

Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби

В. В. Бочарова

Одеський національний медичний університет

Резюме

Метою дослідження стало з'ясування ролі нейропептидів у механізмах розвитку клінічних проявів вугрової хвороби та розробка методу корекції встановлених порушень. Методи дослідження – загальноклінічні, імуноферментні, психологічні, статистичні. Виявлено підвищення рівня субстанції Р та зниження – лей-енкефаліну у крові хворих на вугрову хворобу. Призначення даларгіну достовірно більшою мірою відновлює зміни показників цих нейропептидів і забезпечує хороші клінічні результати лікування. Включення цього аналога лей-енкефаліну в систему комплексної терапії здійснює нейропептидомодулюючий вплив на функціональний стан нейропептидів протилежного спрямування, які слугують маркерами ноцицепції та антиноцицепції, агоністами запалення (субстанція Р) та антистресорними компенсаторними факторами (лей-енкефалін).

Ключові слова: вугрова хвороба, нейропептиди, даларгін.

Вступ

Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу вугрової хвороби (ВХ), багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо з'ясованими, що впливає на ефективність лікування хворих і сприяє зростанню захворюваності на цей дерматоз в усьому світі [2, 4–6]. В літературі недостатньо робіт стосовно значення нейропептидів у механізмах розвитку ВХ. Щодо можливостей використання аналогів нейропептидів для корекції виявлених змін цих сигнальних молекул при окремих хронічних дерматозах також є лише поодинокі публікації [1, 8, 10]. У цьому зв'язку, з урахуванням клінічних особливостей перебігу ВХ, актуальним завданням є з'ясування значення пептидних сигнальних молекул у патогенезі цього дерматозу та визначення місця нейропептидомодулюючої терапії в системі комплексного лікування хворих [7, 11, 12].

Робота виконана в межах комплексної НДР Одеського національного медичного університету «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом».

Мета дослідження – з'ясувати роль нейропептидів у механізмах розвитку дерматологічних проявів і психосоматичних розладів при ВХ і розробити метод корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 71 хворого на ВХ віком від 18 до 25 років, осіб чоловічої статі – 21 (29,6%), жіночої – 50 (70,4%). Оцінку тяжкості перебігу ВХ проводили згідно

з Наказом МОЗ України (№ 312 від 08.05.2009 р.) з наступною конвертацією в умовних балах (у.б.). Так, згідно з цим наказом, наявність легкої форми ВХ встановлювали, якщо в пацієнтів виявляли незапальні акне-елементи, поодинокі (до 5) папуло-пустули (1 у.б.); середній ступінь тяжкості – за наявності комедонів, численних папуло-пустульозних елементів, поодиноких (до 5) інфільтративних акне-елементів (2 у.б.); тяжкий ступінь – за наявності інфільтративних і кістозних акне-елементів, папуло-пустульозної форми акне зі схильністю до рубцеутворення (3 у.б.). Враховували також рекомендації інших авторів щодо значення для оцінки ступеня тяжкості ВХ анамнестичних даних, функціональних порушень з боку центральної нервової системи та ін. [6].

Ступінь проявів психосоматичних порушень визначали за допомогою адаптованого для дерматологічної практики анкетування для виявлення депресії [3]. Для коректного статистично достовірного порівняння клінічних даних щодо ступенів проявів ВХ на шкірі і виявлених функціональних змін з боку центральної нервової системи (депресії) їх після конвертації бальної системи оцінки згідно з даними опитувальника також оцінювали за 3-бальною системою: легкий ступінь змін – 1 у.б.; середній – 2 у.б.; тяжкий – 3 у.б.

У сироватці крові неопіодний нейропептид – субстанцію Р та опіодний – лей-енкефалін досліджували за допомогою імуноферментного методу з використанням відповідних наборів реактивів: Substance P та Leu-Enkephalin (LifeSpan BioSciences). До контрольної групи ввійшли 35 практично здорових

осіб, репрезентативних за віком і статтю. Результати дослідження опрацьовували за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми STATISTICA® версія 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) із застосуванням параметричного та непараметричного методів (U-критерій Манна – Уїтні, критерій Вілкоксона).

