

УДК 616.5-001/002-056.3-08:576.8.097.3:616.4:616.8

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕЛЬТАРАНА И НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ИММУННЫХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

© *Донцова Е.В., Силина Л.В.*

Кафедра дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, Курск;
кафедра дерматовенерологии с дерматовенерологией и косметологией ИПМО
Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж
E-mail: ledn89@mail.ru

Обследовано 123 больных atopическим дерматитом (АД) в возрасте 18-40 лет (60 мужчин и 63 женщины). В период обострения у больных установлено уменьшение уровня β -эндорфина, повышение АКТГ и IgE в сыворотке крови, сопровождающиеся снижением качества жизни пациентов. Стандартная терапия больных АД не корректирует уровень β -эндорфина, АКТГ, IgE в сыворотке крови больных и не улучшает качество жизни. Комплексное применение традиционной терапии, дельтарана и НИЛИ приводит к нормализации уровня β -эндорфина и АКТГ, снижению IgE в сыворотке крови у больных АД с одновременным уменьшением индекса SCORAD и ДИКЖ.

Ключевые слова: лечение atopического дерматита, дельтаран, низкоинтенсивное лазерное излучение.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIONS WITH ATOPIC DERMATITIS USE DELTARAN AND LOW-INTENSITY LASER THERAPY TAKING INTO ACCOUNT IMMUNE AND NEUROENDOCRINAL INFRINGEMENTS

Dontsova E.V., Silina L.V.

**Dermatovenerology Department of the Kursk State Medical University, Kursk;
Department of Dermatovenerology & Cosmetology IPME
of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh**

It is surveyed 123 sick of an atopic dermatitis at the age of 18-40 years (60 men and 63 women). In an aggravation level reduction β -endorfina, increase ACTH and IgE in serum the blood accompanied by decrease of quality of life of patients is established. Standard therapy of patients not resolve level β -endorfina, АСНТ, IgE in serum of blood also doesn't improve quality of life. Complex application of traditional therapy, deltaran and low-intensity laser irradiation leads to level normalization β -endorfina and ACTH, to decrease IgE in serum of blood with simultaneous reduction of index Scoring of atopic dermatitis and dermatological index of quality of life.

Keywords: atopic dermatitis treatment, Deltaran, low-intensity laser radiation.

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний кожи, значимость которого определяется неуклонным ростом заболеваемости, хроническим рецидивирующим течением и сложностью терапии [5]. В настоящее время важная роль в патогенезе заболевания отводится наследственной предрасположенности, реализующейся дисфункцией иммунной системы [5, 13], а также психонейрогенными и эндокринными нарушениями [9]. Среди нейроэндокринных факторов существенное значение имеют изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, посредством которых реализуются реакции организма на стрессорные ситуации, осуществляется ликвидация воспаления в пораженных тканях и многие другие функции. Однако характер гормонального ответа у больных АД изучен недостаточно, а сведения об особенностях нейроэндокринных нарушений при данной патологии противоречивы. Традиционные методы лечения atopического дерматита в настоящее время недоста-

точно эффективны и часто сопровождаются нежелательными побочными явлениями. Данное обстоятельство обуславливает необходимость поиска новых патогенетически обоснованных путей лечения дерматоза. Достаточно перспективным представляется использование в терапии АД фармакологических препаратов, созданных на основе регуляторных пептидов, обладающих широким спектром функциональной активности. К числу таких препаратов относится дельтаран – нейропептид, структурно соответствующий своему эндогенному аналогу [4]. Другим направлением в современной дерматологии является использование немедикаментозных видов терапии, в частности, низкоинтенсивного лазерного облучения крови (НИЛИ). Данный вид терапии широко используется при лечении больных АД [5].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности комплексного лечения больных АД с использованием дельтарана и низкоинтенсивного лазерного излучения и влияния тера-

