

Н.А. Абдрахимова ¹, Хисматуллина ², Р.М. Надырченко¹, Е.М. Гареев ³

В.В. Лебедев⁴ Т.В. Величко⁴

**Особенности иммуномодулирующей терапии препаратом «Имунофан»
больных микробной экземой**

¹*ГАУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер, г.Уфа*

²*ГБОУ ВПО «Башкирский Государственный медицинский
Университет»*

³*Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
4ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва*

Микробная экзема – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсibilизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, развивающейся на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма[6].

Ведущая роль в формировании патогенетических механизмов микробной экземы принадлежит иммуноаллергической концепции развития. В эту теорию хорошо укладывается уже давно эмпирически выявленная стадийность течения микробной экземы [10].

При экземе алергизация начинается в результате чрезкожного внедрения алергена. Процесс сенсibilизации, составляющий у разных индивидуумов от 4-10 дней до 6 месяцев и даже 1-5 лет, не сопровождается клиническими симптомами и является латентной фазой иммунного воспаления кожи. Вслед за ним наступает стадия активных клинических проявлений, для которой характерны очаги не только на участках соприкосновения с алергеном но и за их пределами. Выраженность кожных проявлений как по интенсивности, так и по распространённости возрастает от рецидива рецидиву. При этом количество алергена, провоцирующего воспаление, требуется всё меньше и

меньше за счёт закрепления патологической реакции в иммунной памяти организма. Постепенно кожа больных экземой становится чувствительной к

неспецифическим факторам: трению одеждой, бельём, мытью с мочалкой, потоотделению, ношению одежды из шерсти и синтетики [2].

В настоящее время большинство авторов отводят ведущее место в патогенезе микробной экземы разнообразным иммунным нарушениям[1]. При первичных, генетически обусловленных иммунодефицитных состояниях, или чаще при вторичных изменениях иммунитета в ответ на внедрение микробных или химических аллергенов развивается слабый иммунный ответ.

Возникающая как следствие персистенция аллергенов приводит к ещё большей дисфункции иммунной системы [4].

Установлено, что у больных микробной экземой выражена дисгаммаглобулинемия (избыток IgG, IgE, и дефицит IgM) [8]. По другим литературным источникам у больных микробной экземой выявлено статистически достоверное увеличение уровня IgG и снижение уровня Ig A, уровень IgM существенно не изменяется[6].

Имунофан синтезирован на основе естественного пептидного гормона иммунитета вилочковой железы – тимопоэтина II. Принципиально важным и отличительным свойством регуляторных пептидов является их способность оказывать выраженное действие только на клетки с резко изменёнными показателями их метаболической и функциональной активности. Результаты клинического изучения имунофана свидетельствуют о достижении коррекции иммунной системы [5].

Цель исследования – провести сравнительный анализ влияния традиционного курса терапии и комплексной схемы лечения с применением иммуномодулятора имунофана на уровень иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и IgE при микробной экземе.

Материалы и методы. Для изучения влияния имунофана на уровень IgA, IgM, IgG и IgE больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составило 80 человек – 50 женщин (62,5%) и 30 мужчин (37,5%), в возрасте

35-56 лет, которые на фоне традиционной терапии применяли имунофан в виде ректальных суппозиторий по 100мкг 1 раз в день в течение 25 дней; 2-ую (контрольную) группу наблюдения составило 104 больных - 62 женщины (59.6%) и 42 мужчины (40.4%) в возрасте 35-56 лет с микробной экземой, которых получали только традиционное лечение (гипосенсибилизирующие препараты, антибактериальные средства, витамины, корректоры микроциркуляции). У 76,1% больных микробная экзема имела длительное торпидное течение с многократными обострениями. Средняя продолжительность заболевания составила $12,3 \pm 6,3$ лет. В контрольную группу вошли 50 человек, у которых в ходе осмотра и сбора анамнеза данных за микробную экзему выявлено не было. В группу наблюдения включали больных с микробной экземой, давших письменное согласие на исследование. У всех пациентов была диагностирована стадия обострения микробной экземы. Клиническая картина дерматоза являлась типичной. В исследование не включали больных с сопутствующими тяжёлыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Все больные получали базовое лечение в дерматологическом отделении №1 ГАУЗ РКВД г. Уфы в соответствии со стандартами, утверждёнными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 30 мая 2006г. №433, 11 декабря 2007г. №746 и 18 декабря 2007г. №773.

