

Полная версия статьи доступна по ссылке:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01275/full>

Патогенетическая терапия псориаза мурамил пептидом

Гурьянова С.В.¹, Уджуху В. Ю.², Кубылинский А.А.²

¹ ФГБУ ВО Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² ФГБУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Исследована клиническая эффективность и безопасность применения мурамил пептида (препарат ликопид) у 86 больных с различной тяжестью течения бляшечного псориаза. Произведена оценка индекса площади и тяжести псориаза (PASI), влияния мурамил пептида на состояние цитокинового статуса, продукцию оксида азота, а также последующее течение псориаза. Проведенные исследования показали, что монотерапия с использованием лекарственного средства ликопид позволила быстро купировать клинические проявления псориаза, нормализовать процессы интерлейкин-зависимой (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО) регуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности. Оценка значимости наблюдаемых различий по критерию Стьюдента показала, что в результате проведенного лечения клиническое излечение или улучшение, констатировано у 98,2% пациентов, при этом у 24,4 % - полное излечение, что согласно принципам современной доказательной медицины соответствует уровню надежности А (высокая эффективность у 80-100% больных) и уровню эффективности В (высокая эффективность у 60-80% больных).

Ключевые слова: мурамил пептид (ГМДП), псориаз, ликопид, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО, оксид азота.

Введение

Актуальность изучения механизмов развития псориаза и разработки новых методов лечения обусловлена его широкой распространенностью [1, 2, 3] и значительной резистентностью к стандартным методам лечения [4, 5]. В настоящее время принято рассматривать псориаз как заболевание, при котором возникают нарушения генетического контроля и обменных процессов [6, 7], требующее системной терапии [8]. Нередко наблюдаются стойкий дисбаланс иммунной системы и патологические сдвиги в состоянии микроциркуляторного русла [9, 10]. Предполагается, что дисфункциональное состояние иммунного гомеостаза у больных псориазом, в значительной степени возникает вследствие

неспособности иммунокомпетентных клеток адекватно реагировать на сигналы, поступающие в процессе иммунного ответа, в том числе супрессорные [11, 12].

Необходимо отметить, что псориатический процесс наиболее чувствителен к иммуносупрессивным воздействиям (метотрексат, сандиммун неорал, ПУВА-терапия, биологически активные препараты). Однако такие виды терапии нередко сопровождаются нежелательными побочными действиями, часто приводя к более тяжелым в клиническом отношении рецидивам, что существенно ограничивает спектр их применения [13, 14, 15]. Возникновение стойкого дисбаланса в иммунной системе, лежащего в основе клеточно-молекулярного механизма развития патологических процессов при псориазе создало предпосылки для развития способов лечения, позволяющих эффективно воздействовать на патогенез заболевания и тем самым приводить к излечению. Таким образом, использование препаратов, способных целенаправленно воздействовать на определенные звенья иммунитета через рецепторы врожденного иммунитета, таких, как липопептид (мурадил пептид), патогенетически обосновано в терапии псориаза. Мурадил пептиды модулируют через NOD2 рецепторы функции врожденного и адаптивного иммунитета [16] и широко используются в медицинской практике для коррекции иммунопатологических процессов [17, 18]. Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата липопептид у больных псориазом, его влияние на состояние цитокинового статуса и продукцию оксида азота, а также последующее течение псориаза.

Материалы и методы.

Всего лечение (амбулаторно и в стационаре) с последующим наблюдением получили 86 пациентов (50 женщин и 36 мужчин в возрасте от 19 до 63 лет). Исследования проводились в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренные в 2008 году. У всех пациентов предварительно взяли информированное согласие на обработку персональных данных. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 45 лет. Среди провоцирующих факторов наиболее часто отмечались психо-эмоциональный стресс, обострения хронических заболеваний, ОРВИ. Изучение структуры сопутствующих заболеваний не выявило каких-либо особенностей по сравнению со среднестатистическим их распределением в Европейской части РФ. Чаще всего, у обследованных больных выявлялись лимфопения, ускоренное СОЭ. У 67 человек диагностирована вульгарная разновидность псориаза, представленная различной величины бляшками и папулами розового цвета с серебристо-белыми чешуйками на поверхности. У 14 больных при первичном осмотре была выявлена экссудативная разновидность заболевания,

при которой наблюдались явления выраженного вторичного мокнутия. У 5 пациентов определялась застарелая форма заболевания, характеризовавшаяся длительно существующими бляшками с явлениями значительной папулезной инфильтрации. У большей части пациентов псориаз находился в прогрессирующей стадии, протекая как недифференцированный тип заболевания. В соответствии с полученными значениями коэффициента PASI легкая степень тяжести течения заболевания была выявлена у 9 пациентов ($PASI = 7,3 \pm 1,8$). У 60 пациентов со средней тяжестью течения псориаза среднее значение PASI составляло $26,6 \pm 4,2$. У 17 больных с тяжелым течением кожно-воспалительного процесса среднее значение PASI равнялось $43,6 \pm 3,9$.

