

На правах рукопис

**РЕЗАЙКИНА СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА**

**Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии  
больных атопическим дерматитом на основе исследования  
опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов.**

14.00.11 - кожные и венерические болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва  
1999**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность проблемы.

Атопический дерматит является одним из частых заболеваний в дерматологической практике. Заболеваемость атопическим дерматитом достигает 15,0 и более на 1000 населения. Клинико- иммунологическими исследованиями доказана роль многих факторов в патогенезе этого заболевания, в частности, усиление функции Th<sub>2</sub> лимфоцитов на антигены окружающей среды, увеличение продукции интерлейкинов 4,5,10 и IgE, активация эозинофилов. Предполагают, что у больных атопическим дерматитом имеется дефект механизмов, ответственных за прерывание гипериммунного ответа, не исключается значение дефицита гамма-интерферона и снижение экспрессии DR - антигенов на лимфоцитах (Знаменская Л.Ф., 1994; Скрипкин Ю.К. и соавт., 1995; Суворова К.Н., и соавт.,1995; Giapiero Giolomoni, 1995, и др.).

Исследования последних лет обогатили понимание механизмов аллергии расширением перечня клеток, которые можно рассматривать как клетки-мишени аллергии, выполняющие эффекторную функцию и вовлекаемые в аллергический процесс в результате действия на них медиаторов тучных клеток и базофилов. К этим клеткам можно отнести нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты (Гущин И.С., 1994).

Известно, что полиморфнонуклеарные клетки, в основном представленные нейтрофилами, являются важным звеном иммунитета человека. Как показано в последние годы, активность нейтрофилов может изменяться под действием Т-лимфоцитов и выделяемых ими лимфокинов (Campbell P.A.,1990).

Существует гипотеза, согласно которой либерация гистамина при атопических заболеваниях может быть связана со свободными радикалами, которые образуются в ходе метаболической активации фагоцитов (Mannaloni P.,1988).

Активные формы кислорода, образующиеся в нейтрофилах под влиянием иммунных комплексов, могут изменять функциональную активность лимфоцитов (Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., 1988).

Исследованиями ученых выявлено увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных атопическим дерматитом с различными иммуноглобулинами в их составе (Грабовская О.В., 1996). Скорость элиминации ЦИК во многом зависит от функционального состояния гранулоцитов (Маянский А.Н и соавт., 1989).

Интерес к изучению метаболических процессов гранулоцитов связан еще и с тем, что нейтрофилы синтезируют простагландины группы Е (Громыхина Н.Ю., Козлов В.А., 1996), роль которых в патогенезе атопического дерматита является доказанным научным фактом (Менелау М.Х., 1989; Chan S.C.et al., 1993).

Кроме того, в 80 - ые годы нашего столетия исследователи доказали, что нейтрофилы на своей мембране несут Fc - рецепторы к иммуноглобулинам,

комплементу, маркеры к эритроцитам барана, подобные Т - лимфоцитам (Петрова И.В. 1982).

Вышеизложенные данные аргументируют целесообразность продолжения изучения метаболических аспектов нейтрофилов, взаимоотношения последних с Т - лимфоцитами и их субпопуляциями у больных атопическим дерматитом и необходимость разработки новых методов лечения с учетом выявленных изменений.

Появление нового синтетического иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида(ГМДП)-ликопида, способного воздействовать практически на все клетки иммунной системы (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 1995) , в том числе и на систему фагоцитоза, позволило нам осуществить исследование нового метода лечения больных атопическим дерматитом.

Липоид синтезирован в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова и имеет в своем составе N- ацетилглюкозамин, присоединенный к N - ацетилмурамовой кислоте и представляет собой общий повторяющийся фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Т. А. Андропова и В.Т. Иванов разработали оригинальную методику для получения гликопептида клеточной стенки бактерий ГМДП, которая включает конденсацию дипептида с дисахаридом, полученным из *M. lisodeikticus*. Стимулирующий эффект ГМДП распространяется на фагоцитоз и клеточный иммунитет.

**Цель исследования** - изучение роли нарушений кислородного метаболизма нейтрофилов и опсонических факторов сыворотки крови у больных атопическим дерматитом и разработка комплексного метода лечения с применением липоида.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить функциональное состояние нейтрофилов, опсонические факторы сыворотки крови у больных атопическим дерматитом и оценить полученные результаты в зависимости от клинических проявлений, характера течения болезни до и после комплексной терапии для выяснения роли выявленных нарушений в патогенезе этого заболевания и возможности использования их в оценке эффективности лечения.