Результати та їх обговорення

Тривалість захворювання у 48 із 71 (67,6%) обстеженого хворого на ВХ становила більше 3 років; у 36 (50,7%) – відмічалися часті рецидиви (3–4 упродовж року); у 60 (84,5%) – загострення виникало в холодні пори року, у 11 (15,5%) – спостерігався позасезонний характер загострень. У 25 (35,2%) встановлена спадкова залежність захворювання, з них у 17 (23,9%) – на ВХ страждали в минулому одночасно мати й батько.

У 19 (26,8%) пацієнтів відмічався легкий ступінь клінічних проявів ВХ, при цьому в даній категорії хворих не було виявлено супутньої патології з боку органів шлунково-кишкового тракту; у 9 з них був легкий ступінь депресивних змін. У більшості пацієнтів (47–66,2%) відмічався середній ступінь проявів захворювання, у 5 (7,0%) – тяжкий ступінь з поширеним характером ураження і з локалізацією висипки на шкірі обличчя, тулуба, верхніх кінцівок; у цих пацієнтів діагностували також прояви синдрому подразненого кишечника. Цей діагноз встановлювався за консультацією гастроентеролога при виявленні у хворих симптомів, відомих як «римські критерії» (метеоризм, імперативні позиви на дефекацію або закрепи, ознаки функціональної диспепсії, помірні абдомінальні болі, частіше – вночі).

З урахуванням мети й завдання дослідження оцінювали і так звані негастроентерологічні симптоми синдрому подразненого кишечника, які переважно мали невротичний характер (мерзлякуватість рук, відчуття «комка» в горлі під час ковтання та ін.). За наявності одночасно висипки на шкірі, характерної для ВХ, і проявів синдрому подразненого кишечника відмічалась пряма кореляційна залежність між ступенем їх вираженості та ступенем проявів депресивних станів (які виявлялися у всіх цих пацієнтів) – тобто у більшості (47–66,2%) вони були середньотяжкого ступеня, у 5 (7,0%) – тяжкого (особи жіночої статі, в яких окрім вищезазначених змін відмічали одночасно й порушення менструального циклу). Тобто за наявності комплексу клінічних змін ступінь тяжкості проявів депресій є більш вираженим.

З урахуванням сучасних даних щодо значення нейропептидів у формуванні депресій та розвитку запалення в шкірі у хворих визначали рівні у сироватці крові субстанції Р та лей-енкефаліну: у середньому достовірно ($p < 0,05$) збільшувалися показники вмісту субстанції Р, а лей-енкефаліну – зменшувалися (у порівнянні з результатами обстеження контрольної групи; рис. 1).

Дані, наведені на рисунку 1, патогенетично обґрунтовують призначення лікування, яке б відновлювало знижені показники вмісту лей-енкефаліну у крові, що може дозволити компенсувати зміни, які відбуваються

в організмі за умови одночасного підвищення рівня субстанції Р. Важливим у цьому відношенні стосовно отриманих нами клінічних даних є також те, що лей-енкефалін виявлено не лише у важливих структурах центральної нервової системи, перш за все в тих, які відповідають за регуляцію емоцій – лімбічні утворення (у більшості хворих були прояви депресії), але й в кишечнику (у більшості обстежених діагностовано синдром подразненого кишечника).

З урахуванням механізмів дії досліджених пептидних сигнальних молекул слід звернути увагу на їх значення для патогенезу ВХ.

Субстанція Р (як і всі пептиди, що належать до групи тахікінінів) взаємодіє з рецепторами, які впливають через G-білки плазматичної мембрани клітини і активують фосфатидил-інозитальний цикл. Важливим є те, що вона виявлена в шкірі, а також зумовлює такі зміни в ендотелії кровоносних судин, які забезпечують вихід клітин імунної системи в тканини, і, таким чином, бере участь як у нейрогенному механізмі запалення, так і в ліквідації наслідків пошкодження тканин. Цю субстанцію розглядають і як «фізіологічний» транквілізатор (з урахуванням її седативної дії).