пии на иммунные и нейроэндокринные показатели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 123 больных атопическим дерматитом, средний возраст которых составлял $24,1 \pm 0,54$ года. Определение тяжести кожных проявлений заболевания на момент обследования проводили с использованием международной шкалы симптомов SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis). В программу исследования была включена современная балльная оценка, что позволило достичь согласованности в оценке тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии. Для определения нормальных значений исследуемых показателей была сформирована группа из 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Методом рандомизации все больные были разделены на 4 группы. Первую группу составил 31 больной, которым осуществлялось эндоназальное введение дельтарана на фоне стандартного лечения. Дельтаран (ООО «Комкон», Санкт-Петербург) представляет собой композицию 10 весовых частей синтетического нонацептида аналога дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аминокислоты глицин (91 весовая часть). В работе использованы дозы препарата, рекомендованные производителем для достижения его стресс-лимитирующего и адаптогенного эффектов. Перед применением 0,3 мг препарата растворяли в 0,5 мл физиологического раствора и в дальнейшем вводили эндоназально в каждый носовой ход по 2 капли с интервалом в одну минуту в течение 5 минут 2 раза в день – утром и вечером. Курсовая доза, применяемая в стадии обострения, составляла 6 мг за 10-дневный период. Второй группе пациентов, состоящей из 32 человек, стандартную терапию дополнили курсом низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Использовали лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат «Матрикс-ВЛОК» производства Научно-исследовательского центра «Матрикс» (Россия). Применяли модифицированную методику «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009) с надвенным облучением локтевых сосудов. Была использована излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 мкм. Курс терапии предусматривал 10 процедур, по 30 мин ежедневно. В третью группу вошли 30 пациентов, получавших дельтаран, НИЛИ и стандартное лечение. Четвёртую группу составили 30 пациентов, которым назначали только стандартную лекарственную терапию (антигистаминные

препараты I-II поколений, неспецифические гипосенсибилизирующие и детоксицирующие средства, седативные препараты, энтеросорбенты, средства для наружного применения: топические глюкокортикоидные, комбинированные и увлажняющие средства).

Уровни β -эндорфина и АКТГ в сыворотке крови определяли с помощью иммуоферментных наборов (Peninsula Laboratories, США) с использованием планшеточного ридера Униплан (Пикон, Россия), концентрацию сывороточного иммуноглобулина IgE - методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite 2000.

Для субъективной оценки показателя качества жизни пациентов использовали дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ, Dermatology Life Quality Index - Finlay, 1994), русифицированный Н.Г. Кочергиным и соавторами (2006). ДИКЖ позволяет оценить физическое, психоэмоциональное состояние пациентов, а также комфортность проводимого лечения.

Все изучаемые показатели регистрировались до начала лечения и после лечения (на 12-14 сутки).

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ возрастной характеристики наблюдаемых пациентов показал преобладание больных в возрасте 18-30 лет – 107 человек (87,0%). По половому признаку больные были распределены равномерно: 63 женщины (51,2%) со средним возрастом $24,4 \pm 0,64$ года и 60 мужчин (48,8%), средний возраст которых равнялся $23,8 \pm 0,92$ года. У большинства из них (56 человек, 45,5%) заболевание впервые зарегистрировано в грудном возрасте, у 48 (39,0%) – в дошкольном возрасте. Длительность заболевания у пациентов варьировала в широких пределах – от 5 до 36 лет, составляя в среднем $19,9 \pm 2,5$ года, причем у 69,9% больных стаж заболевания превышал 15 лет. В процессе изучения семейного анамнеза у 71 больного (57,7%) установлена наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Среди факторов, наиболее часто провоцирующих обострение атопического дерматита, отмечены нарушения в психоэмоциональной сфере (стрессы, нервное перенапряжение) – у 89 больных (72,3%). Сопутствующая соматическая патология была выявлена у 97 пациентов (78,9%). Наиболее частыми из сопутствующих заболеваний являлись поражения желудочно-кишечного тракта – 37

больных (38,1%), а также хронические заболевания органов дыхания – 31 больной (32,0%) и ЛОР-органов – 15 больных (15,5%).

Клиническое обследование пациентов включало в себя изучение их общего и специального (дерматологического) статусов. Все больные жаловались на зуд различной степени интенсивности от незначительного до биопсирующего, на расстройство сна (непродолжительный и поверхностный сон, бессонница), раздражительность, повышенную утомляемость, угнетенное настроение. Патологический процесс на коже у большинства пациентов носил распространенный характер и был представлен эритематозно-папулезными элементами, очагами лихенизации, эксфолиациями, корками, чешуйками с преимущественной локализацией на лице, шее, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, на тыле кистей, груди, спины, других участках кожи. Кожа в очагах поражения и вне их нередко была неравномерно пигментирована, отмечалась повышенная сухость кожи, положительной симптом Денье-Моргана. Стойкий белый дермографизм наблюдался у 79 больных (64,2%), розовый – у 44 (35,8%).

Обобщающая оценка состояния кожного процесса по индексу SCORAD составила в среднем $50,57 \pm 1,28$ балла, что соответствует среднетяжелой форме заболевания.

