

УДК 616.517

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЛИКОПИД НА СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА
ОПУХОЛИ-АЛЬФА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

В.С. ГОРСКИЙ*, А.Л. ТИЩЕНКО**, Н.С. РУДНЕВА*

*ГУЗ «Тульский областной кожно-венерологический диспансер»

**ГОУ ВПО «Российский Университет Дружбы Народов», Медицинский факультет

Аннотация: целью данного исследования являлось изучение изменений количества фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови больных осложнёнными и атипичными формами псориаза под влиянием иммуномодулятора ликопид. В данной статье приведены данные, показывающие, что включение этого препарата в комплексную терапию псориаза является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: псориаз, провоспалительные цитокины, комплексная терапия.

**THE INFLUENCE OF LIKOPID IMMUNOMODULATOR ON THE MAINTENANCE
OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA IN BLOOD SERUM IN THE PATIENTS
WITH THE PSORIASIS**

V.S. GORSKIY, A.L. TISCHENKO, N.S. RUDNEVA

*Tula Regional Dermatovenereological Clinic
People's Friendship University of Russian, Medical faculty*

Abstract: objective of this research was the studying of changes of quantity of a tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in blood serum in the patients with the complicated and atypical forms of a psoriasis under the influence of an likopidimmunomodulator. The data showing are provided in this article that including of this preparation in complex therapy of a psoriasis is pathogenetically reasonable.

Key words: psoriasis, proinflammatory cytokines, complex therapy.

Псориаз – хроническое рецидивирующее неинфекционное заболевание с волнообразным течением, поражающее в основном кожу, но при этом является одной из актуальнейших проблем современной дерматологии. Заболевание имеет значительную распространённость. В настоящее время отмечается рост числа больных, имеющих системный характер клинических проявлений. Тяжесть течения псориазического процесса, увеличение числа тяжёлых форм заболевания и несовершенство методов существующей терапии требуют разработки новых схем лечения. Псориаз приводит к существенному снижению качества жизни и потери работоспособности у большинства больных, развитию у них психологических и социальных проблем, большим материальным затратам на лечение [1].

Было описано, что псориаз способен ухудшать качество жизни больных в той же степени, что и другие тяжёлые хронические заболевания, такие, как депрессия, перенесённый инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность или сахарный диабет 2 типа [2]. В зависимости от тяжести и локализации псориазических поражений, больные с псориазом могут испытывать значительный физический и/или психологический дискомфорт, трудности с социальной и профессиональной адаптации и даже нуждаться в инвалидности. Сильный кожный зуд или боль могут мешать выполнять основные жизненные функции, такие, как уход за собой, прогулки, сон. Психологический дистресс в сочетании с болью, зудом и иммунопатологическими нарушениями (повышенной продукцией воспалительных цитокинов) может привести к развитию выраженной депрессии, тревожного состояния или социофобии, к значительной социальной изоляции и дезадаптации больного.

Многие исследователи рассматривают псориаз как системную болезнь, в патогенезе которой важную роль играют иммунологические нарушения, т.е. как иммунозависимый дерматоз [3].

Пролиферативная активность эпидермиса регулируется большим количеством как гуморальных факторов, так и клеточными элементами, однако в последнее время основная роль отводится Т-лимфоцитам [4] и фибробластами [5].

Система цитокинов представляет собой гомеостатическую систему, которая находится в равновесии. Главная функция синтезируемых цитокинов заключается в осуществлении взаимодействия между системой иммунитета и воспалением [6].

С. Griffiths показано, что большинство Т-клеток в псориазических бляшках принадлежат к Т-клеткам CD45RO+, которые мигрируют в кожу. Активация CD4+ Т-лимфоцитов индуцирует ряд иммунологических реакций, в том числе активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр провоспалительных медиаторов, в первую очередь цитокинов, таких как ФНО- α и интерлейкин-1. ФНО- α запускает цитокиновый каскад, стимулируя синтез не только ИЛ-1, но и других провоспалительных медиаторов, значение которых в патогенезе псориаза установлено: ИЛ-2, ИЛ-6 [7], *инсулиноподобного фактора роста (ИФР), эпидермально-*

го фактора роста (ЭФР) [8], фактора, стимулирующего макрофаги (ФСМ) и др., поэтому именно ФНО- α отводят ключевую роль в развитии псориаза [9].