Може мати патогенетичне значення також те, що в більшості пацієнтів з ВХ виявляють різноманітні функціональні розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту, а найбільший вміст субстанції Р виявлено в товстому кишечнику, в тілах і дендритах Ауєрбахівського та Мейснерівського сплетень, у цитоплазмі ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, тобто цей нейропептид окрім ролі агоніста запалення може виконувати і трофогенну функцію.

Важливо відмітити, що в нормальній шкірі джерелами надходження субстанції Р є не лише привідні, а й відвідні нерви. Серед численних механізмів регуляції рівня цього нейропептиду в шкірі важливим є і часткове захоплення нервами шкіри субстанції Р після її інтерналізації рецепторами клітин-мішеней. Наявність у шкірі доволі великої концентрації субстанції Р може бути обумовлена тим, що шкіра серед численних її функцій



Рис. 1. Вміст у крові хворих на ВХ нейропептидів (у %) у порівнянні з даними групи контролю (100%); * $p < 0,05$ – різниця показників у порівнянні з контрольною групою достовірна

виконує і функцію компонента загальної системи виділення організму (і в інших органах цієї загальної системи міститься доволі велика кількість як субстанції Р, так і ендорфінів та енкефалінів, зокрема і в кишечнику).

Нейропептиди секретуються в шкірі кератиноцитами, клітинами Лангерганса та Меркеля. Тобто для дегрануляції мастоцитів не існує потреби у впливі на них антигенів, оскільки субстанція Р значно раніше виконає цю функцію. Субстанція Р, звільняючись із нервових волокон, гальмує функцію антигенпрезентації клітинами Лангерганса/макрофагами, чим можна пояснити клінічні прояви імуносупресії – у більшості випадків не розвивається надмірно виражена запальна реакція шкіри. В нейроендокринній регуляції шкіри беруть участь і її фібробласти, які також спроможні синтезувати нейропептиди, ідентичні до таких, які є в центральній нервовій системі.

Але в клітинних структурах органів шлунково-кишкового тракту (як і в клітинах шкіри та окремих імункомпетентних клітинах) виявляють і антагоністи неопіоїдних нейропептидів – ендогенні опіоїди (перш за все лей-енкефалін). Ці дані свідчать про те, що різновиди лімфоїдної тканини, які асоційовані зі шкірою та слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, тісно взаємодіють з нервовою системою, що зазвичай реалізується на вказаних клітинах через взаємодії типу «ліганд–рецептор», а інтенсивність цих процесів регулюється через нейромедіаторний і нейромодуляторний контроль [7].

Дані клінічного та лабораторного дослідження стали підґрунтям для вибору тактики лікування хворих з дотриманням принципів індивідуальної та диференційованої терапії, і за наявності комплексу чинників, які можуть впливати на формування депресій (косметичний дефект шкіри, виявлення синдрому подразненого кишечника та/або достовірних змін вмісту нейропептидів у крові), пацієнтам додатково до традиційної терапії призначався даларгін (синтетичний аналог ендогенного лей-енкефаліну: тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат), який, згідно з інструкцією фірми-виробника (АТ «ЛЕКХІМ–ХАРКІВ», Україна), вводили внутрішньом'язово по 1 мл 1 раз на добу.

У цьому зв'язку всі хворі розподілялися у дві групи в залежності від методу їх лікування (І група отримувала стандартну терапію, ІІ – на тлі стандартного традиційного лікування отримувала даларгін); розподіл хворих за статтю, віком, тривалістю та ступенем тяжкості захворювання був приблизно однаковим (репрезентативним) в обох групах. Вміст нейропептидів у сироватці крові хворих на ВХ після лікування різними методами наведено на рисунку 2.

Динаміка вмісту у крові субстанції Р та лей-енкефаліну у хворих на ВХ після лікування (див. рис. 2) свідчить про достовірно більшу ефективність комплексної терапії з використанням даларгіну: в цій групі відновлювалися практично до фізіологічних значень рівні субстанції Р та лей-енкефаліну ($p < 0,05$); такої достовірної різниці не спостерігалось у групі хворих, що отримували лише традиційну терапію ($p > 0,05$).