2. Изучить у больных атопическим дерматитом взаимоотношения между различными показателями: метаболической активности нейтрофилов, опсонической активности сыворотки крови, количеством нейтрофилов, лимфоцитов и их субпопуляций в зависимости от клинических проявлений заболевания для обоснования включения липоида в комплексную терапию больных атопическим дерматитом.

3. Изучить эффективность липоида и разработать метод комплексного лечения больных атопическим дерматитом с использованием этого препарата.

#### **Научная новизна.**

Впервые у больных атопическим дерматитом с помощью хемилюминесцентного метода проведено изучение опсонической активности

сыворотки крови и функционального состояния нейтрофилов, являющиеся показателями гуморальных и клеточных факторов системы нейтрофильного фагоцитоза, и выявлено преимущественное снижение функциональной активности клеток. Установлены нарушения связей между фагоцитирующими и иммунокомпетентными клетками, показана роль выявленных изменений в патогенезе atopического дерматита.

В результате изучения хемиллюминесцентного эффекта, отражающего молекулярные механизмы реактивности фагоцитирующих клеток, установлено изменение интенсивности кислородного метаболизма нейтрофилов, находящихся у здоровых в физиологически инертном состоянии, что свидетельствует о повышенном содержании дестабилизирующих факторов в крови больных atopическим дерматитом.

Впервые в комплексной терапии больных atopическим дерматитом применен новый отечественный иммуностимулирующий препарат - ликопид и изучены его терапевтическая эффективность, влияние на различные показатели иммунитета.

Показано, что ликопид является эффективным иммуномодулирующим препаратом при лечении больных atopическим дерматитом, повышающим резервные возможности фагоцитирующих клеток периферической крови, уменьшающим содержание дестабилизирующих факторов, способствующим восстановлению опсонической кооперации, действующей в системе фагоцитарных реакций, снижающим исходно повышенное содержание В – лимфоцитов.

### **Практическая значимость.**

Установлено, что назначение ликопида в комплексной терапии больных atopическим дерматитом целесообразно, так как при этом происходит положительная динамика клинических проявлений, существенно снижается частота обострений, проявляется выраженная коррекция измененных лабораторных показателей.

Хемиллюминесцентный метод для определения спонтанной хемиллюминесценции нейтрофилов, опсонической активности сыворотки крови наряду с определением количества нейтрофилов, лимфоцитов и их субпопуляций является объективным тестом при оценке иммунокорригирующего эффекта ликопида.

#### Апробация работы.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

1. Научно-практическая конференция “Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи”, г. Москва 22-23 октября 1997 г.

2. Научно-практическая конференция, посвященная 50 – летию кожно-венерологического клинического диспансера № 10, г.Москва, 1997 г.

3. Научно-практическая конференция «Современные вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергических дерматозов», г.Москва, 1998.

4. Научно-практическая конференция ЦНИКВИ МЗ РФ, февраль 1999 г. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

#### Структура и объем работы.

Работа изложена на 103 стр. компьютерного текста, включает 20 таблиц и 14 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы и глав, содержащих изложение материалов и методов исследования, клиническую характеристику обследованных больных, результаты собственных исследований, заключения, выводов, указателя литературы (188 отечественных и 88 зарубежных источников) и приложения.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

#### Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находилось 72 больных атопическим дерматитом. Всем больным проводили клинические методы обследования, включающие осмотр, изучение анамнеза, клинико-лабораторное исследование общих анализов крови, мочи, биохимических анализов крови, по показаниям проводили консультации смежных специалистов.

Для оценки эффективности ликопида в комплексной терапии больных атопическим дерматитом исследовали опсонофагоцитарные реакции нейтрофилов, количество лимфоцитов и их субпопуляций.

В комплексной терапии 21 больного на фоне традиционного лечения использовали ликопид по 1 мг, 23 – по 10 мг и 28 человек получали только традиционное лечение, включающее десенсибилизирующие, антигистаминные, седативные, препараты для коррекции желудочно-кишечных нарушений, наружные средства.

