

ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЛИЗАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

Е. Сорокина¹, доктор медицинских наук,
Н. Ахматова¹, доктор медицинских наук,
С. Масюкова², доктор медицинских наук, профессор,
Г. Флакс², доктор медицинских наук,
Н. Кахишвили², доктор медицинских наук,
Е. Чалая², **В. Хоменков**¹, кандидат медицинских наук,
С. Сходова¹, кандидат медицинских наук, **Э. Ахматова**¹

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

²Московский государственный университет пищевых производств,
Медицинский институт усовершенствования врачей

E-mail: sorokina-cathrine@rambler.ru

Целью исследования было изучение клинико-иммунологической эффективности комбинированного метода терапии с использованием бактериального лизата.

Ключевые слова: дерматология, микробная экзема, бактериальный лизат, Toll-подобные рецепторы, антимикробные пептиды, цитокины.

Экзема – распространенное заболевание кожи, характеризующееся многообразием клинических проявлений, склонностью к рецидивированию, торпидностью к проводимой терапии. В структуре алергодерматозов она является наиболее часто встречающейся нозологической формой, составляя 10–40%, в составе которой микробная экзема (МЭ) наблюдается у 12–27% больных [1, 2]. Отмечающийся в последнее время значительный рост заболеваемости, а также омоложение возраста дебюта МЭ и развитие осложненных, торпидных к терапии тяжелых, хронических форм, приводящих к потере трудоспособности и ранней инвалидизации пациентов, определяет актуальность поиска новых, более эффективных методов терапии [3, 4].

В этиологии МЭ ведущая роль отводится микробному фактору, что подтверждается многочисленными исследованиями, посвященными определению роли инфекционных агентов в развитии дерматоза [5, 6]. Воздействие микробных агентов на фоне измененной реактивности организма приводит к персистенции микробных аллергенов, сенсибилизации организма к инфекционному агенту и аутоенсибилизации. Нарушение адаптационных реакций при длительном персистировании микробных аллергенов способствует формированию более глубоких нарушений иммунологической реактивности, поэтому в последние годы изучение патогенеза МЭ акцентируется на определении роли иммунной системы [3, 4, 6–8].

В связи с недостаточной эффективностью базисной терапии, а также с учетом ведущей триггерной роли заболеваний бактериальной, реже – грибковой и вирусной этиологии на фоне вторичных иммунодефицитных состояний в развитии МЭ актуальной является разработка новых методов комбинированной терапии с использованием иммуномодуляторов. Нами был выбран препарат, состоящий из бактериальных лизатов (исмиген), продемонстрировавший высокую эффективность при широком спектре хронических воспалительных

заболеваний, сопровождающихся нарушениями иммунологической реактивности организма [9–10].

Иммунологические исследования включали изучение фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLRs) на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК) изучали методом проточной цитометрии с применением мАТ к TLR2–9 (Caltag Laboratories, США) с использованием проточного цитометра FC-500 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку результатов проводили в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критерия Уилкоксона, применяя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0), Excel и WinMdi. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Под нашим наблюдением находились 126 взрослых пациентов с МЭ в возрасте от 16 до 65 лет (57 мужчин и 69 женщин). Перед началом исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии: в 1-й группе проводилась базисная терапия, во 2 группе – комбинированная с применением иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов на фоне базисной терапии.

Поливалентный бактериальный лизат назначали по схеме: субингивально натошак по 1 таблетке (7 мг) в сутки в течение 20 дней. Базисная терапия включала назначение седативных, антигистаминных, гипосенсибилизирующих средств, антибактериальных препаратов и симптоматических наружных средств. Группы больных были сопоставимы по тяжести течения и длительности заболевания, полу и возрасту пациентов. Клинический эффект терапии оценивали в ближайшие и отдаленные (24 мес) сроки наблюдения, динамику лабораторных показателей оценивали через 1,5 мес.