Співставлення динаміки вмісту у крові (до/після лікування) нейропептидів з результатами клінічних досліджень також свідчить про більшу ефективність запропонованого методу: середній ступінь клінічних проявів ВХ в групі хворих, що отримували традиційну терапію, до лікування становив $(1,70 \pm 0,47)$ у.б., після – $(1,64 \pm 0,60)$ у.б.; відповідно, тяжкість депресій у них – $(1,39 \pm 0,93)$ та $(1,21 \pm 0,89)$ у.б., тобто різниця була недостовірною ($p > 0,05$); у групі хворих, що отримували комплексне лікування з призначенням даларгіну, кількісні значення цих показників відрізнялися достовірно ($p < 0,01$) і були, відповідно, $(1,84 \pm 0,55)$ та $(0,89 \pm 0,61)$ у.б. і $(1,92 \pm 0,63)$ та $(0,84 \pm 0,55)$ у.б.

Таким чином, використання аналога лей-енкефаліну (даларгіну) дає змогу відновлювати до фізіологічних значень не лише власне рівень цього нейропептиду, але й субстанції Р, тобто такий ефект можна розглядати як нейропептидомодулюючий, оскільки субстанція Р є як маркером порушень процесів ноцицепції (у тому числі з проявами емоційних розладів), так і агоністом запалення (у тому числі в шкірі), а лей-енкефалін – протилежно спрямованих процесів.

Висновки

Нейропептиди неопіоїдної та опіоїдної природи мають патогенетичне значення в розвитку клінічних проявів ВХ: підвищення вмісту у крові субстанції Р сприяє розвитку запалення в шкірі (роль

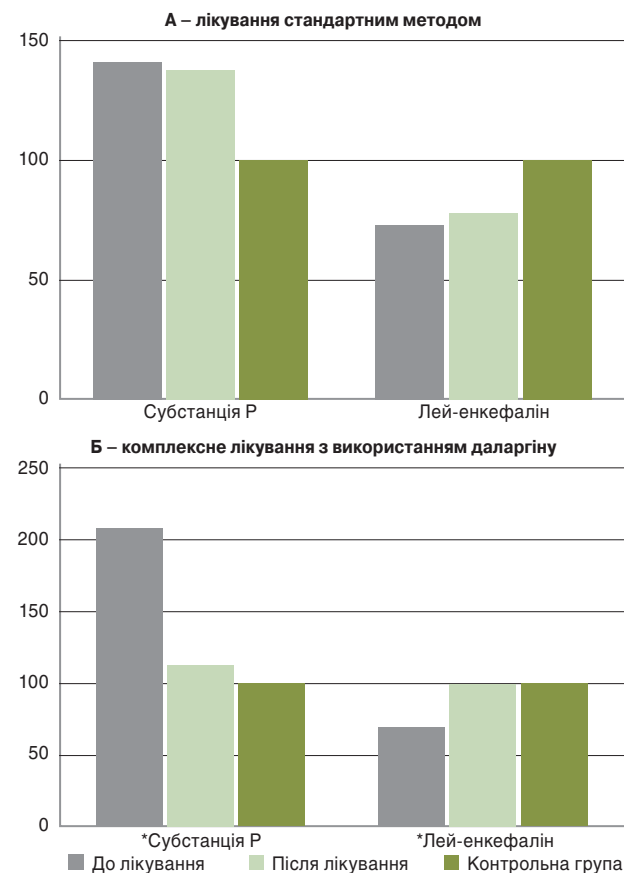


Рис. 2. Динаміка вмісту (в %) у крові хворих на ВХ нейропептидів після проведеного лікування різними методами у порівнянні з контрольною групою (100%); * $p < 0,05$ – достовірність різниці показників до та після лікування

агоніста) та функціональних змін з боку нервової системи (роль маркера ноцицепції); зниження вмісту у крові лей-енкефаліну свідчить про неповноцінність компенсаторних механізмів за умов стресової напруги (розвиток депресій), що спричиняється не лише наявністю висипки на шкірі (косметологічний дефект), а й розвитком змін з боку шлунково-кишкового тракту (синдром подразненого кишечника).