Как видно из табл. 1, длительно существующее заболевание у больных сопровождается снижением концентрации β -эндорфина в сыворотке крови ($2,24 \pm 0,12$ - $2,28 \pm 0,12$ мкг/мл) по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$), что подтверждает участие опиоидергических систем в патогенезе АД. Полученные данные совпадают с

результатами других исследований, в которых так же отмечено снижение β -эндорфина у больных АД [7]. Снижение концентрации β -эндорфина свидетельствует об угнетении опиоидергической стресс-лимитирующей системы на стресс реакцию. Опиоидный пептид β -эндорфин принадлежит к гипофизарным гормонам группы пропiomеланокортина [6] и обладает широким спектром биологических свойств, в том числе выполняет защитную роль при стрессе, являясь важным условием регуляции механизмов антистрессорных систем организма, оказывает седативное, антистрессорное, анальгетическое действие. Помимо эффектов, которые он оказывает в ЦНС (регуляция боли и психоэмоциональных состояний), β -эндорфин обладает иммуномодулирующей активностью, что также определяет его участие в механизмах развития АД [2]. Однако до сих пор в литературе существуют противоречивые мнения о характере секреции β -эндорфина при АД [13]. При этом считается, что β -эндорфин и IgE могут служить биологическими маркерами интенсивности заболевания [11, 12]. Низкие значения β -эндорфина в сыворотке крови, установленные нами в процессе обследования больных, отражают, вероятно, истощение функционирования опиоидергической системы с последующей недостаточной выработкой β -эндорфина в организме под влиянием постоянного хронического воспаления.

Синтез β -эндорфина тесно связан с синтезом АКТГ, основного гормона стресс-реализующей системы, одна из важнейших ролей которого в организме - участие в развитии общего адаптационного синдрома в ответ на стрессовые воздействия [10]. В имеющихся литературных данных

Таблица 1

Уровень β -эндорфина, АКТГ и IgE у больных атопическим дерматитом до лечения и при различных видах терапии

Показатель	Состояние	Группы пациентов				Здоровые лица n=30
		Группа 1 n=31	Группа 2 n=32	Группа 3 n=30	Группа 4 n=30	
Эндорфин (мкг/мл)	До лечения	$2,25 \pm 0,12^*$	$2,28 \pm 0,11^*$	$2,24 \pm 0,12^*$	$2,28 \pm 0,12^*$	$5,19 \pm 0,14$
	После лечения	$4,17 \pm 0,12^{* \#}$	$3,28 \pm 0,11^{* \#}$	$5,2 \pm 0,12^{\#}$	$2,46 \pm 0,12^*$	
АКТГ (пг/мл)	До лечения	$29,57 \pm 0,59^*$	$29,38 \pm 0,78^*$	$30,7 \pm 0,65^*$	$30,2 \pm 0,82^*$	$21,91 \pm 0,56$
	После лечения	$24,65 \pm 0,49^{* \#}$	$26,36 \pm 0,70^{* \#}$	$22,34 \pm 0,5^{\#}$	$28,38 \pm 0,58^*$	
Иммуноглобулин E (МЕ/мл)	До лечения	$88,12 \pm 2,29^*$	$86,96 \pm 2,22^*$	$88,58 \pm 2,5^*$	$89,96 \pm 1,76^*$	$28,5 \pm 0,66$
	После лечения	$60,12 \pm 2,08^{* \#}$	$53,08 \pm 1,94^{* \#}$	$41,85 \pm 1,27^{* \#}$	$84,32 \pm 1,86^*$	

Примечание: * - $p < 0,001$ - достоверность отличий от здоровых лиц;
- $p < 0,05$ - достоверность отличий относительно состояния до лечения.

Таблица 2

Индекс SCORAD и ДИКЖ у больных атопическим дерматитом до лечения и при различных видах терапии

Показатель	Состояние	Группы пациентов			
		Группа 1 n=31	Группа 2 n=32	Группа 3 n=30	Группа 4 n=30
Индекс SCORAD (баллы)	До лечения	50,19±1,17	49,58±1,34	48,64±1,32	49,88±1,31
	После лечения	29,03±0,63*	35,36±0,99*	21,62±0,72*	41,68±1,11*
ДИКЖ (баллы)	До лечения	21,42±0,34	21,81±0,35	21,67±0,32	21,13±0,32
	После лечения	13,16±0,2*	16,19±0,2*	9,77±0,31*	18,87±0,27

Примечание: * - $p < 0,001$ – достоверность отличий относительно состояния до лечения.