Ликопид – отечественный иммуномодулятор, утвержден Фармакологическим государственным комитетом РФ 08 июня 1995 г. Регистрационный номер 95/211/1, 95/211/4, 95/211/7. Действующим началом ликопида является N – ацетилглюкозаминил –N – ацетилмурамил –L – аланил – D – изоглутамин. ГМДП - полусинтетический гликопептид, представляющий собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий. Производится в институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и выпускается в виде белых круглых таблеток без оболочки в дозе 1 мг и 10 мг Согласно инструкции по применению серьезных побочных эффектов при лечении ликопидом не отмечается. Возможно кратковременное повышение температуры тела до 38<sup>0</sup> С, которое не требует прерывания лечения. Препарат противопоказан во время беременности.

Препарат обладает иммуномодулирующими свойствами. В эксперименте доказано, что он увеличивает активность фагоцитов (макрофагов

и нейтрофилов), В – и Т – лимфоцитов. При этом возрастает микробоцидная активность фагоцитов, стимулируется биосинтез специфических антител и цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующего фактора и т.д.)

Основой нормализующего действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) при различных патологиях является его воздействие на неспецифическое звено иммунитета, в первую очередь на клетки миеломоноцитарного ряда. Влияние ГМДП на эти клетки приводит к их активации, в результате чего усиливается фагоцитоз патогенных микроорганизмов фагоцитирующими клетками и их уничтожение за счет внутриклеточной ферментативной деградации и окислительного метаболизма. Попутно происходит стимуляция секреторной активности макрофагов, приводящая к выделению в кровоток белковых медиаторов естественного иммунитета – цитокинов. Последние, воздействуя на широкий спектр клеточных мишеней, вызывают дальнейшее развитие защитной реакции.

Наряду с активацией неспецифической резистентности ГМДП влияет и на специфическую иммунную реакцию организма, направленную на удаление инфицирующего агента. Подобное действие обуславливается как секретцией уже упоминавшихся медиаторов иммунитета, участвующих и в специфической иммунной защите, так и изменением спектра поверхностных белков макрофагов, приводящим к усилению их кооперации с Т – лимфоцитами.

### **Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом.**

Под наблюдением находилось 72 больных атопическим дерматитом в возрасте от 17 до 60 лет; из них мужчин было 33 (45,8%), женщин – 39 (54,2%).

Среди больных преобладали лица в возрасте от 17 до 30 лет – 59 (81,9%), из них женщин 31 (43,1%), мужчин – 28 (38,8%).

Из наблюдаемых больных 62 пациента обследовались и проходили курс лечения в условиях стационара, 10 – поликлиники.

У большинства больных преобладало раннее начало заболевания.

60 больных (83,3%) атопическим дерматитом отмечали сезонные колебания в течении заболевания. Наиболее часто обострения заболевания наблюдались в холодное время года.

Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией у больных атопическим дерматитом были заболевания желудочно – кишечного тракта (31,9%) и заболевания, протекающие с аллергическим компонентом (37,5%). С учетом бронхиальной астмы эти больные составили 48,6% всех наблюдаемых больных.

Среди факторов, провоцирующих очередное обострение, больные отмечали нарушение диеты – 15 человек (20,8%), стрессовые ситуации – 28 (38,9%), контакт с аллергенами – 14 (19,4%), прием лекарств – 5(6,9%), менструация и роды – 3 (4,2%), инфекционные заболевания – 3(4,2%).

Всех больных беспокоил зуд различной степени интенсивности от незначительного до биопсирующего. 43 больных характеризовали зуд как умеренный, терпимый; 29 – как нетерпимый. Большинство больных жаловались на расстройство сна, раздражительность, повышенную утомляемость, плохое настроение.

Больные неоднократно получали лечение в условиях стационара и амбулаторно. Большинство больных в качестве лечения принимали различные антигистаминные, гипосенсибилизирующие средства, витамины, препараты для наружного применения: мази, пасты, аэрозоли, содержащие нафталан, деготь, глюкокортикоидные гормоны. У 32 (44,4%) наблюдаемых больных проводимая ранее терапия не давала должного эффекта. Наилучшие ближайшие результаты в лечении атопического дерматита были достигнуты при применении общей кортикостероидной терапии – 4 человека и фотохимиотерапии (ПУВА) – 2 человека. 6 больных получали иммуностропные препараты (тимоген, иммунофан, спленин, тактивин), отмечая при этом хороший эффект, но не продолжительный.

