

Регуляторные пептиды в лечении склеродермии у женщин

Ющишин Н. И., Дюдюн А. Д.[†], Горбунцов В. В.[†],
Тарнавская Н. Н.[‡], Черненко С. В.[‡], Левицкая Н. Ф.[‡]

[†]ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,

[‡]КЗ «Днепропетровский областной кожно-венерологический диспансер»
Днепропетровского областного совета»

Исследована эффективность препарата Инфламафертин в комплексной терапии больных ограниченной склеродермией (ОСД). Представлены результаты клинического и лабораторного исследования и наблюдения 14 женщин, больных ОСД. Показано хорошую терапевтическую эффективность и безопасность применения Инфламафертина как неспецифического иммуномодулирующего средства и корректора тканевого метаболизма в лечении пациентов с ОСД.

Ключевые слова: очаговая склеродермия, патогенетическая терапия, Инфламафертин.

За последнее время существенно расширились представления о системных заболеваниях соединительной ткани, среди которых второе место по частоте занимает склеродермия. Заболевание характеризуется системным прогрессирующим поражением соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых изменений по типу облитерирующего эндартериита с распространенными вазопластическими расстройствами [1, 2, 8, 9-11].

Несмотря на отсутствие достоверных статистических данных, можно утверждать, что больных с таким аутоиммунным заболеванием, как очаговая склеродермия, становится всё больше и это заболевание протекает всё более агрессивно [3]. Возможно, это связано с поздним обращением больных, несоблюдением сроков лечения и норм диспансеризации.

Дискуссия о взаимосвязи системной склеродермии (ССД) и ограниченной склеродермии (ОСД) продолжаются. По мнению некоторых авторов, ОСД и ССД представляют собой разновидности одного патологического процесса; это подтверждается [4, 5, 9, 11]:

- наличием висцеропатий при ОСД;
- однонаправленностью метаболических сдвигов;
- общностью патогистологических изменений кожи при обеих формах болезни;
- случаями трансформации ограниченного процесса в системный прогрессирующий процесс.

Другие исследователи относят к группе «диффузных болезней соединительной ткани» лишь ССД, считая, что ОСД и ССД – это два резко отличающихся по клинической картине, течению и прогнозу заболевания.

Однако не всегда можно провести чёткую

границу между системным и очаговым процессом. Клинические наблюдения показывают, что поражение кожи, как один из первых признаков диффузной склеродермии, наблюдается в 61 % случаев, а описания трансформации ограниченного процесса, в частности, склероатрофического лихена в системную склеродермию дают основание предполагать единство этих двух форм [6].

Как известно, неблагоприятному течению ОСД и её переходу в системный процесс способствуют:

- начало заболевания в молодом (до 20 лет) возрасте или после 50 лет;
- начало заболевания в пред- и постменструальный период;
- наличие множественных бляшечных и линейных форм заболевания;
- наличие высыпаний на лице и в области суставов;
- наличие признаков дефицита клеточного звена иммунитета;
- повышение крупнодисперсных циркулирующих комплексов и антилимфоцитарных антител на фоне дисиммуноглобулинемии.

Патогенез склеродермии связывают главным образом с гипотезами обменных, сосудистых и иммунных нарушений. На возникновение ОСД влияют также нарушения вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства. В настоящее время ОСД рассматривают как своеобразное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные процессы и воспалительные реакции на различные антигены.

Повышенный уровень коллагеновых белков способствует активной антигенной стимуляции, что на фоне генетической предрасположенности приводит к реализации аутоиммунных реакций.

Возникающий порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллаген-синтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса.

Было также отмечено, что нарушения гуморального и клеточного иммунитета при склеродермии чаще регистрируются у женщин, поскольку ряд данных позволяет считать, что клеточный иммунитет у женщин, в отличие от его гуморального звена, менее активен по сравнению с мужским. Снижение клеточного иммунитета, – особенно его супрессивного звена, – при повышенной активности гуморального иммунитета приводит к тому, что у женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается аутоиммунный процесс. Прослеживается несомненная связь развития и течения склеродермии с беременностью и менопаузой [7]. Таким образом, можно с уверенностью отметить, что в патогенезе склеродермии большое значение имеют иммунологические, эндокринные и метаболические нарушения; отмеченные изменения у различных больных выражены в различной степени.

