

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА В КОРРЕКЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И НЕЙРОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ

Д. И. Ласеев, О. В. Дикова

Медицинский институт ГОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева

Статья посвящена проблеме патогенетического лечения экземы, одного из наиболее распространенных заболеваний в дерматологии. Данный дерматоз рассматривался как классическое психосоматическое заболевание кожи с неврологическим компонентом. Обследованы 70 пациентов с различными клиническими формами экземы. Изучали влияние стандартного лечения экземы на нейроиммунологические лабораторные показатели, уровень качества жизни, психоэмоциональные нарушения, течение и динамику клинической картины заболевания. Оценивали клиническую эффективность комбинированного фармакологического препарата цитофлавина, представляющего собой субстратный антигипоксикант с антиоксидантными и нейротропными эффектами и его влияние на показатели качества жизни, психоэмоционального статуса, некоторые параметры иммунитета. Выявлены значительные психоэмоциональные и нейроиммунные нарушения, не купируемые проведением стандартной терапии. При применении комплексного лечения с цитофлавином получены положительные клинико-лабораторные результаты, дающие возможность применения данного метода терапии у больных экземой в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: дерматология, экзема, цитофлавин, цитокины

THE EFFICACY OF CYTOFLAVIN USED FOR THE CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL AND NEUROIMMUNE DISTURBANCES IN THE PATIENTS PRESENTING WITH ECZEMA

D.I. Laseev, O.V. Dikova

Eczema is a commonest dermatological disease considered as classical psychosomatic cutaneous pathology with a neurological component. A total of 70 patients with different forms of eczema were studied to estimate the effect of standard therapy on neuroimmunological laboratory characteristics, quality of life, psychoemotional status, clinical picture and its dynamics. The results were compared with the effects of cytoflavine, a substrate antihypoxant with antioxidative and neurotropic properties. Standard treatment did not eliminate psychoemotional and neuroimmune disturbances associated with eczema. Cytoflavine therapy yielded positive clinical and laboratory results giving reason to recommend this approach for the management of eczema in clinical practice.

Key words: dermatology, eczema, cytoflavine, cytokines

Изучение психодинамических неврологических особенностей больных, страдающих заболеваниями кожи, представляет постоянный интерес у дерматологов на протяжении многих лет [1]. Экзема в настоящее время относится к классическим психосоматическим дерматозам с неврологическим компонентом, в лечении которых современная медицина так и не достигла больших успехов [2].

Считается, что развитие и обострение экземы могут спровоцировать психические травмы, нервное перенапряжение, вегетативно-сосудистая дистония, различные психические расстройства. Пусковую роль психогенных факторов в развитии кожной болезни отмечают более 70% больных, страдающих экземой кистей [3].

О роли нервной системы в развитии экземы свидетельствуют следующие признаки: наличие зуда, симметричная локализация высыпаний при истинной экземе, возможность развития в результате заболеваний периферических нервов, первое появление после нервного напряжения или психотравмы и др. Нарушения со стороны нервной системы выражаются в вегетативном дисбалансе (преобладание активности парасимпатической нервной системы над симпатической), повышении

чувствительности кожных рецепторов и развитии нейрогенного воспаления [4].

В патогенезе различных кожных болезней важную роль играют нейропептиды [5], выполняющие функции контроля экспрессии клеточных мессенджеров и цитокинов, участия в процессах нейротрофического обеспечения. У больных экземой в участках пораженной кожи повышено количество нервных окончаний, выделяющих такие нейропептиды как субстанция P и кокальцигенин [6]. Субстанция P стимулирует высвобождение гистамина и фактора некроза опухоли α (ФНО α) из тучных клеток, продукцию кератиноцитами и эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкинов — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12), экспрессию молекул адгезии [7—13], увеличивает производство иммуноглобулина A (IgA) лимфоцитами пейеровых бляшек на 300% [14]. Кокальцигенин способствует вазодилатации, развитию отека дермы, высвобождению гистамина и ФНО α тучными клетками, обладает иммуномодулирующими свойствами [8, 9, 15].

