

УДК 616.992.282:717.017.1:616.9

ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ «ГЕМАЛИН»

Мавлянова Ш.З. (с.н.с.)*, Алимухамедова Ю.А. (к.м.н.), Гулямова Г.Ш. (с.н.с.), Есионова Е.В. (н.с.), Муминова С.Р. (н.с.)

Республиканский научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз, Ташкент

© Коллектив авторов, 2011

Приведены данные об иммунокорректирующем эффекте препарата «Гемалин», который получали больные с атопическим дерматитом с микогенной сенсibilизацией. Описан характер изменений параметров некоторых про- и противовоспалительных цитокинов, общего IgE на фоне терапии «Гемалином».

Ключевые слова: атопический дерматит, «Гемалин», иммунитет, кандидозная сенсibilизация, лечение

CHANGES IN SOME IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS TREATED WITH DRUG «GEMALIN»

Mavlyanova Sh.Z. (senior scientific researcher), Alimuhamedova Yu.A. (M.D.), Gulyamova G.Sh. (senior scientific researcher), Yesionova Ye.V. (scientific researcher), Muminova S.R. (scientific researcher)

Republican Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

© Collective of authors, 2011

Patients with atopic dermatitis with fungal sensibilization have been received the immunocorrective drug «Gemalin». Nature of the changes of parameters of some pro- and antiinflammatory cytokines, total IgE in «Gemalin»-therapy have been described.

Key words: atopic dermatitis, Candida sensitization, «Gemalin», immunity, therapy

* Контактное лицо: Мавлянова Шахноза Закировна
Тел.: (99871) 214-50-01

Атопический дерматит (АД) представляет собой аллергическое полиэтиологическое заболевание с наследственной предрасположенностью полигенного характера, в патогенезе которого важное значение придают иммунологическим, нейроэндокринным, вегето-сосудистым нарушениям, преимущественным поражениям кожи и многочисленным факторам окружающей среды [1-6].

Ведущий иммунопатологический механизм заключается в двухфазном изменении Т-хелперов (Th-1 и Th-2). В острую фазу происходит активация Th-2, приводящая к образованию IgE-антител. Хроническая фаза болезни характеризуется преобладанием Th-1 [1, 2].

В роли иммунного пускового механизма выступает взаимодействие аллергенов с IgE-антителами (реагинами) на поверхности тучных клеток и базофилов. Ранее проведенными исследованиями доказано существование нескольких генов, имеющих отношение к основной иммунологической аномалии атопии – образованию IgE в ответ на аллергены окружающей среды [3, 6].

Однако, как полагают отдельные авторы, маловероятно, что такое хроническое рецидивирующее заболевание, как атопический дерматит, является только результатом наличия аномального IgE-ответа на окружающие аллергены [2, 7]. В научной литературе имеются данные как о системной иммуносупрессии у больных АД, так и о сниженном клеточно-опосредованном иммунитете в самой коже [2].

Важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в коже при АД отводят условно-патогенной микробиоте (грибковой и бактериальной) [8, 9]. Она участвует в патогенезе заболевания путем индукции аллерген-специфических IgE, развития сенсibilизации и дополнительной активации дермальных лимфоцитов. При этом длительная колонизация и их персистенция в биосубстратах организма у больных АД способствует развитию сенсibilизации организма.

Среди бактериальных агентов важное значение придают стафилококкам, в частности *Staphylococcus aureus*, который высевают в 80-90% случаев с кожи больных АД без признаков гнойного процесса [7, 8], тогда как среди микобиоты особое место занимают *Candida* spp. [7, 9, 10]. Так, по данным Мавляновой Ш.З. (2004) и Петрова С.С. с соавт. (2005), сенсibilизация к *Candida* составляла 34,5%, кожные пробы к *Candida* были положительными у 89% детей-атопиков, а высокий титр IgE к *Candida* выявляли у 60% больных [10, 11]. При этом назначение противогрибковых и антибактериальных препаратов обосновано и оправдано и, как правило, было с положительным результатом. Однако элиминация возбудителя приводила к кратковременному эффекту, так как сохраняющееся иммунодефицитное состояние способствовало реинфекции [10, 12].