Приведенные выше данные указывают на то, что оценка иммунного статуса у больных ОСД, – с диагностической, лечебной, прогностической целью, – является актуальной задачей в практике курации пациентов с этим заболеванием.

Несмотря на несомненные успехи современной медицины в лечении ОСД, приходится всё-таки признать, что лечение этого заболевания и в настоящее время остаётся сложным и недостаточно эффективным. Внедрение в медицинскую практику современных иммуномодулирующих препаратов с целью проведения комплексной терапии ОСД различной локализации, безусловно, можно считать перспективным направлением повышения эффективности лечения больных с этим весьма серьёзным заболеванием.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование и лечение 14 женщин, больных ОСД, в возрасте от 18 до 56 лет. Патологический процесс проявлялся у них следующим образом:

- в виде одиночных округлых очагов размером до 10-15 см на коже туловища – у 8 пациенток;
- очаги поражения располагались на коже в области суставов – у трёх пациенток;
- поражения лица и головы по типу «удара саблей» – у трёх пациенток.

Всем больным проводилось комплексное обследование согласно действующим нормативам МЗ Украины по общепринятым методикам. Полученные данные обрабатывали с использованием метода вариационной статистики с помощью пакета программ “Microsoft Excel”.

По результатам проведения комплексного клинико-иммунологического исследования, у обследованных больных было выявлено статисти-

чески достоверное ($p < 0,05$):

- повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов:

1) со средней молекулярной массой – до $38,1 \pm 3,8$ усл. ед. по сравнению с контролем $20,2 \pm 1,7$ усл. ед.;

2) с низкой молекулярной массой – до $104,6 \pm 6,9$ усл. ед. по сравнению с контролем $70,0 \pm 5,4$ усл. ед.;

- снижение аффинности антител – до $835 \pm 55,7$ по сравнению с контролем $1690 \pm 125,9$.

При этом, у обследованных нами пациенток с многоочаговыми поражениями также обращало на себя внимание статистически значимое ($p < 0,05$) изменение уровня эстрадиола:

- повышение уровня – до $198,0 \pm 24,0$ МЕ/л в группе пациенток репродуктивного возраста (в возрасте до 40 лет);

- снижение уровня – до $16,2$ МЕ/л в группе пациенток, находящихся в менопаузе.

Учитывая известные данные проведенных ранее исследований других авторов [1, 2, 6, 8], мы также склонны считать, что эти выявленные у исследуемых больных с ОСД нарушения играют определенную роль в метаболизме соединительной ткани. При этом повышение показателей циркулирующих иммунных комплексов низкой и средней молекулярной массы и маркеров аутоагрессии при низком уровне аффинности антител позволяет рассматривать данные параметры как показатели активности процесса и прогноза заболевания.

Принимая во внимание вид и характер выявленных у обследованных больных ОСД иммунных нарушений, нами был рассмотрен вопрос об эффективности применения регуляторных пептидов для иммуномодулирующей патогенетической терапии этого заболевания.

Еще в начале XX века в лечении опухолевых и инфекционных заболеваний начали применять лизаты, белки и липиды ряда бактерий; а более 40 лет тому назад были выделены из тимуса телят несколько полипептидов, которые были названы «тимозинами». Со временем ряд фармацевтических компаний создали новые препараты, избирательно действующие на различные звенья иммунной системы. Одним из таких препаратов является Инфламафертин – современный иммуномодулирующий препарат, получаемый из плаценты животных.

Инфламафертин содержит нативные аминокислоты, низкомолекулярные и высокомолекулярные пептиды, полученные в результате ограниченного протеолиза высокомолекулярных белков плаценты животных в первую половину беременности в растворе натрия хлорида изотоническом с добавлением консерванта (0,1 % хинозола). Первоначально, препарат был создан для профилактики и лечения бесплодия, вызванного воспалением и спаечным процессом [4].

Ещё на доклиническом этапе исследования было установлено, что Инфламафертин не обладает общетоксическим, местнораздражающим, аллергизирующим и кумулятивным действием. Кроме того, Инфламафертин не дает иммунотоксических и гонадотоксических эффектов.