При оценке ближайших результатов терапии выявлен наиболее быстрый регресс очагов МЭ у пациентов, получавших комбинированную терапию с применением иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов (в сроки $16,8 \pm 1,9$ дня); для сравнения: в группе, получавшей базисную терапию, – через $20,6 \pm 3,1$ дня ($p < 0,05$). При оценке клинического эффекта терапии в отдаленные сроки наблюдалось снижение степени тяжести МЭ (индекс ИОТМЭ) в результате применения иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов с $17,23 \pm 2,56$ до $7,23 \pm 2,45$ балла ($p < 0,05$). В ходе комбинированной терапии у 42 (59,15%) больных была достигнута стойкая клиническая ремиссия, значительное клиническое улучшение наблюдалось у 23 (32,39%), клиническое улучшение – у 6 (8,45%) больных. Во 2-й группе (базисная терапия) наблюдали в основном кли-

ническое улучшение – у 19 (34,55%) больных) и значительное клиническое улучшение – у 17 (30,91%) больных.

В результате комплексного иммунологического исследования врожденного и адаптивного иммунитета у больных МЭ выявлен исходно повышенный уровень экспрессии TLR4 ($11,51 \pm 3,57\%$) на МЛПК. Однако при высокой степени тяжести МЭ отмечалось снижение экспрессии TLR2 и 9 на клетках крови (соответственно до $2,56 \pm 0,22$; $2,92 \pm 0,19$ и $4,85 \pm 1,27\%$). При исследовании биоптатов кожи в области высыпаний МЭ обнаружена повышенная экспрессия TLR2 ($4,5 \pm 0,9\%$), TLR4 ($5,0 \pm 1,3\%$), а также TLR7, 8 и 9 на клетках кожи (соответственно $12,0 \pm 1,7$, $12,5 \pm 2,8$ и $9,5 \pm 1,1\%$). В результате терапии наиболее выраженную динамику в экспрессии TLRs на клетках кожи наблюдали в группе, получавшей иммуномодулятор из группы бактериальных лизатов. В этой группе на 10-й день лечения отмечено значимое повышение экспрессии TLR2 и TLR4 (соответственно $11,8 \pm 1,6$ и $9,4 \pm 1,1\%$) по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,05$). Рецепторы TLR7 и TLR8 имели более высокие значения при базисной терапии ($9,4 \pm 1,5$ и $13,2 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$), в то время как комбинированная терапия способствовала снижению уровня экспрессии этих рецепторов соответственно до $5,8 \pm 0,6$ и $6,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, была выявлена активность в отношении экспрессии TLR2 и TLR4 бактериального лизата, обладающего широким спектром лигандов для этих рецепторов. В результате комбинированной терапии с применением иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов отмечалось увеличение числа МЛПК, экспрессирующих TLR2 и TLR4 (соответственно до $10,24 \pm 2,89$ и $15,65 \pm 1,61\%$). В результате комбинированной терапии также отмечено увеличение числа клеток с экспрессией TLR9 (до $12,51 \pm 1,95\%$) (рис. 1).

Усиление экспрессии TLR2, 4 и 9 в группе, получавшей комбинированную терапию, происходило преимущественно у больных с тяжелой степенью МЭ при значительно пониженной экспрессии этих рецепторов.

В группе больных МЭ исходно концентрация дефензинов HNP1-3 в плазме крови была достоверно ниже, чем у здоровых, составив $20,11 \pm 2,81$ нг/мл. При определении в сыворотке периферической крови больных МЭ лактоферрина обнаружено значительное снижение его концентрации – в 4 раза ($52,7 \pm 5,01$ нг/мл) по сравнению с таковой у здоровых ($208,5 \pm 12,4$ нг/мл). У обследованных больных выявлена высокая обратная корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями HNP1-3 в сыворотке крови ($r = -0,793$), а также между тяжестью течения экзематозного процесса и сывороточными уровнями HNP1-3 ($p < 0,05$), что позволяет говорить о прогностической роли снижения уровня антимикробных пептидов у больных МЭ. Комбинированная терапия с применением поливалентного бактериального лизата уже через 1 мес приводит к повышению этого показателя с $20,11 \pm 2,81$ до $41,51 \pm 4,11$ нг/мл ($p < 0,05$) и уровня лактоферрина – до $184,8 \pm 13,2$ нг/мл ($p < 0,05$), через 3 мес его уровень продолжал нарастать ($206,6 \pm 14,64$ нг/мл) (рис. 2).