Значимость ФНО- α в патогенезе псориаза доказывают следующие факты. Повышенный уровень выработки сывороточного ФНО- α циркулирующими лимфоцитами и макрофагами у больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами выявили [9,10]. Уровень ФНО- α повышен как в псориазных бляшках [11], так и в сыворотке крови [12] и синовиальной оболочке при псориазном артрите [4]. Таким образом, ФНО- α рассматривается как один из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза.

Несмотря на определённые успехи в лечении псориаза, эта проблема продолжает оставаться одной из наиболее актуальных. По-видимому, это обусловлено тем, что в последние десятилетия удельный вес псориаза в общей дерматологической заболеваемости, по признанию ряда отечественных и зарубежных авторов, всё увеличивается. Имеются также сведения о возрастающей торпидности течения псориаза.

В последнее время отмечается увеличение числа случаев развития тяжёлых форм псориаза, торпидных к терапии, что приводит к инвалидизации больных и значительному снижению качества их жизни.

Современная дерматология располагает широким спектром средств для лечения больных псориазом. Лечение больных псориазом проводится индивидуально, с учётом выявленных патогенетических факторов и зависит от распространённости кожного процесса, характера высыпаний, стадии и типа заболевания, возраста и пола, локализации кожного процесса, наличия сопутствующей патологии, эффективность и переносимость предшествующей терапии. Используемые в настоящее время методы патогенетической терапии направлены на устранение воспалительного процесса, подавление пролиферации, нормализацию нарушений дифференцировки эпителиоцитов.

Используя избирательное воздействие на клетки иммунитета различных медикаментозных препаратов, оказалось возможным использовать их для подавления или стимулирования иммунных реакций. Иммунокоррекция – это способы терапии, прекращающие или исправляющие дефекты в системе иммунитета, то есть коррекция дефектных звеньев иммунореактивности. Иммуномодуляция – это временное повышение или снижение тех или иных показателей иммунитета.

Иммуномодулирующие препараты можно разделить на препараты экзогенного и эндогенного происхождения. Подавляющее большинство первых – это вещества микробного происхождения, в основном бактериального и грибкового. Известны также препараты растительного происхождения. Вещества эндогенного происхождения в соответствии с историей их появления можно разделить на две группы: на иммунорегуляторные пептиды и на цитокины. Первые являются в основном экстрактом из органов иммунной системы или продуктами их жизнедеятельности. Препараты из тимуса могут содержать его гормоны. Под вторым понимают всю совокупность биологически активных белков, продуцируемых лимфоцитами и макрофагами: интерлейкины, моноциты, интерфероны. В иммунотерапии они используются в виде рекомбинантных препаратов.

Следует выделить третью группу препаратов: синтетические и химически чистые. Условно их можно разделить на три подгруппы: аналоги препаратов микробного или животного происхождения; известные лечебные препараты, обладающие дополнительно иммунотропными свойствами; вещества, полученные в результате направленного химического синтеза.