Учитывая наличие в Инфламафертине нативных аминокислот, низкомолекулярных и высокомолекулярных пептидов, можно предположить, что механизм его действия также связан и с ускорением протекания фаз воспалительного процесса.

Было показано, что по своим фармакологическим свойствам Инфламафертин влияет на пролиферативную и экссудативную фазы воспаления. Инфламафертин обладает выраженным противовоспалительным и рассасывающим действием;

- снижает интенсивность деструктивных и инфильтративных процессов в очаге воспаления;
- стимулирует функциональную активность гуморального звена иммунитета и некоторых факторов естественной резистентности организма;
- повышает устойчивость слизистых оболочек к действию повреждающих факторов;
- противодействует развитию деструктивных изменений и спаечного процесса в очаге воспаления;
- ускоряет процессы эпителизации и регенерации;
- обладает мягким иммуномоделирующим действием (повышает уровень антителообразующих клеток);
- стимулирует активность нейтрофилов периферической крови при вторичном иммунодефиците.

Результаты исследования. Учитывая изложенное выше, мы включили в комплексную терапию исследованных нами женщин, больных ОСД, в качестве иммуномодулирующего средства и средства коррекции тканевых процессов метаболизма Инфламафертин по предложенной методике [4].

Существенным моментом в обосновании выбора Инфламафертина, в качестве средства неспецифической патогенетической терапии исследованных нами женщин, больных ОСД, было то, что Инфламафертин уже ранее с успехом применялся в лечении женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы и у них были отмечены положительные результаты в рассасывании спаечного процесса.

Согласно существующим общепринятым методикам, в комплексную терапию ОСД:

- на первом этапе включали пенициллин (бензилпенициллина калиевую соль) — по 500 тыс. Ед. 4 раза в сутки курс 7-10 дней на фоне десенсибилизирующей терапии;
- на втором этапе назначали, после оценки результатов биологической пробы, Инфламафертин в виде внутримышечных инъекций — по 2 мл через день по 10 инъекций на курс лечения.

Препарат хорошо переносился больными, не вызывал побочных реакций и нежелательных явлений ни локально — в месте патологического процесса кожи, ни системно — в виде изменений со стороны других органов и систем и показателей лабораторных методов исследования.

Проведенные нами на протяжении трёх месяцев после лечения клинические наблюдения не выявили признаков рецидива заболевания у больных с расположением очагов на туловище; однако, у одной больной с поражением кожи лица отмечался рецидив, эффективно купированный в краткие сроки курсом стандартной терапии.

Следует отметить, что после проведенного лечения у всех исследованных нами пациенток была отмечена нормализация показателей уровня циркулирующих иммунных комплексов и патологически измененных (преимущественно — у молодых женщин) гормональных показателей.

С целью повышения эффективности лечения, всем больным через 2-3 месяца был рекомендован курс противорецидивной терапии с проведением повторного курса лечения Инфламафертином по указанной выше методике.

Нами было также отмечено, что патологические изменения кожи в области лица по типу «удара саблей» разрепались медленнее и существенное улучшение было отмечено только после второго курса лечения, назначенного через 2-3 месяца, после которого рубец становился более мягким и менее уродливым. Следует также отметить, что у пролеченных нами молодых нерожавших женщин признаки склеродермии исчезали полностью, оставляя незначительное пигментированное пятно.

Показателем эффективности предложенной терапии можно считать то, что при последующем наблюдении на протяжении двух лет не было выявлено ни одного случая рецидива заболевания у больных с расположением высыпаний на туловище. Признаков системности процесса ни наблюдалось ни в одном из случаев.

Вопрос о количестве курсов Инфламафертина в лечении очаговой склеродермии остается дискуссионным, т. к. требует более углубленного изучения аутоиммунного процесса.