Цель исследования – оценка иммунокорректирующего эффекта препарата «Гемалин» в комплексном

лечения больных с атопическим дерматитом с микогенной сенсibilизацией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 45 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 15 до 48 лет с давностью заболевания от 6 месяцев до 10 лет. Всем больным проводили клинические (SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни, ДИШС – дерматологический индекс шкалы симптомов), иммунологические и микологические исследования через месяц после окончания курса лечения.

Определение относительного количества Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров осуществляли методом непрямого розеткообразования с нагруженными моноклональными антителами (производства института иммунологии, Россия).

Содержание специфических иммуноглобулинов IgG к антигену *Candida albicans*, общего иммуноглобулина IgE и ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск). Всем больным проводили микологическое (микроскопическое и культуральное) исследование биосубстратов слизистой оболочки полости рта и кишечника с определением количества клеток *Candida spp.*

Для изучения эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы: контрольная группа – больные АД (20 человек), получавшие комплексную терапию (гипосенсибилизирующую, антигистаминную и антимикотическую; наружно – противовоспалительную), и основная группа (25 человек) – больные АД, помимо основной комплексной терапии, получавшие препарат «Гемалин» по схеме. 15 человек составили группу здоровых лиц.

«Гемалин» – препарат отечественного производства фирмы «Толерант», действующим веществом, которого является комплекс пептидов животного происхождения. Препарат имеет разрешение Фарм-Комитета РУз на применение в практическом здравоохранении; с 2005 года проходил апробацию в клинике нашего института у больных псориазом, нейродерматозами и микозами стоп, витилиго в качестве иммунокорректирующего препарата. «Гемалин» оказывает иммуномодулирующее действие, стимулирует процесс образования антител и кооперативный иммунный ответ Т- и В-клеток, а также оказывает подавляющее действие на функциональную активность Т-клеток супрессоров, стимулирует влияние на функциональную активность макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров, повышает неспецифический иммунитет организма и фагоцитоз, снижает чувствительность к инфекционным агентам. Препарат «Гемалин» 10,0 мл назначали по схеме: I-й день – 1,0 мл в/м, II-й день – 1,5 мл, III-й день – 2,0 мл, IV-й день – 2,5 мл, V-й день – 3,0 мл в/м, после 3-х дневного перерыва – по 3,0 мл в/м через день №6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По клинической форме у больных АД различали: эритематозную форму – у 7, эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией – у 8, экссудативную форму – у 14, лихеноидную – у 10, пруригинозную – у 6.

По результатам иммунологических исследований у больных АД до проведенного лечения отмечали достоверно повышенное содержание специфических IgG к антигену *C. albicans*, что, в среднем, составило $1,01 \pm 0,02$ пг/мл, по сравнению с контрольной группой – $0,252 \pm 0,03$ пг/мл ($P < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели цитокинового (ИЛ-4, ИЛ-6) и гуморального (IgE) статусов у больных АД на фоне терапии «Гемалином»

Показатели	Контрольная здоровая группа N=15	Больные АД до лечения N=45	Больные АД после лечения (трад. терапия) N=20	Больные АД после лечения (трад. терапия с гемалином) N=25
<i>C. albicans</i> Пг/мл	$0,2 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,02^*$	$0,5 \pm 0,047^{**}$	$0,23 \pm 0,02^{**}$
IgE МЕ/мл	$27,5 \pm 6,8$	$315,8 \pm 9,2^*$	$140,6 \pm 19,6^{**}$	$97,13 \pm 4,7^{**}$
ИЛ-4 Пг/мл	$2,5 \pm 0,08$	$5,8 \pm 0,3^*$	$2,5 \pm 0,46^{**}$	$0,9 \pm 0,3^{**}$
ИЛ-6 Пг/мл	$0,3 \pm 0,013$	$0,8 \pm 0,3^*$	$18,4 \pm 5,4^{**}$	$9,7 \pm 1,6^{**}$

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к здоровым лицам; ** - показатель достоверности до лечения.

Согласно полученным данным, выявили кандидозную сенсibilизацию в организме больных АД. Отметим, что повышенную чувствительность к *Candida spp.* наблюдали во всех клинических формах АД. Такое явление можно объяснить высокой обсемененностью биосубстратов (слизистой оболочки полости рта, кишечника) *Candida spp.* [9, 11]. Так, у 36,4% больных АД на слизистой оболочке полости рта обнаружили почкующиеся *Candida spp.*, тогда как в кишечнике обсемененность этими грибами у 36,4% пациентов была более 10^4 КОЕ/г.