Уровень иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и IgE проводили по классической методике иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы «Вектор-Бест».

В силу методических особенностей получения оценок содержания иммуноглобулинов, а также в силу резко выраженного межиндивидуального разнообразия (различие между минимальными и максимальными значениями порой достигала двух порядков!) анализ их последовательных изменений по ходу лечения осуществляли при помощи метода непараметрического дисперсионного анализа по Фридману [9]. Этот метод позволяет выявлять тенденции изменений анализируемых параметров, зависящих от некоторого контролируемого фактора, не только на фоне высокой межиндивидуальной

вариации, но и при наличии грубых измерений и артефактов. Кроме того, метод позволяет давать количественную оценку согласованности тенденций изменения изучаемого параметра у разных субъектов исследования в виде «коэффициента конкордации» Кендала. Обработка данных по соответствующему алгоритму [7] была проведена отдельно для 104 случаев традиционного лечения и для 80 случаев лечения имунофаном. В качестве контролируемого фактора выступала «стадия лечения» в трех градациях: «до лечения», «через 10 дней» от начала лечения и «после лечения». Для сравнения использовались результаты аналогичных измерений у 50 практически здоровых людей, полученные в том же месте и в то же время.

Результаты. Результаты анализа зависимости содержания всех четырех иммуноглобулинов от стадии лечения в группе с традиционным лечением представлены в табл. 1.

Таблица. 1.

Результаты дисперсионного анализа зависимости содержания иммуноглобулинов от стадии лечения в группе с традиционным лечением и некоторые характеристики содержания иммуноглобулинов в этой группе и в норме.

Ig	χ^2_r	p	τ	M±Sd	Limits	Норма	
						M±Sd	Limits
IgA	1.65	>0.43	0.05	2.1±0.9	0.1÷4.5	1.08±0.07	0.90÷1.17
IgG	2.53	>0.28	0.08	28.5±9.1	12.9÷45.1	6.36±1.15	4.34÷7.98
IgM	0.65	>0.72	0.02	3.7±1.53	0.8÷5.8	1.14±0.43	0.47÷1.78
IgE	2.27	>0.32	0.07	368.3±399	13÷1384	80.80±8.40	63.5÷96.1

Примечание: χ^2_r – критерий достоверности влияния фактора по Фридману; p – уровень значимости влияния; τ – коэффициент конкордации Кендала; M±Sd – среднее значение и стандартное отклонения содержания иммуноглобулинов; Limits – границы варьирования содержания иммуноглобулинов.

Как видно из табл. 1 средние уровни содержания и границы вариации всех четырех иммуноглобулинов существенно выше, чем у практически здоровых людей. В данной группе влияние фактора лечения на содержание всех четырех исследуемых иммуноглобулинов оказалось статистически незначимым. Обращает на себя внимание и крайне низкие, приближающиеся

к нулю значения коэффициентов конкордации. Последнее означает, что в данной группе у отдельных пациентов содержание иммуноглобулинов практически не изменялось. Из приведенных данных хорошо видно, что наибольшее межиндивидуальное разнообразие, наибольшая неоднородность контингента обследуемых имеет место в отношении IgE. Для этого параметра коэффициент вариации (отношение Sd к среднему значению) превышает 100%, а превышение максимального значения над минимальным более чем стократное. Это разительно контрастирует с состоянием данного параметра у практически здоровых людей, где коэффициент вариации всего порядка 10%, а разница максимального и минимального значений порядка полутора раз. Несколько иначе обстояли дела в группе, где лечение осуществлялось иммунофаном (табл. 2).

Таблица. 2.

Результаты дисперсионного анализа зависимости содержания иммуноглобулинов от стадии лечения в основной группе и некоторые характеристики содержания иммуноглобулинов в данной группе и в норме.