Важным является вопрос о препаратах, относящихся к группе собственно иммуномодуляторов. Все они являются иммуностимуляторами по механизму своего действия. Однако при аутоиммунных заболеваниях задача лечебного воздействия заключается в подавлении нежелательного аутоиммунитета. В настоящее время для этих целей используются иммунодепрессанты: циклоспорин А, циклоспорин В, глюкокортикоиды и др., которые наряду с явными положительными эффектами, вызывают и ряд побочных реакций. В связи с этим разработка и применение иммунотропных лекарственных препаратов, которые нормализуют иммунные процессы, не вызывая резкого подавления иммунной системы, являются одной из актуальных задач иммунофармакологии и иммунотерапии. Хорошим примером препарата с иммуномодулирующими свойствами является ликопид. В соответствующих дозах он обладает способностью подавлять синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , что связано с усилением образования антагонистов этих цитокинов. Вероятно поэтому ликопид вызывает высокий терапевтический эффект при таком аутоиммунном заболевании как псориаз. Иммуностимулирующий эффект ликопида заключается в индукции в макрофагах синтеза ИЛ-1, тем самым стимулируя клеточное и гуморальное звено иммунитета.

Препарат представляет собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий. Обладает способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), что, вероятно связано с наличием у них специфических внутриклеточных рецепторов к глюкозаминилмурамилдипептиду.

Под действием ликопида происходит модуляция секреторной активности макрофагов проявляющаяся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов путём образования их антагонистов.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе ГУЗ «Тульский областной кожно-венерологический диспансер» и включало 2 группы наблюдения: основную (n=25, 21 мужчина, 4 женщины), получавшую иммуномодулятор ликопид в составе комплексной терапии и контрольную (n=27, 23 мужчины, 4 женщины), получавшую стандартную терапию. Основным объектом исследования – коренные

жители обоего пола в возрасте от 17 до 60 лет, страдающие атипичными и осложнёнными формами заболевания. Все пациенты проходили стационарное лечение.

В клиническое и лабораторно-инструментальное обследование входило изучение анамнеза жизни, заболевания, общего и локального статуса, клинического и биохимического анализов крови, определение уровня ФНО- α в сыворотке крови. Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: в исследовании участвовали, дееспособные больные осложнёнными и атипичными формами заболевания, мужского и женского пола в возрасте от 17 до 60 лет, проживающие в Тульской области, давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие сопутствующей соматической патологии в стадии обострения (соматическое состояние оценивалось врачами других специальностей), декомпенсированные формы сердечной и почечной недостаточности, онкологические заболевания, последнее лечение по поводу псориаза с применением иммунетропных лекарственных препаратов менее 3 месяцев назад, развитие побочных эффектов на получаемую терапию, нарушение режима лечения, «осложнённый» аллергологический анамнез, алкоголизм, наркомания, психические расстройства, беременность, проживание вне Тульской области, в том числе и в самом г. Тула.

Параметры иммунного статуса (уровень ФНО- α в сыворотке периферической крови) изучали до лечения и после проведённой терапии. Забор крови у пациентов проводили в стерильные пробирки с гепарином. Анализ ФНО- α осуществляли при помощи ELISA (“Immunotech”, Франция), при этом количественное определение в биологических образцах проводили с помощью твёрдофазного (сандвич-варианта) иммуноферментного анализа (по Чехонину В.П., 2000). Нормальные значения уровня ФНО- α <8,21 пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на ПК Intel при помощи пакета Statistica 6.0 for Windows, встроенных функций электронных таблиц Microsoft Excel 2007. В ней для обработки полученных результатов используется альтернативный метод вариационной статистики с вычислением средней выборочной (M), ошибки среднего (m), среднеквадратичного отклонения (σ), достигнутого уровня значимости (p) по таблице Стьюдента (t). Статистическую оценку результатов исследования проводили при минимальном допустимом уровне вероятности (95%), обычно используемом в медико-биологических исследованиях. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Приём ликопида осуществлялся ежедневно за 30 минут до еды в дозе 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Результаты и их обсуждение. Был проанализирован цитокиновый статус пациентов, принимавших участие в исследовании эффективности ликопида (табл. 1).

Таблица 1

Цитокиновый статус пациентов до начала лечения

Показатели	Стандартная терапия, $M \pm m$	Стандартная терапия+ликопид, $M \pm m$	Референтные значения	Достоверность различий, p
ФНО- α , пг/мл	15,6 \pm 5,48	15,4 \pm 5,77	<8,21	>0,05

Сравнение исходных показателей провоспалительных цитокинов выявило, что статистически значимых различий между группами больных, получающих стандартную терапию и дополнительную терапию ликопидом нет, что делает исследование корректным.