Уровень цитокинов и молекул адгезии определяли в сыворотке крови больных псориазом с помощью иммуноферментного анализа, применяя наборы Pro-con (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Концентрацию растворимого фактора МИФ, угнетающего миграцию макрофагов (migration inhibitory factor, MIF) в сыворотке крови и продукцию его периферическими мононуклеарными клетками определяли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). Количественный анализ содержания оксида азота (NO) в сыворотке крови оценивали по уровню его стабильных метаболитов – ионов $NO_2 + NO_3$, определяемых спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра DU-50 (Beckman, США) при длине волны 520 нм. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере при использовании программ Microsoft Excel 2016. Вычислялись средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

При лечении всех больных псориазом использовался отечественный препарат на основе глюкозаминилмурамилдипептида (торговое название - ликолипид). Ликолипид применялся по 1 таблетке (10 мг) за полчаса до еды 2 раза в день ежедневно в течение 20 дней. По показаниям (сильный зуд, жжение) дополнительно назначались H_1 -блокаторы. В ряде случаев, по мере необходимости, использовались также топические стероиды на очаги поражения в области кожи лица и верхних конечностей.

Результаты исследований и их обсуждение.

У большинства пациентов с первых дней применения препарата ликолипид выявлялась положительная динамика в течение патологического процесса. Были купированы неприятные субъективные ощущения в виде зуда, жжения, чувство стянутой кожи в области псориазических бляшек. К 8-10 дню применения препарата ликолипид у большинства пациентов наблюдалось прекращение появления свежих высыпаний, значительное снижение

остроты воспалительных явлений, интенсивности шелушения и вторичного мокнущия, а также исчезновение периферического ободка роста в области пораженной кожи. В дальнейшем происходила эпителизация поверхностных и глубоких трещин, выраженное уменьшение инфильтрации, появление псевдоатрофического ободка Воронова, уменьшение площади пораженной кожи, а затем полное или частичное разрешение патологического процесса.

Оценка эффективности проводимой терапии ликопидом проводилась согласно общепринятым критериям. Исчезновение всех клинических признаков и симптомов по сравнению с исходным состоянием (улучшение индекса PASI на 100%) расценивалось как клиническое излечение. Снижение выраженности всех клинических признаков и симптомов по сравнению с исходным состоянием, кроме остаточных явлений в виде легкой эритемы ($75\% \leq \text{PASI} \leq 99\%$) определялось как значительное улучшение. Регресс клинической симптоматики псориаза в виде улучшения индекса PASI $50\% \leq \text{PASI} \leq 74\%$ расценивалось как улучшение. Уменьшение интенсивности всех клинических признаков и симптомов по сравнению с исходным состоянием в виде улучшения индекса PASI $25\% \leq \text{PASI} \leq 49\%$ считалась нами удовлетворительное улучшение. Улучшение PASI менее, чем на 24% расценивалось как незначительное улучшение. В случаях отсутствия динамики со стороны клинической симптоматики или ухудшения в течение псориаза расценивалось соответственно, как без изменений или ухудшение.

У 21 (24,4%) пациента (рис. 1) после проведенного лечения наступило клиническое излечение, заключающееся в полном отсутствии проявлений патологического процесса. Значительное улучшение констатировано у 50 (58,1%) пациентов. Улучшение всех клинических признаков и симптомов по сравнению с исходным состоянием было характерно для 9 (10,4%) пациентов. Только у 5 (5,9%) пациентов результаты терапии были определены как удовлетворительное улучшение. Ухудшение в течение патологического процесса наблюдалось у 1 (1,2%) пациента который, ранее неоднократно получал системное лечение метотрексатом.