Ig	χ^2_{τ}	p	τ	M±Sd	Limits	Норма	
						M±Sd	Limits
IgA	1.20	>0.54	0.04	1.6±0.6	0.3÷2.6	1.08±0.07	0.90÷1.17
IgG	19.6	<0.01	0.65	18.2±8.4	5.4÷41.2	6.36±1.15	4.34÷7.98
IgM	4.45	>0.10	0.14	2.9±1.22	0.8÷5.4	1.14±0.43	0.47÷1.78
IgE	2.58	>0.28	0.08	233.3±294	34.÷1363	80.80±8.40	63.5÷96.1

Примечание: χ^2_{τ} – критерий достоверности влияния фактора по Фридману; p – уровень значимости влияния; τ – коэффициент конкордации Кендала; M±Sd – среднее значение и стандартное отклонения содержания иммуноглобулинов; Limits – границы варьирования содержания иммуноглобулинов.

Как видно из таблицы, при лечении иммунофаном достоверную зависимость от стадии лечения испытывал уровень IgG.

Графически эта зависимость отображена на рис. 1. в виде смещения медианы (числовой середины) и границ распределения данного параметра, а также перераспределения частот внутри этих границ по квартилям.

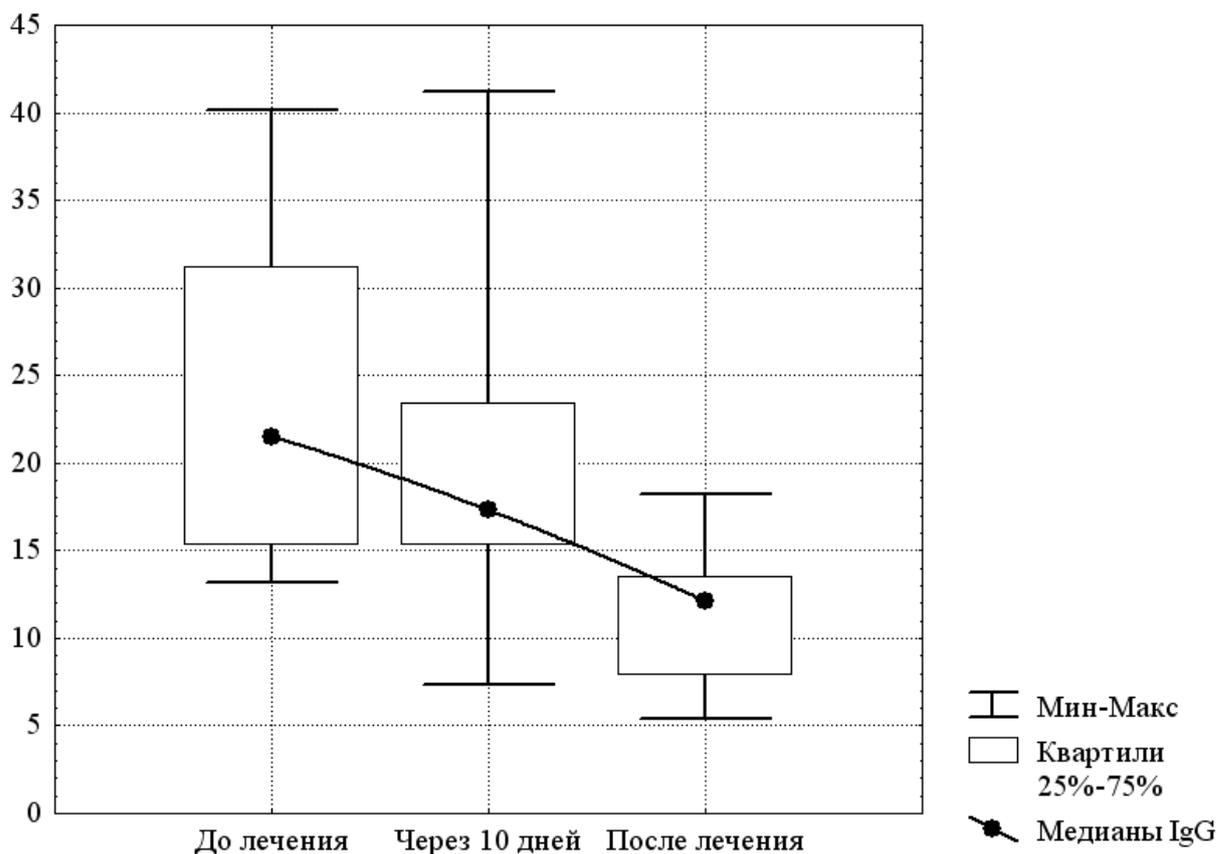


Рис.1. Изменение уровня IgG в основной группе.

По оси абсцисс – стадии лечения (этапы измерения уровня IgG). По оси ординат – значения IgG.

Как видно из рис. 1., в процессе лечения медиана распределения IgG прогрессивно смещается в сторону области нормативных значений – от 21.5 г/л перед началом лечения до 12.1 г/л по его завершении. Не менее разительным образом меняются границы варьирования и соотношение частот по квартилям распределения. До лечения вариационный размах IgG в данной группе пациентов составлял 13.2 ÷ 40.1 г/л, причем основная масса (75%) всех значений приходилась на интервал 15.3 ÷ 40.1 г/л. После лечения иммунофаном границы вариации IgG сместились в диапазон 5.4 ÷ 18.2 г/л, а 75% значений оказались в интервале 5.4 ÷ 13.5 г/л, т.