Относительно стабильное течение болезни отмечалось у 29 больных, прогрессирование кожного процесса было у 41, регрессирующее течение заболевания – у 2 человек.

Основной контингент составили больные с длительностью ремиссии в 6 – 8 месяцев – 32 человека и в пределах 1-3 месяцев – 29 человек. У 2 человек ремиссии были с продолжительностью 1-2 года. У 9 больных заболевание носило торпидный характер без полных клинических ремиссий, лишь с кратковременными периодами улучшения длительностью 1- 2 недели.

Кожные проявления заболевания соответствовали клинике атопического дерматита с типичной для данного дерматоза морфологией и локализацией высыпных элементов (лицо, шея, туловище, сгибательные поверхности конечностей). Клиническая картина характеризовалась чаще симметричной, склонной к группировке эритематозно - папулезной сыпью, очагами инфильтрации и лихенификации, точечными и линейными эскориациями, серозными и геморрагическими корочками, мелко- и среднеластинчатым шелушением.

Общий эксероз кожи отмечался у 32 (44,4%), явления эксудации – у 7 (9,7%) больных.

Белый стойкий дермографизм определялся у 57 (79,2%), красный – у 13 (18%), смешанный – у 2 (2,8%) обследованных больных. У 8 (11,1%) наблюдавшихся больных течение атопического дерматита было осложнено присоединением пиогенной инфекции.

У больных с ограниченным поражением кожный процесс локализовался, в основном, на лице, в локтевых, коленных или лучезапястных сгибах. У большинства больных (58 человек – 80,6%) процесс носил распространенный характер, где патологические очаги имели множественный характер и занимали большую часть лица, шеи, туловища и конечностей. При универсальном поражении процесс распространялся на весь кожный покров.

принималась во внимание. Субъективные симптомы (зуд, нарушение сна) оценивались в баллах от 0 до 10. Индекс SCORAD вычислялся по формуле:

$$A/5 + 7B/2 + C, \text{ где}$$

A – распространенность (площадь пораженной кожи в %);

B – общий балл интенсивности;

C- субъективные симптомы: зуд+потеря сна .

Вычисление индекса по формализованным признакам проводили с применением программ на компьютере.

### Лабораторные методы исследования

Для изучения опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов определяли опсоническую активность сыворотки крови и функциональное состояние нейтрофилов люминолзависимым хемилюминесцентным методом на хемилюминометре АО “Мир-Диалог” CL 3603 по разработанной ранее методике (Резайкина А.В. и соавт., 1995).

В качестве показателя функционального состояния нейтрофилов служил коэффициент стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов – отношение показателя интенсивности хемилюминесцентного эффекта стимулированных опсонизированным зимозаном клеток к показателю интенсивности спонтанного свечения, т.е. свечения нестимулированных клеток.

Показатель спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов выражали коэффициентом путем деления максимального показателя хемилюминесценции клеток без стимуляции на показатель фоновой реакции.

Результаты определения опсонической активности сыворотки крови больных атопическим дерматитом (ОАС) также выражали коэффициентом, представляющим собой частное от деления показателя максимального свечения пула нейтрофилов на показатель фоновой реакции.

Для изучения взаимоотношений между показателями метаболической активности нейтрофилов, опсонической активности сыворотки крови, а также для оценки эффективности терапии определяли количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов по общепринятой методике (Меньшиков В.В., 1987) и содержание популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов с использованием моноклональных антител ТОО“Сорбент” Института иммунологии МЗ РФ (Филатов А.С., 1997) методом лазерной проточной цитометрии - Ерис С (Франция). Вычисляли иммунорегуляторный индекс : CD4+/CD8+.

Результаты исследований обрабатывали с применением вариационной статистики и корреляционного анализа, оценивали с использованием критерия Стьюдента – Уэлча (t) для проверки гипотез относительно значимости различий средних показателей и критерия Пирсона  $-\chi^2$  (хи - квадрат). Для принятия гипотезы применялся уровень достоверности 95% ( $p=0,05$ ), с



использованием компьютера IBM PC PENTIUM -200 и пакета программ SPSS 8.0 для научных исследований.