С преобладанием при экземе иммунологических реакций замедленного типа определенным образом связаны психические расстройства, отмечаемые у больных

(в первую очередь депрессия). Это обусловлено постоянным взаимодействием нервной и иммунной систем, обеспечивающимся нейропептидами, нейромедиаторами и гормонами, с одной стороны, и цитокинами — с другой [16].

В последние годы появились работы, посвященные изучению особенностей действия субстратного антигипоксанта — цитофлавина. Цитофлавин — комплексный препарат, содержащий янтарную кислоту, рибоксин (инозин), никотинамид и рибофлавина мононуклеотид (рибофлавин), относящийся к группе метаболических средств и обладающий выраженными антигипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами. Цитофлавин нормализует процессы утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксию, а также повышает иммунобиологическую резистентность организма [17]. Препарат положительно влияет на процессы энергообразования в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты; активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболические процессы в ЦНС, а также нивелирует расстройства в эмоционально-волевой сфере (снижает уровень тревоги, депрессии), улучшает когнитивно-мнестические функции и качество жизни.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния цитофлавина на динамику показателей, характеризующих уровень качества жизни, психоэмоциональные и нейроиммунные нарушения, а также клиническую картину больных экземой.

Задачи исследования:

- изучить влияние стандартной терапии на динамику показателей качества жизни, психоэмоционального статуса, некоторых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и основных клинических симптомов больных экземой;
- оценить клиническую эффективность цитофлавина, включенного в состав стандартной терапии экземы и влияние изучаемого метода лечения на показатели качества жизни, психоэмоционального статуса, некоторые параметры иммунитета;
- дать сравнительную характеристику изучаемым методам лечения экземы по динамике показателей психоэмоционального статуса, некоторым показателям иммунитета и клинической картины.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГУЗ Мордовский Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Саранска — клинической базе курса кожных и венерических болезней медицинского института ГОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева. Обследовано 70 больных микробной экземой (36 (51,4%) мужчин, 34 (48,6%) женщины) в возрасте от 17 до 77 лет (средний возраст — $43,81 \pm 2,22$ года). Больные разделены на 2 группы.

Контрольную группу составили 16 клинически здоровых доноров (мужчин — 7, женщин — 9) в возрасте от 24 лет до 51 года (средний возраст — $34,07 \pm 3,01$ года).

1-я группа ($n = 35$) получали стандартную терапию (СТ) в соответствии с протоколами ведения больных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11.02.2005 г. № 128). 2-я группа ($n = 35$) получали дополнительно к стандартной терапии метаболический

препарат с антигипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами цитофлавин (ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) ежедневно по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 мин до еды, запивая 100 мл воды, вечерний прием препарата не позднее 18.00 ч, продолжительность курса лечения 25 дней. Больные в изучаемых группах были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии с преобладанием заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пациенты до проведения обследования и лечения заполняли лист информированного согласия.

Патологический кожный процесс имел стадию обострения, был представлен острой воспалительной отечной эритемой с везикуляцией, мокнутием, с серозными и серозно-гнойными корочками. Субъективно больных беспокоил сильный зуд, чувство стягивания кожи, болезненность в мокнувших очагах. Оценку проводимой терапии проводили по динамике некоторых биохимических показателей и клиническому наблюдению за больными.

Психоэмоциональное состояние пациентов изучали с помощью компьютерных тестов-опросников. Для оценки степени негативного влияния кожного процесса на различные аспекты жизни больных нами использовался тест, определяющий дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). При максимальном снижении качества жизни индекс равен 30 [18]. Текущее психологическое состояние больных оценивали по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение), позволяющему качественно оценить текущее психическое состояние обследуемого по трем указанным параметрам, каждый из которых в норме не должен быть ниже 5 баллов [19].