е. оказались на уровне или ниже минимального значений IgG до лечения. Более того, практически в каждом четвертом случае (25%) значения IgG после лечения оказались в границах нормальной вариации, т.е. ниже 7.98 г/л. Особый интерес представляет промежуточная стадия – через 10 дней от начала лечения. Хорошо видно, что на этой стадии лечения межиндивидуальный разброс значений IgG по отношению к началу лечения возрастает, составляя 7.3 ÷ 41.2

г/л. Однако основная масса (75%) значений IgG в этой стадии находится в существенно более узком диапазоне $7.3 \div 23.6$ г/л, чем и обусловлено снижение моды распределения до 17.3 г/л. Очевидно, что эти процессы являются отражением того обстоятельства, что лечение иммунофаном уже дало свои положительные результаты относительно IgG, но снижение его уровня у разных пациентов идет с разной скоростью. У одних пациентов к 10-му дню от начала лечения содержание IgG практически не изменилось, а у других уже снизилось. Однако к концу лечения в основной группе значения параметра Ig G начинают входить в границы его нормальной вариации.

Кроме этого, обращает на себя внимание IgM, на содержание которого влияние фактора стадии лечения оказалось весьма близким к порогу статистической значимости. Это навело нас на мысль, что в контингенте пациентов основной группы имеют место примерно равноценные по объему типологические подгруппы с разным «типом реагирования» на лечение по динамике изменений содержания IgM. С этой целью все 80 профилей последовательных изменений IgM были подвергнуты автоматической классификации – кластерному анализу по методу Уорда, позволяющего получать наиболее «плотные» группы [3].