Изучение степени тяжести клинических проявлений у больных атопическим дерматитом показало, что исходное значение индекса SCORAD в среднем по первой группе (21 человек) составило  $47,9 \pm 3,7$ ; по второй (23 человека) -  $58,0 \pm 3,96$ ; по третьей (28 человек) -  $55,4 \pm 3,9$ .

Результаты исследования функционального состояния нейтрофилов у больных атопическим дерматитом показали повышение спонтанной хемилюминесценции ( $1,2 \pm 0,09$  против  $1,0 \pm 0,02$  в контроле;  $p < 0,05$ ) и снижение стимулированной опсонизированным зимозаном хемилюминесценции ( $1,74 \pm 0,1$  против  $3,7 \pm 0,17$  в контроле;  $p < 0,05$ ). Эти результаты согласуются с исследованиями Казначеевой Л.Ф., Выловой Е.А., Шабалиной А.В., 1998; Выповой Е.А., Казначеева К.С., 1998, выполненными с помощью НСТ - теста.

Анализ характера кинетических кривых хемилюминесценции нейтрофилов показал изменение формы, времени наступления пика хемилюминесцентного эффекта. Кинетические кривые отражали гетерогенность нейтрофилов.

Необычный хемилюминесцентный эффект нестимулированных нейтрофилов можно, видимо, объяснить повышенным содержанием уровня циркулирующих иммунных комплексов (Грабовская О.В., 1996); фибронектина, IgG в сыворотке крови больных атопическим дерматитом (Иванова О.А., 1998).

Опсонические факторы (опсоническая активность сыворотки крови), которые относятся к гуморальным факторам системы фагоцитоза, у больных атопическим дерматитом были в пределах показателей контрольной группы ( $1,64 \pm 0,13$  против  $1,6 \pm 0,12$  в контроле;  $p > 0,05$ ).

Кинетические кривые хемилюминесценции нейтрофилов как при определении опсонической активности сыворотки крови, так и при исследовании функционального состояния нейтрофилов имели одинаковый механизм, зависящий от системы миелопероксидазы, т.е. отражали интенсивность кислородного метаболизма, опосредованного образованием окислителя ( $O_2^- \cdot H_2 O_2$ ) и дегрануляцией нейтрофилов (Aniansson H., Stendahl O., Dahlgren C., 1984; Edwards S.W., 1987). Отличались лишь ингредиенты, входящие в системы, изменяя тем самым смысловую нагрузку регистрируемых кинетических кривых.

Количество нейтрофилов в 1 мкл крови у больных было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой ( $3,8 \pm 0,26$  против  $2,8 \pm 0,19$  в контроле;  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил, что показатели стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов коррелировали с возрастом больных ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ) и длительностью заболевания ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ); опсонической активности сыворотки крови - с длительностью заболевания ( $r=0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

хемилюминесценции ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ); стимулированная хемилюминесценция была в прямой связи с показателем спонтанной хемилюминесценции ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ), количеством CD8+ - лимфоцитов ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ), В – лимфоцитов ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

Следовательно, у больных по мере нарастания тяжести клинических проявлений, о чем документирует индекс SCORAD, взаимоотношения между клетками иммунной системы нарушаются более отчетливо. Изменяется и кооперация в системе опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов.

Достаточно высокие индексы SCORAD, непродолжительные ремиссии, наличие сопутствующих заболеваний с иммунными расстройствами, выявленные нарушения в системе фагоцитирующих клеток и взаимоотношений последних с другими иммунокомпетентными клетками явились основанием для включения в комплексную терапию больных атопическим дерматитом отечественного иммуномодулятора ликопида (глюкозаминилмурамилдипептида).

Анализ ближайших результатов лечения показал, что у всех больных была положительная динамика клинических проявлений, но более существенная их динамика наблюдалась после комплексного лечения с применением ликопида. Так, после лечения с использованием ликопида по 10 мг индекс SCORAD снизился с  $58,0 \pm 3,96$  до  $17,2 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ); по 1 мг с  $47,9 \pm 3,7$  до  $10,5 \pm 1,4$  ( $p < 0,05$ ), в то время как после традиционной терапии индекс снизился лишь до  $25,1 \pm 2,5$  при исходном его значении  $55,4 \pm 3,9$  ( $p < 0,05$ ).