Учитывая опосредованное влияние нервно-психической и иммунной систем, состояние нервно-психического статуса мы оценивали с помощью определения в периферической крови до и после лечения уровня иммуноглобулинов А (IgA), G (IgG), М (IgM) методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965); циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) малого диаметра методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990). Также оценивали состояние клеточного звена иммунитета с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), среднего цитохимического коэффициента (СЦК) НСТ-теста по Шубичу М. Г. с соавт. (1984), фагоцитарной активности нейтрофилов методом проточной цитометрии после инкубации выделенных клеток с латексом, меченым FITS; про- и противовоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , которые определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием реагентов ООО «Вектор Бест» (Новосибирск) на аппарате Stat Fax 2100.

Выраженность нарушений психоэмоциональной сферы определяли с помощью оценки интенсивности кожного зуда, неизбежно влияющего на состояние нервно-психического статуса при поступлении, на 5-й, 10-й, 15-й, 20-й дни лечения и при выписке, выраженной в баллах (максимальная оценка — 4 балла). Для оценки динамики клинических проявлений заболевания использовали дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), рассчитываемый с помощью компьютерной программы [18].

Клиническую эффективность исследуемых методов лечения экземы оценивали по критерию достоверности t Стьюдента с помощью программы Microsoft Excel путем расчета средних арифметических (M) и ошибок средних ($\pm m$). Результаты цитокинового профиля обра-

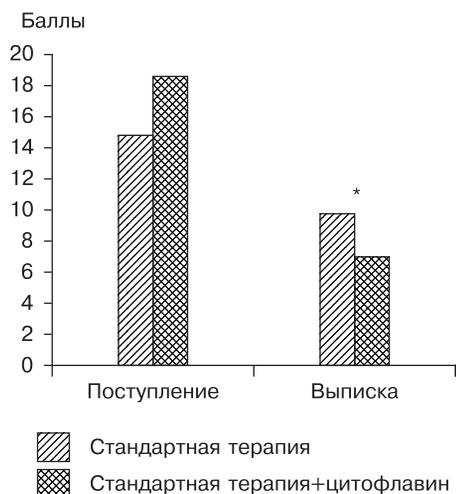


Рис. 1. Динамика ДИКЖ на фоне различных методов терапии экземы.

Здесь и на рис. 2, 3: * — достоверность между значениями показателей в исследуемых группах при выписке.

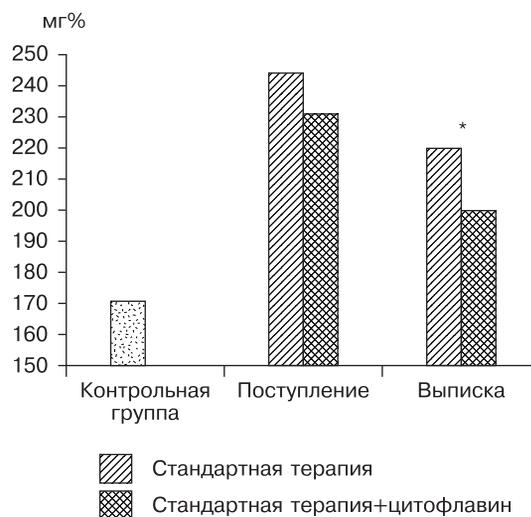


Рис. 2. Динамика уровня IgA на фоне различных методов терапии экземы.