Исходные данные показателей сывороточных провоспалительных цитокинов у больных псориазом до лечения значительно превышали нормальные величины, особенно в группе больных из зоны риска. Повышение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов может поддерживать воспалительный процесс при псориазе, что ведёт к возникновению торпидных, плохо поддающихся терапии форм заболевания.

Таблица 2

Динамика уровня ФНО- α до и после лечения

Показатели	Зона риска, стандартная терапия		Зона риска, стандартная терапия+ликопид		Референтные значения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ФНО- α , пг/мл	15,6 \pm 5,48	14,2 \pm 3,98	15,4 \pm 5,77	10,1 \pm 2	<8,21

Как следует из табл. 2, после комплексного лечения, включающего ликопид в сочетании с традиционной терапией, показатели сывороточных провоспалительных цитокинов значительно снизились ($p \leq 0,05$). В

группе с включением ликопида в стандартную терапию наблюдалось значительное изменение сывороточного ФНО- α у больных псориазом (отличие статистически достоверно для связанных выборок ($p \leq 0,05$)).

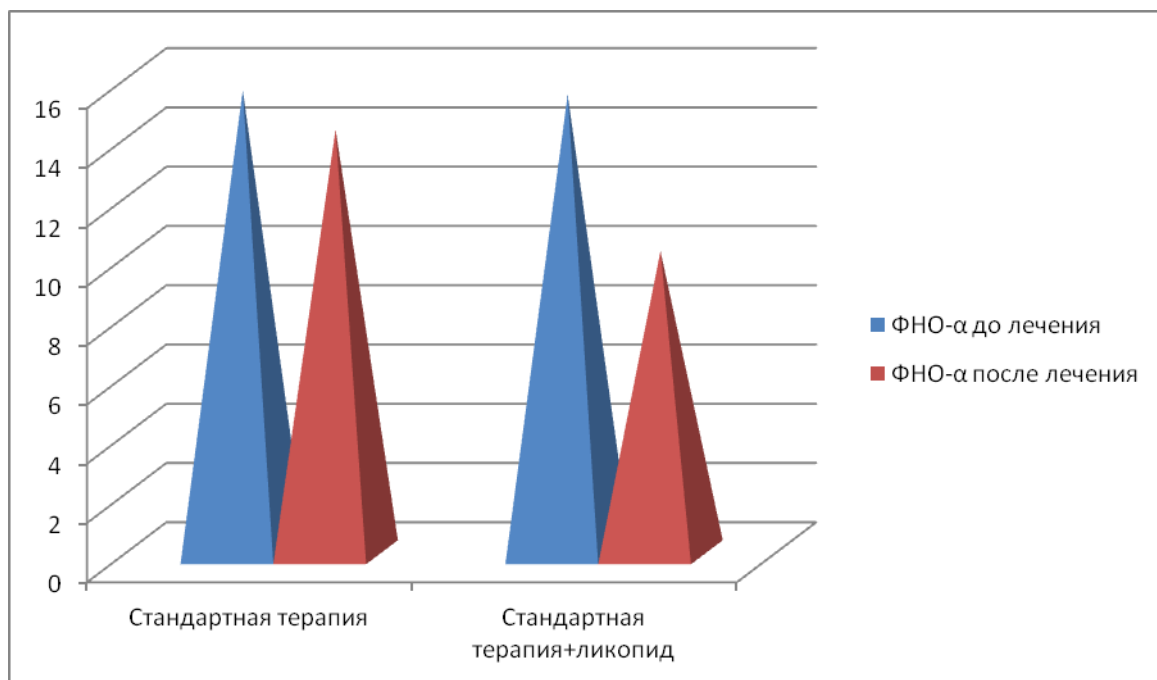


Рис. Динамика уровня сывороточного ФНО- α у больных псориазом в процессе лечения ликопидом

На рис. показано, что в группе больных, получавших в комплексной терапии ликопид, уровень сывороточного ФНО- α снизился в процессе лечения у больных в 1,5 раза (34,1%). В группе больных, получавших только стандартную терапию снижение ФНО- α было менее активным (1,09 раза (8,5%)). Таким образом, включение ликопида в комплексную терапию псориаза способствует снижению уровня сывороточного ФНО- α .