Более выраженная коррекция лабораторных показателей происходила только после комплексного лечения с ликопидом по 10 мг. У этой группы больных наблюдалось достоверное снижение спонтанной хемилюминесценции ( $1,23 \pm 0,04$  - до лечения,  $1,1 \pm 0,03$  – после лечения,  $p < 0,05$ ), повышение опсонической активности сыворотки крови ( $1,8 \pm 0,2$  - до лечения и  $2,73 \pm 0,14$  – после лечения;  $p < 0,05$ ) и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов ( $1,65 \pm 0,1$  – до лечения и  $3,0 \pm 0,5$  – после лечения;  $p < 0,05$ ). Происходило и снижение исходно повышенного количества нейтрофилов ( $4,0 \pm 0,24$  до и  $3,1 \pm 1,2$  после лечения;  $p < 0,05$ ) и лейкоцитов ( $7,4 \pm 0,5$  до и  $5,8 \pm 0,3$  после лечения;  $p < 0,05$ ) в 1 мкл крови.

Кроме того, после комплексного лечения с применением ликопида в дозе 10 мг отмечено достоверное снижение количества лимфоцитов ( $2,9 \pm 0,24$  до и  $2,2 \pm 0,15$  после лечения;  $p < 0,05$ ), CD8+ - лимфоцитов ( $0,9 \pm 0,12$  до и  $0,6 \pm 0,098$  после лечения;  $p < 0,05$ ) и В – лимфоцитов ( $0,8 \pm 0,09$  до и  $0,5 \pm 0,086$  после лечения;  $p < 0,05$ ).

После окончания лечения ликопидом 10 мг восстановилась связь между показателями стимулированной хемилюминесценции и ОАС ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что существенная положительная динамика опсонической активности сыворотки крови была и после проведенного комплексного лечения с использованием ликопида в дозе 1 мг ( $1,4 \pm 0,06$  до и

1,63±0,09 после лечения;  $p < 0,05$ ). Корреляционные связи после лечения ликопидом в дозе 1 мг не восстановились.

Традиционная терапия тоже оказывала влияние на динамику лабораторных показателей, но не столь существенно. После традиционной терапии восстановилась связь между стимулированной и спонтанной хемилюминесценцией нейтрофилов ( $r=0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

При изучении отдаленных результатов сроки наблюдения составили от 6 месяцев до 1,5 лет. Во внимание принимались анамнестические данные, включающие частоту, длительность обострений, выраженность клинической картины, интенсивность зуда, изменение характера течения сопутствующих заболеваний.

Отдаленные результаты были изучены у 60 больных атопическим дерматитом, из них у 19 – после комплексного лечения с применением ликопида в дозе 10 мг, у 18 – с использованием ликопида в дозе 1 мг, у 23 – получавших только традиционную терапию.

Уменьшение частоты обострения отметили 16 больных из 19 (84%) после комплексного лечения с использованием ликопида по 10 мг, 11 больных из 18 (61,1%) – с применением ликопида по 1 мг и 12 из 23 больных (52%), получавших только традиционную терапию. Статистическая оценка изменения частоты экзацербации заболевания свидетельствует о существенной положительной динамике у больных после комплексной терапии с включением ликопида по 10 мг по сравнению с группой сравнения ( $\chi^2=4,8$ ;  $p < 0,05$ ).

У больных после комплексного лечения с применением ликопида по 1 мг также наблюдалось уменьшение частоты обострений по сравнению с таковой группы сравнения, правда статистически не подтвержденное ( $\chi^2=0,2$ ;  $p > 0,05$ ).

3 из 19 больных, получавших комплексную терапию с включением ликопида по 10 мг не отметили уменьшение частоты обострения.

Более быстрое купирование очередного обострения с некоторым уменьшением интенсивности зуда наблюдалось у 11 из 19 больных (57,9%), получавших комплексную терапию с применением ликопида в дозе 10 мг; у 10 из 18 больных (55,5%), получавших ликопид в дозе 1 мг и у 11 из 23 больных (47,8%), получавших только традиционную терапию. Статистическая оценка с применением критерия Пирсона существенной разницы изучаемого признака у больных этих трех групп не выявила ( $\chi^2=0,42$   $p > 0,05$  для 10 мг ликопида и традиционной терапии). Вместе с тем следует отметить, что после комплексной терапии с применением ликопида, независимо от его дозы, изменение характера очередного обострения наблюдается у большего числа больных.