Исходя из изложенных выше данных, нами был сделан вывод о том, что включение в комплексную терапию исследованных больных ОСД женщин в качестве иммуномодулирующего средства и средства коррекции тканевых процессов метаболизма препарата Инфламафертин является патогенетически обоснованным, безопасным и отвечающим требованиям современной медицинской практики. Применение Инфламафертина в комплексной терапии больных ОСД можно рекомендовать для более широкого применения в практику лечения больных с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотная Л. А., Шахова Ф. Б., Сербина И. М. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 2. – С. 31-34.
2. Гусева Н. Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 4. – С. 5-15.
3. Кряжева С. С., Болдырева М. В. Телеангиоэктатическая форма склероатрофического лишена // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1996. – № 6. – С. 27-29.
4. Корнацкая А. Г., Вовк И. Б., Борисюк А. Ю. и др. Применение инфламафертина в комплексном лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 18. – С. 26-27.
5. Кубанова А. А., Тихонова Л. И. Дерматология в России. Реальность и перспективы // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 2. – С. 4-11.
6. Коробейникова Э. А., Мартынова Л. М., Анисимова А. В. Клинические аспекты ограниченной склеродермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 3 – С. 27-29.
7. Потеекаев Н. С., Потеекаев Н. Н. Болезнь Лайма и обусловленные ею поражения кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 3-9.
8. Романенко К. В. Интерлейкины-2, 4, 6, 10 и фактор некроза опухоли 1α в плазме крови больных блестящей склеродермией, идиопатической атрофодермией Пазини–Пьерини и склероатрофическим лихеном // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. – № 1-4. – С. 8-9.
9. Pathogenesis of systemic scleroderma: immunological aspects / L. Mouthon, P. Garcia De La Pena-Lefebvre, Y. Chaneaud [et al.] // Ann. Med. Interne (Paris). – 2002. – Vol. 153. – P. 167-178.
10. Foeldvari I. New developments in juvenile systemic and localized scleroderma // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 39, No 4. – P. 905-920.
11. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma // Actas Dermosifiliogr. – 2013. – Vol. 104, No 8. – P. 654-666.

РЕГУЛЯТОРНІ ПЕПТИДИ У ЛІКУВАННІ СКЛЕРОДЕРМІЇ В ЖІНОК

Ющишин М. І., Дюдюн А. Д., Горбунцов В. В., Тарнавська Н. М., Черненко С. В., Левицька Н. Ф.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
КУ «Дніпропетровський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради»

Досліджено ефективність препарату Інфламафертин у комплексній терапії хворих на обмежену склеродермію (ОСД). Представлено результати клінічного та лабораторного дослідження та спостереження 14 жінок, хворих на ОСД. Показано хорошу терапевтичну ефективність та безпеку використання Інфламафертину в якості неспецифічного імуномодельючого засобу та коректора тканинного метаболізму в лікуванні хворих з ОСД.

Ключові слова: обмежена склеродермія, патогенетична терапія, Інфламафертин.

REGULATORY PEPTIDES IN THE TREATMENT OF SCLERODERMA IN WOMEN

Yushchishyn M. I., Dyudyun A. D., Gorbuntsov V. V., Tarnavska N. M., Chernenko S. V., Levitska N. F.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE
"Dnipropetrovsk Regional Skin-and-Venereologic Clinic" of Dnipropetrovsk Regional Council" ME

The efficiency of drug Inflammafertinum in the treatment of patients with scleroderma circumscripta (SDC) has been investigated. The results of clinical and laboratory examination and observations of 14 female patients with the SDC has been presented. Good therapeutic efficacy and safety of Inflammafertinum as the nonspecific immunomodulatory agent and corrector of tissue metabolism in patients with SDC have been shown.

Keywords: scleroderma circumscripta, pathogenetic therapy, Inflammafertinum

Ющишин Никита Иванович – канд. мед. наук, доцент, частнопрактикующий врач.
Дюдюн Анатолий Дмитриевич – зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», д-р мед. наук, профессор.
Горбунцов Вячеслав Вячеславович – д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».
Тарнавская Наталья Николаевна – заведующая кожно-венерологическим отделением КЗ «Днепропетровский областной кожно-венерологический диспансер» Днепропетровского областного совета».
Черненко Сергей Викторович – врач-дерматовенеролог КЗ «Днепропетровский областной кожно-венерологический диспансер» Днепропетровского областного совета».
Левицкая Надежда Федоровна – врач-дерматовенеролог КЗ «Днепропетровский областной кожно-венерологический диспансер» Днепропетровского областного совета».
andd@ua.fm