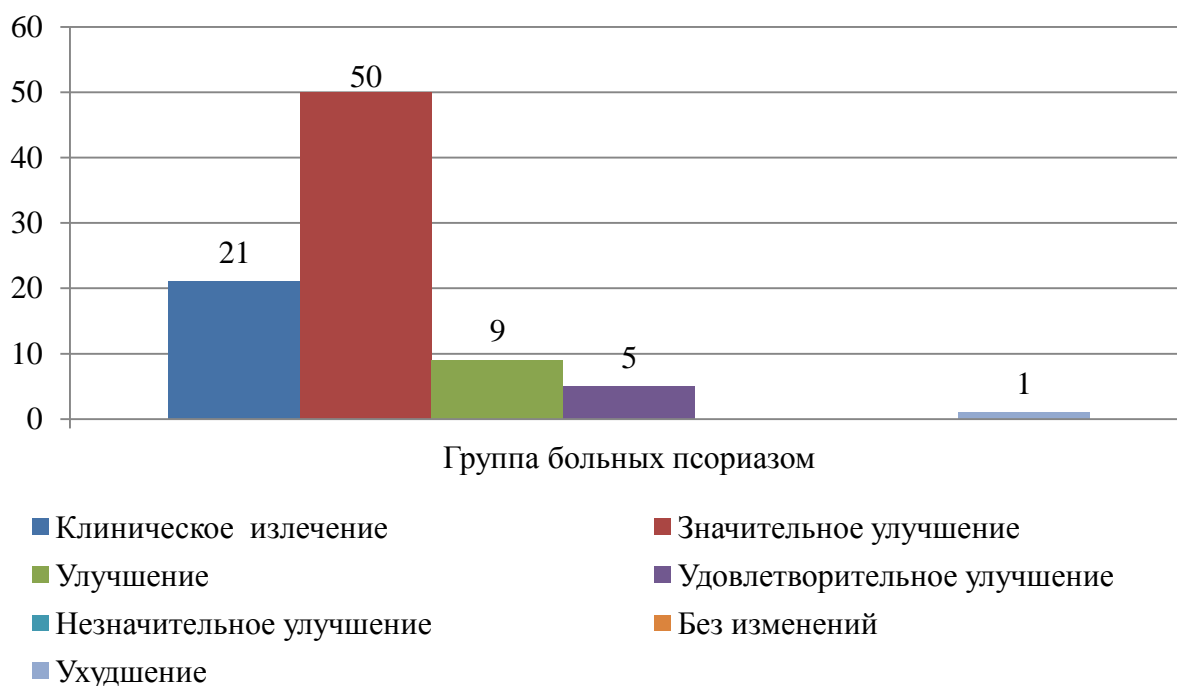


Рисунок 1. Оценка эффективности лечения препаратом Ликопид у пациентов с псориазом.

Каких-либо побочных действий и осложнений в процессе проводимой терапии выявлено не было. Результаты последующих наблюдений во временном интервале от шести месяцев до четырех лет показали, что у больных получивших ликопид статистически достоверно (более чем в два раза) увеличился безрецидивный период. Важно заметить, что последующие рецидивы заболевания протекали гораздо мягче в виде легкой степени тяжести течения псориаза.

Таким образом, согласно принципам современной доказательной медицины по уровню надежности ликопид при псориазе с полным основанием можно отнести к препаратам характеризующимся уровнем А (высокая эффективность у 80-100% больных) и В (высокая эффективность у 60-80% больных).

Исследования, проведенные на 86 пациентах с псориазом, выявили серьезные дисбалансы в состоянии цитокиновой системы относительно уровня цитокинов у 50 практически здоровых доноров в возрасте 18–60 лет. В частности, в сыворотке периферической крови концентрации ИЛ-12 (до $27,6 \pm 2,4$ пг/мл) были значительно ниже по сравнению с контрольными значениями ($37,4 \pm 2,6$ пг/мл), сниженный уровень ИЛ-10 (до $3,5 \pm 0,1$ пг/л при контрольных значениях $14,1 \pm 0,2$ пг/мл). В то же время наблюдалось значительное увеличение TNF- α до $93,4 \pm 3,7$ пг/мл и ИЛ-4 до $69,1 \pm 2,8$ пг/мл при контрольных значениях $25,0 \pm 2,0$ пг/мл и $16,1 \pm 1,3$ пг/мл. Применение глюкозаминилмурамилдипептида значительно увеличивало содержание ИЛ-10 в периферической крови до $13,8 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,05$), что, в свою очередь, приводило к

снижению выработки провоспалительных цитокинов. Таким образом, концентрация в крови TNF- α снизилась с $29,6 \pm 2,1$ пг / мл ($p < 0,05$), а IL-4 - до $17,5 \pm 1,4$ пг / мл ($p < 0,05$). После лечения глюкозаминилмурамилдипептидом содержание IL-12 в крови значительно возросло до $38,4 \pm 2,8$ пг / мл ($p < 0,05$). Увеличение выработки IL-12 привело к восстановлению адекватного уровня естественной резистентности и нормализации функциональной активности моноцитарно-макрофагальных клеток. Таким образом, терапия препаратом мурамилпептида способствовала нормализации цитокинзависимого регуляторного ответа и процессов клеточной интернализации. Комплексные иммунологические исследования позволили выявить патологические сдвиги в системе адгезивных антигенов у пациентов с псориазом, характеризующиеся снижением концентрации растворимых молекул адгезии (sCD54) и мембранных форм этих антигенов. Использование мурамилпептида позволило устранить дисбалансы в этой важной системе иммунитета. Так, после лечения в периферической крови больных псориазом произошло снижение уровня сывороточных антигенов sCD54 с $266,1 \pm 16,0$ нг / мл до $186,1 \pm 14,3$ нг / мл ($p \leq 0,01$), практически не отличавшихся от аналогичные значения у здоровых доноров. Таким образом, снижение растворимых молекул адгезии в крови позволило стабилизировать процессы активации иммунокомпетентных клеток и миграцию клеток. Исследования показали, что наличие воспалительных и функциональных изменений при псориазе приводило к увеличению продукции эндогенного оксида азота до $34,1 \pm 1,5$ мкмоль / л при $19,4 \pm 1,4$ мкмоль / л у здоровых доноров. Значительное увеличение оксида азота по сравнению с референтными значениями, минуя рамки защитного иммунитета, способствовало развитию воспалительных явлений у больных псориазом. После терапии мурамилпептидом уровень оксида азота в периферической крови снизился до контрольных значений [$19,9 \pm 1,3$ мкмоль / л, ($p \leq 0,01$)], что указывало на стабилизацию иммунных метаболических процессов.

