

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ХВОРИХ НА НУМУЛЯРНУ ЕКЗЕМУ.

Фоміна Л.В.

*Харківський Національний Медичний Університет.*

**Ключові слова:** екзема, імунологічні порушення, кортикостероїди.

Актуальність вивчення екземи та розробки нових методів її лікування обумовлена значною поширеністю захворювання [1] і недостатньою ефективністю стандартних терапевтичних методик [2, 3]. В даний час захворювання алергічного генезу, включаючи екзему виявляють у 15% населення високорозвинених країн, причому в останні роки простежується стійка тенденція їх зростання [4]. Більшість авторів розглядають екзему як поліетіологічне захворювання, що виникає в результаті комплексного впливу різних екзогенних і ендогенних факторів [5, 6]. У розвитку екземи велике значення надається ендокринних, обмінних, нейрогенним порушень [7, 8], генетичної схильності [9], а також патологічним зрушень в кініногенкінінової системі [10]. Відзначено важливість імунних порушень в розвиток екземи та її рецидивів [11]. Імунологічні порушення при мікробної екземі полягали в пригніченні клітинної ланки імунітету, що супроводжується дефіцитом загальної кількості Т-лімфоцитів і Т-супресорів і зростанням активності гуморального ланки, характеризувалася збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦВК) і загального імуноглобуліну Е (IgE) [12]. Виявлено порушення неспецифічних факторів захисту в вигляді зниження функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів [13]. Зростаюча резистентність до стандартної терапії, що включає антигістамінні препарати, десенсибілізуючі засоби і топічні стероїди (ТС), все частіше змушує вдаватися до системного призначення кортикостероїдів та інших видів імуносупресивної терапії, що нерідко супроводжується серйозними небажаними побічними діями і ускладненнями [14, 15].

Мета дослідження - вивчення терапевтичних можливостей і безпеки застосування L-ізолейцил-L- глутаміл-L-триптофану натрієвої солі (лікопід) у хворих нумулярною екземою, його вплив на гуморальну регуляцію імунної відповіді і стан неспецифічної резистентності.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися 34 хворих на нумулярну екземою (24 чоловіки і 10 жінок) у віці від 19 до 65 років. Вивчення анамнезу показало, що перші клінічні ознаки захворювання найбільш часто відзначалися у віці від 19 до 23 років, а тривалість захворювання з- складала в середньому  $3 \pm 0,2$  року. Клінічна картина: висипанню в основному локалізувалися на

дистальних відділах кінцівок (на тильній стороні кистей, стоп, передпліч і гомілок). У 8 хворих патологічний процес носив більш великий характер, захоплюючи шкіру плечей і верхньої частини спини. Захворювання починалося з появи невеликих монетоподібних чітко обмежених еритематозних злегка піднятих над поверхнею шкіри вогнищ, на тлі яких виникали міліарні папули, мікроезикали і ерозії. На- спостерігалось мокнуть, утворення кірок і лущення. Відслухні екзематозні вогнища досягали 1-5 см в діаметрі, а в ряді випадків зливалися в більш великі зони ураження.

Лікування. В основну групу включили 24 хворих, які отримували комплексну терапію, що включала антигістамінні засоби і L-ізолейцил-L-глутаміл-L-триптофану натрієву сіль (лікопід). До групи порівняння увійшли

14 хворих, яким призначали антигістамінні, десенсібілізуючі препарати і ТЗ.

До контрольної групи увійшли у 10 здорових донора крові у віці від 24-35 років.

При лікуванні хворих нуммулярная екземою застосовували лікопід (кількість активної речовини приведено в пере- рахунку на суху речовину - 0,25 г; допоміжні речовини: 9 г натрію хлориду, натрію гідроксиду розчин 1 М до рН 6,0-7,5; 0,1 г бензалконію хлориду; до 1 л вода для ін'єкцій). Препарат вводили по 2,0 мл внутрішньом'язово щоденно, але курсом 10 ін'єкцій.