Выводы:

1. Уровень сывороточного ФНО- α у больных псориазом значительно превышает референтные значения.
2. Включение иммуномодулятора ликопид в комплексную терапию псориаза достоверно снижает содержание ФНО- α , тем самым оказывая влияние на одно из основных звеньев патогенеза псориаза – выработку провоспалительных цитокинов.
3. Помимо лабораторной динамики, предлагаемый метод лечения характеризуется хорошей переносимостью и возможностью его использования в амбулаторных условиях.

Литература

1. Скрипкин, Ю.К. Новые возможности наружной терапии псориаза / Ю.К.Скрипкин, П.Г.Богущ, Л.С.Круглова, А.С. Дворников // Вестн. Дерматол. и венерол.– 2006.– №3.– С.33–36.
2. Sampogna, F. Age sex, quality of life and psychological distress at the patients hospitalized concerning a psoriasis / F.Sampogna [et al] // British Dermatol J: Feb 2006.– 154 (2).– P. 325–331.
3. Катунина, О.Р. Сравнительная иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата при псориазе и болезни Девержи / О.Р. Катунина // Вестн. последипл. мед.образов.– 2005.– №1.– С.15.
4. Короткий, Н.Г. Комплексная иммуномодулирующая терапия больных псориазом / Н.Г. Короткий [и др.] // Рос.журн. кож. вен. болезней.– 2001.– №1.– С.14–16.
5. Маленкова, К.М. Изменения некоторых биохимических показателей крови при воздействии рентгеновских лучей / К.М. Маленкова // Вестник рентгенол. и радиол.– 1958.– №3.– С.74.
6. Dimon-Gadal, S. Increased oxidative damage to fibroblasts in skin with and without lesions in psoriasis / S. Dimon-Gadal [et al] // J. Invest. Derm.– 2000.– Vol.114.– №5.– P.984–989.
7. Austin, L.M. Intra-epidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17 (TIA-1)+CD8+CD3+CD45 as determined by phenotypic analysis / L.M. Austin [et al] // J. Cutan. Pathol.– 1998.– Vol. 125.– P.79–88.
8. Терешин, К.Я. Особенности течения псориаза в условиях Дальнего Востока и разработка методов его прогнозирования и корригирующей терапии: Автореф. дисс. ... д-ра.мед. наук / К.Я. Терешин.– М, 2004.– 33 с.

9. *Короткий, Н.Г.* Первый опыт применения анти-ФНО- α (ремикейд) при лечении тяжело протекающего псориаза / Н.Г. Короткий // Вестн. дерматол. и венерол.– 2003.– №4.– С.35–36
10. *Довжанский, С.И.* Псориаз: роль провоцирующих факторов / С.И. Довжанский // Рос.съезд дерматовенерологов, 1-й: Тез.докл.– Спб., 2003.– Т.1.– С.36.
11. *Gottlieb, A.* Infliximab monotherapy normalizes keratynocyte differentiation and decreases inflammation in skin biopsies from patients with moderate to severe plaque psoriasis / A. Gottlieb [et. al] // 20th world congress dermatology, 1-5.07.2002.– Paris, 2002.– P.1756.(22).
12. *Громова, А.Ю.* Различие показателей воспалительного ответа в коже при распространённом вильгарном псориазе и псоратическом артрите / А.Ю. Громова [и др.] // Рос.журн. кож. и вен. болезней.– 2005.– №5.– С.23–27.