Призначення аналога лей-енкефаліну (даларгін) здійснює нейропептидомодулюючий вплив (відновлює до фізіологічних значень показники

нейропептидів різного функціонального призначення). Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу нейропептидомодулюючої терапії на функціональний стан інших регуляторних молекулярних сполук доїмунного і власне імунного захисту організму (дефензини, цитокіни та ін.), а також на показники неімунних механізмів реактивності (толерантності) з метою диференційованого підходу до призначення комплексної терапії ВХ з урахуванням індивідуальних особливостей порушень функціональних молекулярних систем організму.

Список літератури

1. Глазунова И.Б. Влияние даларгина на эффективность терапии atopического дерматита [Текст] / И.Б. Глазунова, Л.В. Силина, И.И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 3. – С. 22–26.
2. Калужна Л.Д. Тяжкі форми акне: можливості лікування [Текст] / Л.Д. Калужна, А.В. Петренко // Український медичний часопис. – 2014. – № 6. – С. 67–69.
3. Коваленко І.В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування [Текст] / І.В. Коваленко. – Вінниця: Консоль, 2005. – 32 с.
4. Кутасевич Я.Ф. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне [Текст] / Я.Ф. Кутасевич, И.М. Бронова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 2 (57). – С. 74–79.
5. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов [Текст] / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
6. Огурцова Г.М. Комплексное лікування хворих на вулгару хворобу з урахуванням гормонального фону та мікробіоценозу шкіри: автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.01.20 [Текст] / Огурцова Ганна Миколаївна; Інститут дерматології та венерології АМН України. – Харків, 2005. – 22 с.
7. Основы клинической иммунологии [Текст] / Э.Чепель, М.Хейни, С.Мисбах, Н.Сновден; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
8. Сариян Е. Хронодетерминированные подходы к терапии больных хроническими дерматозами [Текст] / Е.И. Сариян // Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Четвертая Российская научно-практическая конференция с международным участием, 21–22 октября, 2010 г., Санкт-Петербург. – С-Пб., 2010. – С. 95–107.
9. Удосконалення сучасних методів лікування вулгарної хвороби [Текст] / В.І. Степаненко, С.В. Іванов, Л.О. Наумова [та ін.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2015. – № 1 (56). – С. 40–49.
10. Чердаков В.Ю. Фармакологічні ефекти регуляторних пептидів при травмах шкіри та кісток: дис. ... канд мед. наук: 14.03.06 [Текст] / Чердаков В.Ю.; ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет». – Курск, 2014. – 147 с.
11. Georgia F., Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach // Dermatologic Therapy. – 2016. – Vol. 29, N. 5. – P. 377–384.
12. Zeichner J.A. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options / J.A. Zeichner // J. Drugs Dermatology. – 2016. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. s11-s16.