Лабораторні дослідження: концентрацію цитокінів і молекул агезії визначали в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи системи Pro-con. Концентрацію фактора інгібування міграції макрофагів в сировотці крові визначали методом ензів'язувального імуносорбентного аналізу (ELISA). Визначення відносної аффіності антитіл ґрунтувалося на застосуванні різних молярних концентрацій тіоціонату натрію, що руйнує зв'язки комплексу антиген-антитіло в твердофазном імуноферментном аналізі. Для визначення експресії TLR2 і TLR4 на клітинах периферичної крові, виділені на градієнті фіколл-урографіну мононуклеарні клітини інкубували з FITC-міченими антитілами до CD14 +, PE-міченими антитілами до TLR2 і TLR4. Оцінювали відсоток моноцитів (CD14 +), що несуть на своїй поверхні TLR2 і TLR4, і середню інтенсивність флюоресценції (ДФ), величину якої виводили в умовних одиницях (УЕФ) флюоресценції.

Імунологічні дослідження проведені у 14 хворих з основної групи до, в процесі і після закінчення терапії Лікопід. Імунологічні дослідження також проведені в контрольній групі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програм Microsoft Excel 2016. Обчислювали середнє арифметичне

значення (M), помилки середніх величин (m). Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності значень вважали статистично значущими при рівні ймовірності більше 95% ( $p < 0,05$ ).

Результати. Уже з перших днів застосування лікопіда у хворих з нумулярною екземою виникала позитивна динаміка протягом патологічного процесу. Регресували неприємні суб'єктивні відчуття (свербіж, печіння, почуття стягнутості шкіри). До 8-10-го дня застосування лікопіда у більшості пацієнтів спостерігалось значне зниження гостроти запальних явищ (еритеми, мікроезитукул, мокнуття), зменшувалася лущення і інфільтрація в області вогнищ ураження. Надалі відбувалася епітелізація мікроерозій, поверхневих тріщин, зменшення площі ураженої шкіри, а потім повне або часткове вирішення патологічного процесу.

Оцінку ефективності терапії Лікопід проводили відповідно до загальноприйнятих критеріїв. Зникнення всіх клінічних ознак і симптомів у порівнянні з вихідним станом розцінювали як клінічне одужання. Зниження вираженості клінічних ознак у порівнянні з вихідним станом і регрес здебільшого висипань, крім залишкових явищ у вигляді гіперпігментірованих або депігментованих плям або легкої еритеми визначалося як значне поліпшення. Зменшення гостроти запальних явищ і площі ураженої шкіри оцінили як поліпшення. У випадках відсутності позитивної динаміки або погіршення протягом патологічного процесу результати проведеного лікування оцінювалися як «Без змін» або «погіршення».

Яких-небудь побічних ефектів і ускладнень в процесі проведеної терапії не виявлено. Результати подальших спостережень в тимчасовому інтервалі від 3 до 12 міс показали, що в основній групі рецидиви захворювання відзначені у 1 хворого через 4 міс після проведеної терапії та у 2 хворих через 6 і 8 міс після закінчення лікування. У групі порівняння рецидиви екземи виникли у 3 хворих після 3-місячної ремісії і у 2 хворих через 6 місяців після застосування лікопіда. Рецидиви екземи у хворих, як в основній групі, так і в групі порівняння в основному виникали після психоемоційного стресу, порушень в дієті і вживання алкоголю.

Застосування лікопіда сприяло значному підвищенню концентрації в периферичній крові IL-10 (з  $4,3 \pm 0,2$  до  $14 \pm 0,8$  пг / мл при  $14,5 \pm 0,9$  пг / мл у здорових донорів, що в свою чергу призводило до зменшення вироблення прозапальних інтерлейкінів. У судинному руслі показники TNF $\alpha$  знизилися з  $97,6 \pm 3,8$  до  $28,1 \pm 2,0$  пг / мл при  $25,4 \pm 1,9$  пг / мл у здо- рових донорів, а IL -4 - з  $70,4 \pm 2,9$  до  $16,4 \pm 1,3$  пг / мл при референтних значеннях  $16,2 \pm 1,3$  пг / мл. Після проведеного лікування лікопід вміст у крові IL-12 значно підвищилась (з  $28,1 \pm 2,5$  пг / мл до  $39,1 \pm 2,9$  пг / мл при  $38,5 \pm 2,6$  пг / мл у здорових до- рів), привівши