Заключение.

1. Проведенные исследования показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения препарата ликопид у больных псориазом. Основываясь на результатах проведенных исследований с полным основанием можно рекомендовать применение препарата ликопид во всех случаях бляшечного псориаза на разных стадиях его развития. Нецелесообразно его использование у больных псориазом в случаях возникновения иммунодефицитных состояний после неоднократного применения иммуносупрессивной терапии.
2. Патогенетическая эффективность препарата ликопид у больных псориазом обеспечивается его способностью оказывать нормализующее воздействие на баланс иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации врожденного и адаптивного иммунитета.

Литература:

1. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Клинико-anamнестические критерии прогрессирования псориаза / Клиническая дерматология и венерология. 2016. Т. 15. № 2. С. 9-15.
2. Хамаганова И.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А., Ермаченко А.В. Проблемы эпидемиологии псориаза / Клиническая дерматология и венерология. 2015; 1: С. 12-16.
3. Hermans C, Herranz P, Segaert S, Gils A. Current practice of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in psoriasis patients / Ther Drug Monit. 2017 Apr 4.
4. Кубылинский А.А., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г. Импульсный лазер на парах золота в терапии псориаза / Вестник последипломного медицинского образования. 2012. № 3. С. 18-21.
5. Yeaw J, Watson C, Fox KM, Schabert VF, Goodman S, Gandra SR. Treatment patterns following discontinuation of adalimumab, etanercept, and infliximab in a US managed care sample / Adv Ther. 2014 Apr;31(4):410-25.
6. Talamonti M, D'Adamio S, Bianchi L, Galluzzo M. The Role of Pharmacogenetics in Chronic Plaque Psoriasis: Update of the Literature / Mol Diagn Ther. 2017 Apr 3.
7. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, Chokoeva AA, Zarrab Z, Gianfaldoni S, Roccia MG, Fioranelli M, Tchernev G. Treating skin diseases according to the low dose medicine principles. Data and hypotheses / J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Jan-Mar;29(1 Suppl):47-51.
8. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. Int J Mol Sci. 2017 Nov 16;18(11).
9. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Int J Exp Pathol. 2009 Jun;90(3):232-48.
10. Microvascular changes in relation to inflammation and epidermal hyperplasia in chronic cutaneous lesions of psoriasis vulgaris. Výbohová D, Adamicová K, Mellová Y, Hešková G. Histol Histopathol. 2017 May;32(5):461-470.
11. Pietrzak A.T. Cytokines and anticytokines in psoriasis / A.T. Pietrzak, A. Zalewska, G. Chodorowska [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 394, № 12. — P. 7—21.
12. T helper-2 cytokine/regulatory T-cell gene polymorphisms and their relation with risk of psoriasis in a South Indian Tamil cohort. Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS. Hum Immunol. 2017 Feb;78(2):209-215.
13. Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent / J Am Acad Dermatol. 2016 Sep;75(3):612-618.

14. Puig L, Fan T, Ding Q, Smith NE. Predictors of biologic treatment of psoriasis: a non-interventional study / Clinicoecon Outcomes Res. 2014 Feb 17;6:93-100.
15. Conrad C, Triboulet C, Gilliet M. Psoriasis: advances and challenges in 2015 / Rev Med Suisse. 2015 Apr 1;11(468):754, 756-8.
16. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., Alekseeva L., Meshcheryakova E.A., Ivanov V.T. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. Innate Immunity. 2016. T. 22. № 8. С. 666-673.
17. Guryanova, S. V. Synthetic muramyl peptides differ in their activity to stimulate the production of iNO synthase and nitric oxide. FEBS JOURNAL. 2013, 28 (SI):242.
18. Колесниикова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андропова Т.М. клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении атопических заболеваний. Медицинская иммунология. 2016.:18(1); 15-20.