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, рекомендуется мониторинг состояния основных показателей врожденного и адаптивного иммунитета.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Давтян, Е.В. Оптимизация терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, А.А. Кубылинский // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** -2017. - №6. – С.364-367.
2. Давтян, Е.В. Клинико-иммунологические особенности нуммулярной экземы / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2018. -№1.- С.24-27.
3. Давтян, Е.В. Новое в лечении больных нуммулярной экземой / В.Ю.Уджуху, Н.Г. Короткий // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2018. -№1.- С.28 - 33.
4. Давтян, Е.В. Клинико-иммунологические характеристики нуммулярной экземы / В.Ю. Уджуху, Н.М. Шарова, С.В. Кукало // **Вестник РГМУ.** – 2018. - №1. – С.56-59.
5. Давтян, Е.В. Опыт лечения больных с сочетанным течением акне и нуммулярной экземой / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий // **Сборник тезисов XI Международного форума дерматовенерологов и косметологов.** – Москва. – 2018. –С.70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-ОАД антитела	- антитела к общей антигенной детерминантной (ОАД) всех бактерий
МА	- молекулы адгезии
PPR	- паттернраспознающие рецепторы
ФГА	- фитогемагглютинин
IL- 4,10,12,17	- интерлейкины 4, 10, 12, 17
FNO- α	- фактор некроза опухоли α
MIF	- фактор ингибирования миграции макрофагов
TLR	- толл-подобные рецепторы
sCD50	- растворимые антигены адгезии
sCD54	- растворимые антигены адгезии