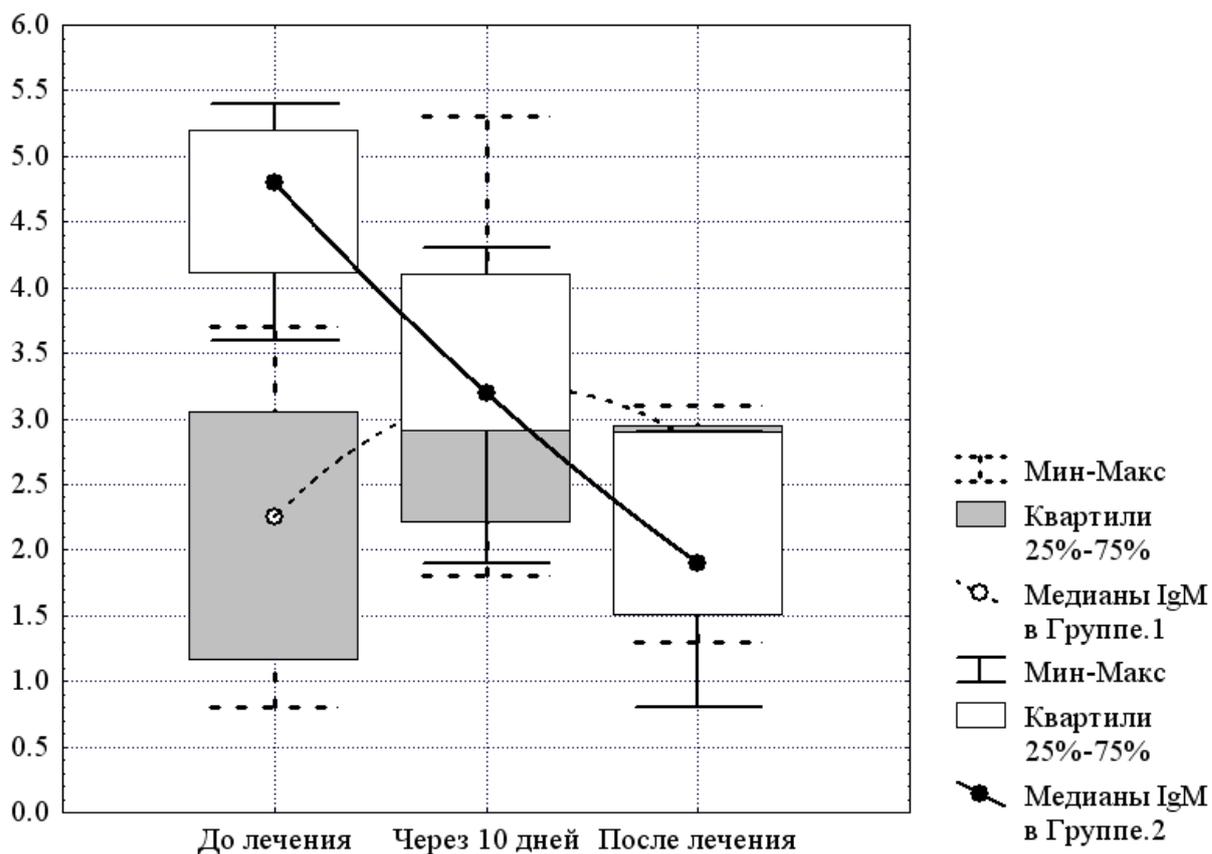


Рис.3. Изменение уровня IgM в двух типологических подгруппах основной группы, выделенных кластерным анализом.

По оси абсцисс – стадии лечения (этапы измерения уровня IgM). По оси ординат – значения IgM.

В первую подгруппу вошли 30 пациентов, во вторую - 50. Последовательные изменения IgM в этих подгруппах оказались абсолютно несхожи (рис. 3). В первой подгруппе влияние фактора «стадии лечения» оказалось незначимым ($\chi^2_{\tau} = 2.9$; $p > 0.23$). Коэффициент конкордации составил в этой группе 0.18, а изменения уровня IgM по стадиям лечения малосущественны. Собственно, как видно из рис. 3. нижняя граница варьирования IgM в этой подгруппе либо находится в пределах границ нормальной вариации (0.47÷1.78 г/л), либо достаточно близка к ней. Из-за отсутствия достоверных различий между этапами измерений (стадиями лечения) содержание IgM в этой подгруппе может быть сведено к общему среднему значению 2.7 ± 1.0 г/л.

Во второй подгруппе зависимость уровня IgM от стадии лечения оказалась очень жесткой ($\chi^2_{\tau} = 12.2$; $p < 0.003$), а согласованность индивидуальных изменений почти идеальной ($\tau = 0.9$). Следует отметить, что до начала лечения

уровень IgM во второй подгруппе, как это хорошо видно их рис. 3., был существенно выше нормативных значений и достоверно ($p < 0.0001$) превосходил таковой в первой подгруппе. Здесь медиана распределения последовательно снижается с 4.8 г/л до лечения до 3.2 г/л через 10 дней лечения и до 1.9 г/л в конце лечения. Границы вариации IgM с диапазона 3.6 ÷ 5.4 г/л до лечения смещаются до уровня 0.8 ÷ 2.9 г/л к концу лечения, причем половина всех значений находится в границах нормальной вариации.