до відновлення оптимального рівня природної резистентності. З огляду на, що фактор інгібування міграції макрофагів є ключовим регулятором, як вродженого, так і набутого імунного відповіді, доцільним було вивчення його продукції у хворих основної групи. Проведені дослідження показали, що під впливом L-ізолейціл- L-глутаміл-L-тр іптофана натрієвої солі спочатку високі значення фактора інгібування міграції макрофагів в крові зменшилися до референтних значень (відповідно  $32,8 \pm 3,7$  нг / мл,  $7,4 \pm 0,8$  нг / мл при  $5,8 \pm 0,7$  нг / мл у здорових донорів). Таким обра- зом, застосування лікопіда істотно обмежило здатність фактора інгібування міграції макрофагів стимулювати секрецію TNF $\alpha$  і IL-1 $\beta$ , а також надходження макрофагів і нейтрофільних лейкоцитів в екзематозні вогнища ураження. При оцінці імунного статусу виявлено зниження показників афінності сироваткових антитіл до загальної антигенної детермінан- ті у 25 (73,5%) хворих основної групи. До лікування нормальні показники афінності визначалися у 9 (26,5%) хворих цієї групи, зниження в межах 500-1000 ум. од. - у 18 (52,9%), нижче 500 ум. од. - у 7 (20,6%) хворих. Таким чином, у хворих на нумулярну екзему низько афінні антитіла мали недостатньою здатністю активувати комплемент і здійснювати опсонізацію мікробів і елімінацію бактеріальних антигенів з внутрішнього середовища організму . Крім того, низько афінні антитіла, адсорбуючись на мембранах клітин і не викликаючи значного бактерицидного впливу, викликали сенсibiliзацію до мікробних антигенів. Після закінчення курсу терапії Лікопід у 15 (44,1%) хворих відзначалася чітка тенденція до нормалізації афінності імуноглобуліновий, причому у 10 (29,4%) пацієнтів дані показники відновилися до норми. Показники IgA, IgM та IgG істотно не змінилися. Дослідження поверхневої експресії TLR дозволили виявити у хворих на нумулярну екзему статистично значуще підвищення інтенсивності флюоресценції лімфоцитів для рецепторів TLR4 в порівнянні з референтними значеннями ( $61,8 \pm 6,3$  і  $41,5 \pm 3,8$  УЕФ відповідно) на тлі незначних відхилень значень експресії TLR2. Після проведеного лікування Лікопід інтенсивність експресії TLR4 значно знизилася і практично не відрізнялася від аналогічних показників у здорових донорів. Мабуть, зменшення експресії TLR4 на лімфоцитах стало перешкодою на шляху чрезмiрного диференціювання Th1-клітин і вироблення ними прозапальних цитокінів.

Обговорення. Застосування лікопіда в комплексній терапії дозволило швидко купіювати клінічні прояви нумулярної екземи та значно подовжити стан стійкої клінічної ремісії. Простота даної методики, які не з- супроводжуючих виникненням небажаних ускладнень, дає підстави для її використання в амбулаторних умовах. В результаті проведеної роботи установлені механізми імуноактивної

дії, що забезпечували високий терапевтичний ефект. Застосування ликопида дозволило відновити адекватний рівень інтерлейкінзалежної регуляторної відповіді і процесів клітинної інтерналізації, зробило значний позитивний вплив на розвиток природного антибактеріального імунітету.

Таким чином, проведені дослідження показали високу терапевтичну ефективність і безпеку L-ізолейцил-L-глутаміл-L-триптофану натрієвої солі при лікуванні хворих на нумулярну екзему. Препарат за силою впливу не поступається стандартним методам терапії, а в ряді випадків і перевершує їх, дозволяючи не тільки швидко купіювати патологічний процес, але і викликати стійку клінічну ремісію, надає нормалізує вплив на основні системи вродженого і адаптивного імунітету.

### **Література.**

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., Olekhovich 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 Kozhnhk 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 intestinaltract among patients with eczema and metabolic syndrome. *Clinical dermatology and venerology. Russian Journal (Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya)*. 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)

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ .**

*Фомина Л.В.*

В этой статье описаны стойкие нарушения как клеточного так и гуморальных звеньев иммунитета, которые способствуют развитию нуммулярной экземы. Так же описана оптимизация терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой.

## **OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC MEASURES IN PATIENTS WITH NUMMULAR ECZEMA.**

*Fomina L.V.*

This article describes persistent disorders of both cellular and humoral links of immunity, which contribute to the development of nummular eczema. Optimization of therapeutic measures in patients with nummular eczema is also described.