References

1. Glazunova IB, Silina LV, Bobynceva II. Vliyaniye dalargin na effektivnost' terapii atopicheskogo dermatita (Effect of dalargin on the efficacy of therapy of atopical dermatitis). Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye». 2008;3:22–26.
2. Kaluzhna LD, Petrenko AV. Tjazhki formy akne: mozhlivosti likuvannya (Heavy acne forms: treatment options). Ukrai'ns'kyj medychnyj chasopys. 2014;6:67–69.
3. Kovalenko IV. Psyhosomatychni rozlady: diagnostyka ta likuvannya (Psychosomatic disorders: diagnosis and treatment). Vinnitsa: Konsol', 2005. 32 p.
4. Kutasevich YaF, Bronova IM. Bazovaya i ad'yuvantnaya terapiya pri tyazhelykh formakh akne (Basic and adjuvant therapy in severe forms of acne). Ukrai'ns'kyj zhurnal dermatologii', venerologii', kosmetologii'. 2015;2(57):74–79.
5. Mavrov II, Bolotnaya LA, Serbina IM. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii: rukovodstvo dlya vrachej, internov, studentov (Basics of diagnosis and treatment in dermatology and venereology: a guide for doctors, interns, students). Kharkiv: Fakt, 2007. 792 p.
6. Ogurcova GM. Kompleksne likuvannya hvorykh na vulguru hvorobu z urahuvannjam hormonal'nogo fonu ta mikrobiocenuzu shkiry (Complex treatment of acne patients with hormonal background and microbiocenosis of the skin). PhD dissertation author's abstract (Medical Sciences). Institute of Dermatology and Venereology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2005.
7. Chepel' Eh, Hejni M, Misbah S, Snovden N. Osnovy klinicheskoy immunologii (Fundamentals of Clinical Immunology). Moscow: GEHOTAR-Media, 2008. 416 p.
8. Sarian E. Hronodeterminirovannye podhody k terapii bol'nykh hronicheskimi dermatozami (Chrono-deterministic approaches to therapy of patients with chronic dermatoses). Sankt-Peterburgskie dermatologicheskie chteniya: Chetvertaya Rossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym. St. Petersburg, 2010. P. 95–107.
9. Stepanenko VI, Ivanov SV, Naumova LO. Udokonalenniya suchasnykh metodov likuvannya vulgurov' hvoroby (Improvement of modern methods of acne treatment). Ukrai'ns'kyj zhurnal dermatologii', venerologii', kosmetologii'. 2015;1(56):40–49.
10. Cherdakov VYu. Farmakologicheskie ehffekty regulatorynykh peptidov pri travmah kozhni i kostej (Pharmacological effects of regulatory peptides in skin and bone injuries). PhD dissertation (Medical Sciences). Kursk State Medical University, Kursk, 2014.
11. Georgia F, Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatologic Therapy. 2016;29(5):377–384.
12. Zeichner JA. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. J. Drugs Dermatology. 2016;15(1):11–16.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

V. V. Bocharova

Одесский национальный медицинский университет

Резюме

Целью исследования стало выяснение роли нейропептидов в механизмах развития клинических проявлений угревой болезни и разработка метода коррекции выявленных нарушений. Методы исследования – общеклинические, иммуноферментные, психологические, статистические. Выявлено повышение уровня субстанции P и снижение – лей-энкефалина в крови больных угревой болезнью. Назначение даларгина достоверно в большей мере восстанавливает изменения показателей этих нейропептидов и обеспечивает хорошие клинические результаты лечения. Включение данного аналога лей-энкефалина в систему комплексной терапии обеспечивает нейропептидомодулирующее влияние на функциональное состояние нейропептидов противоположной направленности, которые служат маркерами ноцицепции и антиноцицепции, агонистами воспаления (субстанция P) и антистрессорными компенсаторными факторами (лей-энкефалин).

Ключевые слова: угревая болезнь, нейропептиды, даларгин.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF NEUROPEPTIDOMODELLING THERAPY OF ACNE

V. V. Bocharova

Odessa National Medical University

Abstract

The objective of the study was to elucidate the role of neuropeptides in the mechanisms of development of clinical manifestations of acne and the development of a method for correcting established disorders. The methods of investigation are general clinical, immuno-enzymatic, psychological, and statistical. An increase in the level of substance P and a decrease in leu-enkephalin in the blood of patients with acne have been revealed. The purpose of Dalargin significantly restores the changes in the indices of these neuropeptides and provides good clinical results of treatment. The inclusion of this analogue of leu-enkephalin produces in the system complex treatment a neuropeptidomodeling effect on the functional state of neuropeptides of the opposite orientation, which serve as markers of nociception and antinociception, inflammatory agonists (substance P), and anti-stressor compensatory factors (leu-enkephalin).

Key words: acne, neuropeptides, Dalargin.

Відомості про автора:

Бочарова Вероніка Володимирівна – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету; e-mail: veronika.bocharova.80@gmail.com