После проведенного лечения у всех больных изменился характер течения сопутствующих заболеваний. Уменьшение обострений сопутствующих заболеваний было у 14 из 19 больных (73,7%) после проведенного комплексного лечения с использованием ликопида по 10 мг; у 13 из 18 больных (72,2%) по 1 мг и у 14 из 23 больных (60,9%) после традиционного

лечения. Статистическая оценка не выявила существенных отличий полученных данных от проведенной терапии ( $\chi^2 = 0,5$ ;  $p > 0,05$  для 10 мг ликопида и традиционной терапии). Однако после проведенной комплексной терапии с включением ликопида, имеющаяся тенденция к улучшению течения сопутствующих заболеваний, проявляется более явственно.

Таким образом, использование ликопида в комплексной терапии больных атопическим дерматитом способствует уменьшению зуда, более быстрому регрессу кожных высыпаний, что выражается значительным снижением индекса SCORAD. Кроме того, после проведенного лечения с ликопидом в дозе 10 мг существенно уменьшается частота обострений. Ликопид в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней является эффективным иммуномодулирующим препаратом при лечении больных атопическим дерматитом, повышающим резервные возможности фагоцитирующих клеток периферической крови, способствующим восстановлению опсонической кооперации, действующей в системе фагоцитарных реакций и снижающим исходно повышенное содержание В – лимфоцитов.

Показатели хемилюминесцентного эффекта как при определении функционального состояния нейтрофилов, так и опсонической активности сыворотки крови наряду с клиническими данными, являются информативными при оценке эффективности проводимой терапии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных атопическим дерматитом установлено достоверное повышение уровня нейтрофилов, существенное нарушение их функционального состояния, характеризующееся повышением спонтанной и снижением стимулированной хемилюминесценции.

Наличие связей между количеством фагоцитирующих клеток, показателями функционального их состояния, опсонической активности сыворотки крови и характером течения заболевания, выраженным индексом SCORAD, а также длительностью заболевания свидетельствует о роли опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов в патогенезе атопического дерматита.

Существенная динамика показателей хемилюминесцентного эффекта нейтрофилов после комплексного лечения с применением ликопида позволяет рекомендовать их для оценки эффективности лечения.

2. Установлено, что у больных атопическим дерматитом по мере нарастания тяжести клинических проявлений нарушаются взаимоотношения между показателями состояния опсонофагоцитарной системы и уровня иммунокомпетентных клеток, что обосновывает включение ликопида в комплексную терапию больных.

3. Доказана эффективность ликопида в комплексной терапии больных атопическим дерматитом, характеризующаяся положительной динамикой клинических проявлений заболевания ( $p < 0,05$ ), существенным сокращением частоты обострений ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ) и коррекцией измененных

опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов, исходно повышенного уровня В – лимфоцитов ( $p < 0,05$ ).

Наиболее выраженное иммунокорректирующее действие проявляется после назначения ликопида в дозе 10 мг.

## Работы, опубликованные по теме диссертации.

1. Оценка параметров опсонофагоцитарных реакций у больных атопическим дератитом //Актуальные вопросы дерматовенерологии, Курск, 1997.- С.21 –23 (в соавт.).

2. Ликопид в комплексной терапии больных атопическим дерматитом (Клинико-иммунологические исследования) //Тез. научно-практич. конференции «Новое в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем и болезней кожи», Москва, 22-23 октября 1997. -С.34 – 35 (в соавт.).

3. Иммуностропные препараты в терапии больных атопическим дерматитом //Материалы Юбил. Конф, посв. 50 –летию кожно-вен.дисп. №10 «Актуальные вопросы дерматовенерологии», Москва,1997.-С.49 – 50.

4. Перспективы применения хемилюминесцентного анализа нейтрофилов в прогнозировании эффективности ликопида //Сб.тезисов научно-практич. конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии», Тюмень, 10-11 декабря 1997. -С.14.

5. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на показатели клинического статуса и системы фагоцитоза больных атопическим дерматитом //Тез. научно-практ.конф. «Современные вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергических дерматозов», Москва, 1998.-С.95 – 97(в соавт.).

6. Показатели опсонофагоцитарной системы у больных атопическим дерматитом и коррекция ликопидом выявленных нарушений //Вестник дерматологии и венерологии. -1999.- №4 (в соавт.).