отмечается участие АКТГ в механизмах развития атопического дерматита [9]. Как показывают проведенные нами исследования, в период обострения заболевания у больных достоверно повышается концентрация АКТГ в сыворотке крови относительно здоровых лиц, что демонстрирует высокую активность основной стресс-реализующей системы организма.

Из вышеизложенного следует, что у больных со среднетяжелой формой АД с длительным камнезом заболевания в период обострения имеет место повышение активности стрессреализующей и существенное снижение активности стресслимитирующей систем организма, что подтверждает факт дезорганизации функционирования нейроэндокринной системы и подтверждено результатами других исследований [7].

В комплексе патогенетических факторов развития АД важное место отводится нарушениям иммунного звена, о чем свидетельствует регистрируемое высокое содержание IgE в сыворотке крови обследованных больных по сравнению с здоровыми лицами, т.е. нейроэндокринный дисбаланс дополняется выраженным иммунным напряжением. Участие в патогенезе заболевания нарушений со стороны иммунной, нервной и эндокринной систем позволяет рассматривать атопический дерматит как дизрегуляторную патологию [5, 9].

Как видно из табл. 2, у больных со среднетяжелой формой АД дерматологический индекс качества жизни в стадии обострения был высоким, что указывает на значительное отрицательное воздействие заболевания на качество жизни больных. Данные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных АД среднетяжелой формы при обострении имеют место глубокие нарушения в функционировании нейроиммунноэндокринной системы, оказывающие негативное влияние на качество жизни пациентов, что требует поиска новых патогенетически обоснованных методов терапии этой категории больных.

Больным первой группы помимо стандартного лечения было назначено эндоназальное введение дельтарана, основным механизмом действия которого является возмещение возникающего при психоэмоциональном стрессе дефицита ДСИП, который защищает нейроны от разрушения. При стрессовых ситуациях фармакологический эффект дельтарана связывают также с активацией синтеза серотонина, обеспечивающего адаптивное поведение [4]. Антистрессорные эффекты дельтарана реализуются через адренергическую систему путем влияния на чувствительность α - и β -адренергических рецепторов в гипофизе. По мнению большинства исследователей, действие ДСИП связывают со стимуляцией или ингибированием образования, высвобождения и утилизации биологически активных пептидов или пептидных веществ путем модуляции рецепторных и нерепепторных механизмов [8]. Механизм фармакологической реализации дельтарана подтверждается стимуляцией выработки β -эндорфина при введении ДСИП стрессированным животным [1]. У больных данной группы установлено повышение уровня β -эндорфина на 85,3% ($p < 0,001$), снижение содержания АКТГ на 16,6% ($p < 0,05$) и уменьшение концентрации IgE в сыворотке крови на 31,8% ($p < 0,001$) относительно состояния до лечения. На фоне коррекции нейроэндокринных и иммунных нарушений в организме был получен положительный клинический эффект, заключающийся в снижении величины индекса SCORAD на 42,2% ($p < 0,001$) по сравнению с состоянием до лечения. Это означает выраженный регресс кожной симптоматики, уменьшение субъективных ощущений и соответствует легкой степени тяжести заболевания. При этом улучшается качество жизни пациентов, отразившееся в снижении ДИКЖ на 38,6% ($p < 0,001$).

Больным второй группы в дополнение к стандартной терапии проводили курс НИЛИ, среди многочисленных лечебных эффектов которого имеются иммунокорректирующее, противовоспалительное действие и нормализующее влияние на

психоэмоциональное состояние пациентов [3]. Исследования показали, что в данной группе больных наблюдалась аналогичная динамика исследуемых показателей по сравнению с их состоянием до лечения: увеличение уровня β -эндорфина на 43,9% ($p < 0,001$), снижение содержания АКТГ на 10,3% ($p < 0,001$), уменьшение концентрации IgE в сыворотке крови на 39,0% ($p < 0,001$). Лазеротерапия способствовала снижению индекса SCORAD на 28,7% ($p < 0,001$) и ДИКЖ - на 25,8% ($p < 0,001$).