При исследовании количественного содержания общего IgE в сыворотке крови больных АД до проведенного лечения обнаружили резко повышенное его содержание, что, в среднем, составило $315,8 \pm 9,2$ МЕ/мл против группы контроля – $27,5 \pm 6,8$ МЕ/мл ($P < 0,05$).

Известно, что *Candida spp.* и их антигены являются достаточно сильными индукторами аллергии и аллергических реакций различных типов на фоне иммунологической недостаточности [9, 12, 13]. При этом, на наш взгляд, важное значение играет клеточная реакция иммунной системы.

Как видно из таблицы 1, у больных АД имело место снижение Т-клеточного звена иммунитета, дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, что приводило к статистически достоверному сниже-

нию иммунореактивного инсулина (ИРИ) по сравнению со здоровыми лицами, активации В-клеточного звена иммунитета и повышению уровня ЦИК. При оценке цитокинового статуса у больных АД отмечали достоверное повышение содержания ИЛ-4 ($5,8 \pm 0,3$ пг/мл против $2,5 \pm 0,08$ пг/мл контрольной группы, $p < 0,05$), тогда как уровень ИЛ-6 в 1,6 раза снижался по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствовало о нарушении функциональной активности про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика показателей иммунной системы на фоне патогенетической терапии

Показатели	Т-л%	В-л%	Т-х%	Т-с%	ИРИ	ЦИК
Здоровые N=26	$61,8 \pm 2,13$	$13,3 \pm 1,46$	$36,2 \pm 1,2$	$18,5 \pm 1,2$	$1,9 \pm 0,08$	$14,5 \pm 3,18$
Б-е АД до лечения	$50,0 \pm 0,4^*$	$22,3 \pm 0,3^*$	$31,0 \pm 0,3^*$	$19,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,03^*$	$24,9 \pm 0,06^*$
Б-е АД после лечения с гемалином	$56,2 \pm 0,08^{**}$	$19,6 \pm 0,32^{**}$	$34,8 \pm 0,08^{**}$	$21,4 \pm 1,03^*$	$1,6 \pm 0,02^{**}$	$18,5 \pm 1,04^{**}$
Б-е АД, получавшие традицион. терапию	$50,2 \pm 0,9$	$21,1 \pm 0,6$	$30,8 \pm 0,3$	$22,4 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,02$	$20,7 \pm 0,4^*$

Примечание: * - показатель достоверности по отношению с показателями здоровых лиц; ** - показатель достоверности по отношению к показателям у больных, получавших традиционное лечение.

На основании полученных данных можно предположить, что выявленное повышение ИЛ-4 у больных атопическим дерматитом приводило к усиленной выработке IgE. ИЛ-4 повышал экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках CD23-низкоаффинного рецептора для IgE, который потенцировал выработку иммуноглобулина Е.

Как видно из таблицы 2, традиционное лечение не способствовало полной иммунной коррекции показателей иммунного статуса у больных АД, кроме показателей ЦИК. Однако данный показатель статистически достоверно находился на высоком уровне по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,05$). Отметим, что при традиционном лечении снижались концентрации IgG к *Candida*, IgE и ИЛ-4 в 2,02 и 2,24 раза соответственно ($p < 0,05$), однако уровень ИЛ-6 резко повышался в 23 раза, что, на наш взгляд, свидетельствовало о тяжелом течении заболевания на фоне иммунологических нарушений организма. Подобное явление можно объяснить некон-

тролируемой повышенной выработкой интерлейкина на фоне традиционной терапии без применения иммунокорректоров (табл. 2).

Назначение «Гемалина» на фоне комплексного лечения способствовало выраженной коррекции Т-клеточного звена иммунитета, повышению ИРИ в 1,06 раза по сравнению с данными до лечения, снижению уровней ЦИК ($p < 0,05$). Положительную динамику отмечали в цитокиновом статусе и в гуморальном звене иммунитета (табл. 2).

Так, после патогенетического лечения наблюдали значительное снижение показателей ИЛ-4 в 6,4 раза ($p < 0,05$), общего IgE – в 3,25 раз и IgG к *Candida* в 4,4 раз соответственно, что имело достоверный характер, тогда как уровень ИЛ-6 повышался в незначительных количествах, по сравнению с традиционным лечением, что свидетельствовало об иммуномодулирующем эффекте «Гемалина».