ботаны с помощью критерия соответствия Пирсона χ^2 с поправкой по Йетсу. Уровень значимости «нулевой» гипотезы отвергался, если вероятность ее была меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных величина ДИКЖ до лечения составила $14,81 \pm 1,28$ балла, после лечения — $9,65 \pm 0,99$ балла, произошло снижение показателя на 34,8% ($p < 0,001$). Во 2-й группе ДИКЖ увеличился на 62,4% ($p < 0,001$) с $18,52 \pm 1,37$ до $6,97 \pm 0,80$ балла (рис. 1). По результатам теста САН, числовое значение самочувствия в 1-й группе имело тенденцию к повышению на 13,2% ($p > 0,05$), во 2-й группе показатель увеличился на 66% ($p < 0,001$); уровень активности в 1-й группе повысился на 19,3% ($p < 0,05$), во 2-й группе — на 66,1% ($p < 0,001$); показатель настроения также более значительно вырос при применении цитофлавина и составил 15,6% ($p > 0,05$) и 54,3% ($p < 0,001$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Показатели гуморального иммунитета изменялись следующим образом: уровень ЦИК малого диаметра в группе больных, получивших СТ, изначально был выше группы контроля на 21,1% ($p < 0,05$), оставаясь без изменений при выписке; в группе комплексной терапии с цитофлавином показатель также был выше контроля (на 32,9% ($p < 0,01$)), снизившись к концу лечения на 14% ($p < 0,05$), не достигнув, однако, значений доноров. IgA в 1-й и 2-й группах до начала лечения был выше контрольных данных на 43,2% ($p < 0,05$) и 35,3% ($p < 0,05$) соответственно. На фоне изучаемых видов терапии уровень IgA имел тенденцию к снижению в группе базисного лечения и снизился в группе с исследуемым препаратом на 18,3% ($p < 0,05$), достигнув уровня контрольных значений (рис. 2). IgG в контрольной группе составлял $1235,0 \pm 66,14$ мг%, в группе СТ показатель значимых колебаний не имел, не отличаясь от контроля; в группе цитофлавина уровень IgG имел тенденцию к снижению на 5,9% ($p > 0,05$), достигнув значения $972,5 \pm 35,18$ мг%, что ниже группы контроля на 21,3% ($p < 0,05$). Уровень IgM изначально в 1-й и 2-й группах был ниже показателя доноров на 27,2% ($p < 0,05$) и 31,1%

($p < 0,05$) соответственно. К концу лечения показатель имел тенденцию к повышению в обеих группах. Значения НСТ-теста, СЦК НСТ-теста, активности фагоцитоза как до, так и после проведенного лечения в обеих исследуемых группах значимых отклонений от контрольных данных не имели.

Динамика значений цитокинового профиля характеризуется разнонаправленностью изменений. ИЛ-1 изначально был выше значений контроля в обеих группах ($p < 0,05$) и к концу проводимой терапии имел достоверное снижение. Уровень противовоспалительного ИЛ-4 во 2-й группе исходно был ниже контроля ($p < 0,05$) и имел достоверный рост ($p < 0,05$), в 1-й группе показатель не отличался от доноров и не изменился на фоне лечения. ИЛ-8, являющийся провоспалительным, до начала лечения в обеих группах достоверно от контрольных значений не отличался, снизившись, однако, при выписке во 2-й группе ($p < 0,05$). Значения ФНО α , изначально повышенные в обеих исследуемых группах ($p < 0,05$), имели достоверное снижение ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 не претерпел значимых изменений на фоне изучаемых видов терапии.

Клиническое состояние пациентов, определенное с помощью дерматологического индекса, имело следующие результаты: ДИШС в 1-й группе снизился на 57,3% ($p < 0,05$), во 2-й группе — на 83% ($p < 0,001$) (рис. 3). Интенсивность кожного зуда в 1-й группе снизилась в 6,6 раза ($p < 0,01$) и во 2-й группе — в 94,5 раза ($p < 0,001$), снизившись до 0 у 34 больных (рис. 4).

Качество жизни является основным критерием оценки проводимого лечения пациентов с экземой. Достижение значительных результатов всегда сводится к повышению уровня качества жизни больных. Уровень качества жизни определенно более значимо увеличивается при включении в состав СТ экземы цитофлавина. Также у больных 2-й группы уровни самочувствия, активности и настроения при выписке были выше значений 1-й группы. Уровень ЦИК малого диаметра, как фактора повреждающего клетки эпидермиса в местах кожных эф-флуоресценций, повышенный до начала лечения, снизился на фоне приема цитофлавина более значительно, чем при стандартном лечении. Величина IgA опосредованно

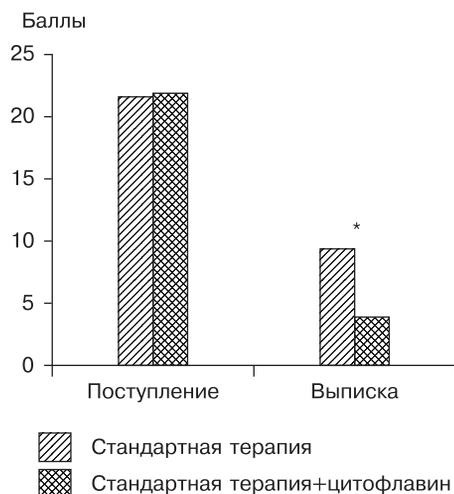


Рис. 3. Динамика ДИШС на фоне различных методов терапии экземы.