Наиболее выраженные позитивные изменения показателей нейроэндокринного, иммунного, а также специального (дерматологического) статусов и качества жизни пациентов зафиксированы при сочетании традиционной терапии, дельтарана и лазерного лечения (пациенты третьей группы). Так, уровень β -эндорфина увеличился на 132,1% по сравнению с состоянием до лечения ($p < 0,001$), достигнув нормальных значений. Подобная динамика отмечена и для АКТГ, содержание которого в сыворотке крови уменьшилось на 27,2% относительно состояния до лечения ($p < 0,001$) и не отличалось от уровня гормона у здоровых лиц. Со стороны гуморального иммунитета отмечено снижение концентрации IgE в сыворотке крови на 52,8% ($p < 0,001$) по сравнению с состоянием до лечения. Существенное снижение индекса SCORAD – на 55,6% ($p < 0,001$) свидетельствует о положительной динамике кожного процесса у больных данной группы. Результатом позитивных изменений в организме больных и положительной кожной симптоматики явилось уменьшение ДИКЖ на 54,9% ($p < 0,001$), указывающего на улучшение качества жизни.

В процессе только стандартного лечения (четвертая группа больных) подобных статистически значимых изменений не наблюдалось: уровень β -эндорфина увеличился лишь на 7,9% ($p > 0,05$), АКТГ понизился на 6,0% ($p > 0,05$) и IgE – на 6,3% ($p > 0,05$). Индексы SCORAD и ДИКЖ к концу курса стандартной терапии у больных также достоверно не изменялись.

На основании полученных результатов можно заключить, что введение в стандартную терапию больных атопическим дерматитом дельтарана и НИЛИ формирует новый подход к лечению АД, направленный на купирование сформированных звеньев его патогенеза: нейрогормональных, иммунных, коррекция которых дает выраженный клинический эффект и оказывает оптимизирующее влияние на качество жизни пациентов. Максимальная терапевтическая эффективность, выражающаяся в восстановлении функционирования стресс-лимитирующей и стресс-реализующей систем организма, снятии напряженности иммунного звена, регрессе кожной симптоматики и зна-

чимом уменьшении негативного влияния болезни на качество жизни пациентов, имеет место при сочетании традиционной терапии, дельтарана и НИЛИ.

Таким образом, у больных со среднетяжелым течением АД в период обострения имеет место уменьшение уровня β -эндорфина, повышение АКТГ и IgE в сыворотке крови, сопровождающиеся снижением качества жизни пациентов. Стандартная терапия больных АД не корригирует уровень β -эндорфина, АКТГ, IgE в сыворотке крови больных и не улучшает качество жизни. Комплексное применение традиционной терапии, дельтарана и НИЛИ приводит к нормализации уровня β -эндорфина и АКТГ, снижению IgE в сыворотке крови у больных АД с одновременным уменьшением индекса SCORAD и ДИКЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Короткий Н.Г.* Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей / Под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь, 2003. – 238 с.
2. *Бондаренко Т.И.* Фармакологическая эффективность дельта-сон индуцирующего пептида при экспериментальном остром панкреатите // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 44–48.
3. *Гейн С.В.* Оценка влияния бета-эндорфина на продукцию ИЛ-4 и гамма-ИФН CD4⁺-лимфоцитами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 10. – С. 427–430.
4. *Гейниц А.В.* Обоснование эффективности новых технологий внутривенного лазерного облучения крови ВЛОК+УФОК и ВЛОК405. – М., 2009. – 40 с.
5. *Коплик Е.В.* Дельта-сон индуцирующий пептид и препарат дельтаран: потенциальные пути антистрессовой протекции // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 12. – С. 50–54.
6. *Кост Э.* Эндорфины / Под ред. В.Б. Розена. – М., 1981. – 386 с.
7. *Кульчиева О.В.* Естественные антитела к бета-эндорфину у больных атопическим дерматитом и динамика их уровня в процессе терапии с использованием транскраниальной электростимуляции подкорковых структур головного мозга // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 5. – С. 4–7.
8. *Лысенко А.В.* Свойства и механизмы реализации биологических эффектов пептида, индуцирующего дельта-сон // Успехи современной биологии. – 1995. – Т. 115, № 6. – С. 729–740.
9. *Никитин Д.А.* Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных атопическим дерматитом. Коррекция нарушений // Аллергология. – 1998. – № 3. – С. 13–16.
10. *Смагин В.Г.* Лиганды опиатных рецепторов: Гастроэнтерологические аспекты. – М., 1983. – 272 с.

11. *Sonkoly E.* IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 411–417.
12. *Glinski W.* Increased concentration of beta-endorphin in the sera of patients with severe atopic dermatitis. // *Acta Derm. Venerol.* – 1995. – Vol. 75, N 1. – P. 9–11.
13. *Lee C.H.* Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 154, N 6. – P. 1100–1107.