Анализируя полученные результаты, можно сказать, что у больных АД, сенсibilизированных *C. albicans*, отмечали нарушения в иммунологической цепочке, что выражалось гиперпродукцией общего IgE в сыворотке крови. Лимфокиновый профиль у больных АД характеризовался усилением секреции ИЛ-4, являющихся основным фактором индукции синтеза IgE. Это является патогенетическим обоснованием включения иммунокорректоров в базисную терапию АД.

Препарат «Гемалин» обладает высокой неспецифической активностью, действуя на различные звенья иммунного процесса, способностью коррекции дисбаланса Th1- и Th2-лимфоцитов и, соответственно, цитокинового профиля, что особенно важно при IgE-опосредованных заболеваниях, каковыми и является АД. Наблюдаемое снижение уровня общего IgE, специфических IgG к *C. albicans*, снижение ИЛ-4 в сыворотке крови больных АД свидетельствует об иммунокорректирующем влиянии препарата.

Положительную динамику патогенетической терапии с применением «Гемалина» отмечали и в клинических показателях АД, которая выражалась в снижении индекса SCORAD в 2,2 раза по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$), уменьшении показателей дерматологического индекса (ДИШС и ДИКЖ). Отметим, что побочных действий от препарата «Гемалин» при лечении (ухудшение общего состояния больного, обострение кожно-патологического процесса) мы не наблюдали.

Таким образом, включение «Гемалина» в комплексное лечение АД вызвало более выраженный позитивный эффект, поэтому препарат может быть использован в практической дерматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глухенский Б.Т., Грандо С.А. Клинические формы атопического нейродермита // Вестн. Дерматол.- 1990. – №4. – С. 37-42.
2. Калюжная Л.Д. Атопический дерматит и сухость кожи //Русский Медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 12-17.
3. Кунгуров Н.В., Калюжная В.А. Особенности типов течения атопического дерматита // Вестн. дермат. и венерологии. – 2000. – №1. – С. 19-21.
4. Огородова Л.М., Козина О.В., Раенко В.Ф., Ломан Э.А. Сравнительная характеристика содержания IgE у детей с атопическими заболеваниями, протекающими на фоне персистирующих инфекций //Аллергология. – 2005. – №5. – С. 13-16.
5. Bas J.D., Sillevs J.H. Atopic dermatitis // JEADV. – 1996. – Vol. 7. – P.101-114.
6. Correale C.E., Walker C., Murphy L., et al. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment // Am. Family Phys. – 1999. – Vol. 60, № 4 – P.1191-1197.
7. Сергеев Ю.В., Зимин Ю. Н. и соавт. Атопический дерматит. Особенности клинического течения и состояния иммунного статуса в зависимости от исходного уровня Ig E-сыворотки // Вест. Дерматол. – 1989. –№3. – С. 8-12.
8. Мавлянова Ш.З., Эшбаев Э.Х., Боймирзаев Н.И. Оценка степени процесса колонизации *S. aureus* в динамике лечения при отдельных хронических заболеваниях кожи //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –2010. –№4. – С. 36-39.
9. Соболев А.В. Клинико-иммунологическая характеристика, некоторые аспекты профилактики аллергических заболеваний, вызванных грибами рода *Candida*: Автореф. дисс... канд.мед.наук. – Л., 1989.
10. Петров С.С., Сизякина Л.П., Гребенников В.П. эффективность полиоксидония в комплексной терапии детей, больных атопическим дерматитом, осложненным микотической терапией //Иммунология. –2005. –№4. – С. 244-248.
11. Мавлянова Ш.З. Клинико-иммунологическая характеристика микотических поражений кожи и слизистых оболочек: Автореф. дисс... докт. мед.наук. – Ташкент, 2004. – 41 с.
12. Шабашова Н.В. иммуномодуляция как перспективный способ патогенетической терапии микозов // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Том 2, №2. – С. 34.
13. Пампура А.В., Святкина О.Б., Бобровская Т.А. и др. Значение определения ИЛ-4 и ИЛ-5 у детей с атопическим дерматитом для оценки тяжести, течения и прогноза заболевания //Педиатрия. – 2001. – №27. – С. 13-16.

Поступила в редакцию журнала 14.04.2011

Рецензент: Н.В. Шабашова