Важнейшими факторами клеточного взаимодействия являются цитокины, участвующие в регуляции защитных реакций организма. Изучение цитокинового профиля у больных МЭ выявило исходно повышенную по сравнению с группой здоровых продукцию провоспалительного интерлейкина (ИЛ)-1 β ($21,3 \pm 4,4$

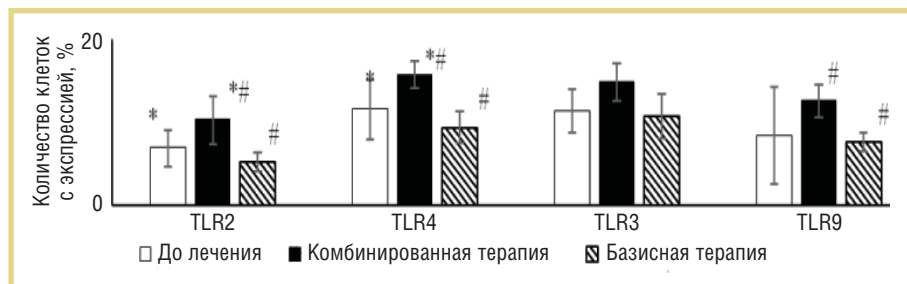


Рис. 1. Динамика уровней экспрессии TLRs на МЛПК у больных микробной экземой через 1 мес после терапии. **Примечание.** * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test); # – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями в группах иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов и базисная терапия (U-тест Манна–Уитни).

пг/мл), противовоспалительного ИЛ4 ($19,8 \pm 2,6$ пг/мл) на фоне нормального уровня ИЛ2, ИЛ5, интерферона- γ (ИФН γ) и пониженного – ИЛ10 ($8,6 \pm 4,2$ пг/мл). Видимо, снижение концентрации ИЛ10 в сыворотке крови больных МЭ отражает снижение НК-клеточной активности и, как следствие, нарушение лизиса инфицированных клеток и элиминации патогенов, а также ослабление защиты В-клеток от апоптоза и снижение синтеза иммуноглобулина (IgM) и IgA.

Корреляционный анализ продемонстрировал высокую прямую связь между тяжестью МЭ и уровнем ИЛ4 в сыворотке крови ($r=0,672; p<0,05$). Анализ полученных данных о повышении уровня противовоспалительного ИЛ4 позволяет предполагать у больных МЭ активацию Т-лимфоцитов по Th2-пути. При изучении влияния терапии на цитокиновый профиль больных МЭ в ходе терапии выявлено, что наиболее выраженная динамика в уровнях цитокинов в сыворотке крови наблюдалась в результате терапии иммуномодулятором из группы бактериальных лизатов. После курса иммунотерапии отмечено существенное повышение уровня ИЛ10 (с $8,6 \pm 4,2$ до $15,6 \pm 2,9$ пг/мл). Комбинированная терапия в то же время способствовала снижению уровня провоспалительного цитокина ИЛ1 β с $21,3 \pm 4,4$ до $11,4 \pm 1,6$ пг/мл), что отражает снижение активности воспалительного процесса. В результате комбинированной терапии также уменьшается исходно повышенный уровень противовоспалительного ИЛ4 (с $19,8 \pm 2,6$ до $10,6 \pm 2,3$ пг/мл), что благоприятно воздействует на течение МЭ и отражает снижение степени тяжести заболевания. Комбинированная терапия приводит к снижению уровня ИЛ12 с $23,4 \pm 3,9$ до $10,6 \pm 3,8$ пг/мл, способствуя нормализации его содержания.

Таким образом, применение иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов, с одной стороны, оказывает противовоспалительное действие у больных МЭ, снижая синтез провоспалительного цитокина ИЛ1 β и способствует переключению иммунного ответа на Th2-тип путем снижения содержания ИЛ12. С другой стороны, снижение синтеза ИЛ10, являющегося антагонистом ИФН γ и ИЛ4, направляет дифференцировку Т-лимфоцитов по клеточному (Th1-типу). Th1-цитокнины отвечают за киллинг внутриклеточных патогенов. Цитокины Th2-типа (ИЛ4, 5 и 13) способствуют индукции IgE и эозинофильного ответа в развитии атопических реакций.

В результате исследования показано, что комплексный метод лечения больных МЭ с использованием бактериального лизата оказался значительно эффективнее базисной терапии: стойкая клиническая ремиссия, значительное клиническое улучшение и клиническое улучшение достигнуты в результате комбинированной терапии соответственно у 59,15; 32,39 и 8,45% больных.