Таким образом, если в отношении цитокина IgG при лечении имунофаном тенденция к последовательному снижению его уровня вплоть до частичной нормализации так или иначе распространялась на всех пациентов, то применительно к IgM можно уверенно говорить о наличии двух типов реагирования на лечение. Если исходные значения IgM демонстрировали умеренное отклонение от нормативных значений, то лечение имунофаном не приводило к каким-то заметным изменениям уровня IgM. Если же исходный уровень IgM оказывался явно завышен, то имунофан непременно приводил к последовательному и значимому снижению содержания IgM с постепенным (пусть и не повсеместным) вхождением в границы нормальной вариации.

Выводы:

1. Уровень иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и IgE у больных микробной экземой существенно выше, чем у практически здоровых людей
2. При проведении курса традиционной терапии нормализации повышенного уровня иммуноглобулинов не выявлено.
3. При проведении комплексного курса терапии с имунофаном наблюдается чёткая тенденция к последовательному снижению IgG и IgM вплоть до их частичной нормализации у всех пациентов
4. При включении в схему терапии препарата «Имунофан» были получены две подгруппы по типу реагирования на лечение относительно Ig M. Если исходные значения IgM демонстрировали умеренное отклонение от нормативных значений, то лечение Имунофаном не приводило к каким-то заметным изменениям уровня IgM. Если же исходный уровень IgM оказывался явно завышен, то Имунофан непременно приводил к последовательному и значимому

снижению содержания IgM с постепенным вхождением в границы нормальной вариации. Данный факт подтверждает, что иммунофан оказывает выраженное действие только на клетки с резко изменёнными показателями.

Микробная экзема имеет тенденцию к тяжёлому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [11]. Данный факт в значительной мере объясняется нарушениями в иммунных реакциях организма. В связи с этим становится очевидной необходимость иммунокоррекции макроорганизма, что является одной из приоритетных задач патогенетической терапии микробной экземы.

Использованная литература

1. Иванова, В.Л. Кожные и венерические болезни. Справочник / В.Л. Иванова // М.: Медицина.- 2007.- С. 315-20.
2. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы / А.Н Львов, О.Л. Иванов, С.С. Белоусова, С.С. Полунина // Рос. жур. кож. вен. бол.- 2007.- №3.- С. 17-22.
3. Олдендерфер, М.С. Кластерный анализ. Факторный, кластерный и дискриминантный анализ / М.С. Олдендерфер, Р.К. Блэшфилд // М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-210.
4. Пипкин, Я.С. Иммуноглобулины сыворотки крови у больных дерматомикозами, пиодермией и микробной экземой / Я.С. Пипкин, В.П., Фёдоров, В.П. Логунов // Вест. Дерматол. и венерол. – 2008.- №1.- С. 42-46.
5. Покровский, В.И. Иммунофан. Опыт применения в клинической практике / В.И. Покровский // Россия, Москва.- 2010.- С.1-4.
6. Потекаев, Н.С. Экзема: ремарки и современные представления. Клиническая дерматовенерология / Н.С. Потекаев // М.-2009- №1,-С.67-73.
7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. - 2002.- с. 312.
8. К характеристикам гуморальной регуляции иммунологических процессов при экземе и экземоподобных состояниях / И.Е. Хафизов, И.В. Гуляева, М.Н. Пасхина, Е.С. Нодова // Вестн. дерматол. и венерол.-2005- №11.- С.47-50.
9. Холлендер М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер, Д. Вульф // М.: Финансы и статистика, 1983.- 518 с.
10. Hand dermatitis / Elston D.M., Ahmed DDF, Watsky K.L., Schwarzenberger K. // J. Am Acad. Dermatol. -2005. -Vol. 47. -P. 292-299.

11. Shams K. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. / Shams K., Grindley D.J., Williams H.C. // Clin Exp Dermatol.- 2011 (Aug) 4; 36(6) 573-7.