Комбинированная терапия сократила сроки лечения больных в 1,2 раза, длительность и частоту рецидивов в год – соответственно в 1,4 и 3,8 раза, снизила тяжесть течения рецидивов в 2,4 раза (базисная терапия – в 1,2 раза). Применение комбинированного метода терапии способствовало коррекции нарушений в системе иммунитета: повышению экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR2, 4 и 9) на МЛПК, повышению исходно низкого уровня антимикробных пептидов сыворотки крови, нормализовало исходно низкое содержание лимфоцитов CD8 $^+$, CD95 $^+$, способствовало уменьшению про-

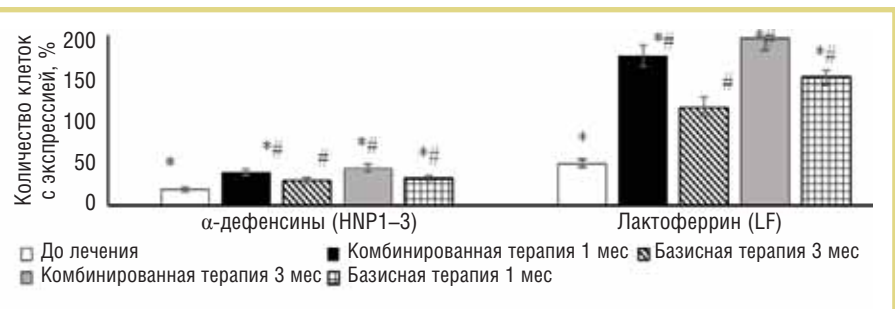


Рис. 2. Динамика уровней антимикробных пептидов (α -дефенсинов HNP1-3 и лактоферрина LF) в сыворотке крови больных с микробной экземой через 1 и 3 мес после терапии (нг/мл).

Примечание. * – $p<0,05$ – достоверность различий между показателями до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test); # – $p<0,05$ – достоверность различий между показателями в группах иммуномодулятора из группы бактериальных лизатов и базисная терапия (U-тест Манна–Уитни).

дукции провоспалительного ИЛ1 β и противовоспалительного ИЛ4, повысило концентрацию IgG в сыворотке крови.

Таким образом, повышению эффективности способствует включение в комплексную терапию больных МЭ иммунокорректирующего лечения с применением поливалентного бактериального лизата.

Литература

1. Кубанова А.А. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / М.: ДЭКС-Пресс, 2010; 428 с.
2. Потекаев Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клини. дерматол. и венерол. – 2009; 1: 67–73.
3. Абдрахимова Н.А., Надырченко Р.М., Мустафина Г.Р. и др. Иммунологическая концепция развития МЭ // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014; 9 (1): 109–14.
4. Дедкова А.В., Юсупова Л.А. Роль клинико-иммунологических нарушений в развитии инфекционной экземы // Вестник военной медицинской академии. – 2009; 2: 37–8.
5. Burgin S., Wolff K., Lowell A. et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. / The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008; p. 158–62.
6. Игонина И.А. Микробная экзема, ассоциированная с эндогенной интоксикацией: оптимизация клинико-лабораторной диагностики и терапии. Дис. ... канд. мед. наук / Саратов, 2011; 201 с.
7. Никонова И.В. Совершенствование комплексной терапии МЭ. Дис. ... канд. мед. наук / М., 2012; 138 с.
8. Bonamonte D., Foti C., Vestita M. et al. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study // Dermatitis. – 2012; 23 (4): 153–7.
9. Braidó F., Schenone G., Pallestrini E. et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2011; 25: 477–85.
10. Kiencke P., Viehmann K., Rychlik R. Cost-effectiveness analysis, prevention of atopic dermatitis by oral application of bacterial lysate in newborns/small children // Eur. J. Health Econ. – 2013; 14 (6): 995–1002.

POLYVALENT BACTERIAL LYSATE IN THE COMBINATION THERAPY OF MICROBIAL ECZEMA

E. Sorokina¹, MD; N. Akhmatova¹, MD; Professor S. Masyukova², MD; G. Flaks², MD; N. Kakhishvili², MD; E. Chalaya²; V. Khomenkov¹, Candidate of Medical Sciences; S. Skhodova¹, Candidate of Medical Sciences; E. Akhmatova¹
¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow
²Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions

The objective of the investigation was to study the clinical and immunological efficiency of combined therapy using a bacterial lysate.

Key words: microbial eczema, bacterial lysate, Toll-like receptors, antimicrobial peptides, cytokines.