свидетельствует об уровне субстанции P, являющейся основным нейромедиатором и участвующей в развитии нейрогенного воспаления. Данный иммуноглобулин, изначально повышенный в обеих группах, снизился до контрольного уровня при применении цитофлавина. Также об уровне субстанции P можно судить по динамике значений ИЛ-1 и ФНО α , которые снижались как на фоне СТ, так и при включении в ее состав цитофлавина. Клиническое выражение эффективности цитофлавина отразилось в значительных позитивных изменениях уровня ДИШС. Кожный зуд, являющийся основным звеном «порочного круга» при большинстве хронических дерматозов и экземе в частности, купировался более значительно при применении цитофлавина, что положительно отразилось на психоэмоциональном состоянии пациентов, хотя препарат не обладает прямым антигистаминным действием.

Сведения об авторах:

Ласеев Д. И. — аспирант каф. фармакологии с курсом клин. фармакологии; e-mail: laseevd@rambler.ru
 Дикова О. В. — канд. мед. наук, доц., зав. курсом кожных и венерических болезней

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлова О. В. Роль психогенных факторов в развитии хронических дерматозов. Вестник РПМУ. 2000; 5: 10—13.
2. Смудевич А. Б., Дороженюк И. Ю., Белоусова Т. А. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.
3. Griesemer R., Nadelson T. Dermatology in General Medicine. N.-Y., 1979.
4. Павлова О. В. Экзема: Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Учеб. пособие. М., 2010.
5. Brazzini B., Ghersetich I., Hercogova J. et al. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. Derm. Ther. 2003; 16: 123—131.
6. Järvikallio A., Harvima I. T., Naukkarinen A. Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic dermatitis and nummular eczema. Arc. Derm. Res. 2003; 295: 2—7.
7. Misery L. Langerhans cells in the neuro-immuno-cutaneous system. J. Neuroimmunol. 1998; 89: 83—87.
8. Misery L. Skin, immunity and the nervous system. Br. Dermatol. 1997; 137: 843—850.
9. O'Sullivan R. L., Lipper G., Lerner E. A. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. Arc. Dermatology. 1998; 134: 1431—1435.

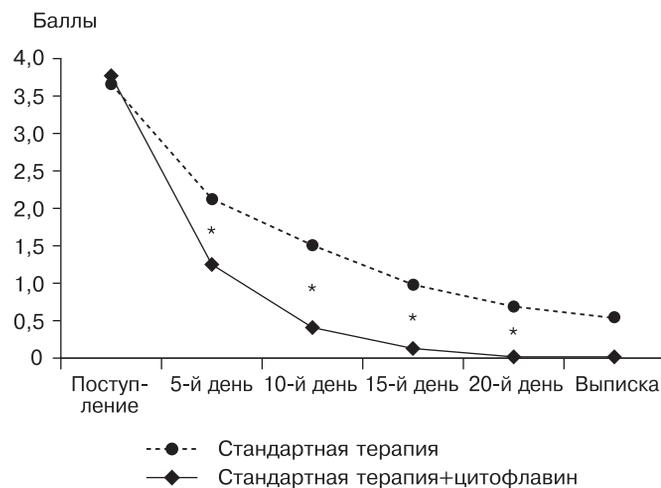


Рис. 4. Динамика выраженности кожного зуда на фоне различных методов терапии экземы.

* — достоверность между значениями показателей в исследуемых группах.

Выводы

1. Стандартная терапия экземы оказывает позитивное воздействие на показатели качества жизни и активности пациентов, способствует снижению провоспалительных интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α , reductions клинических параметров.
2. Включение в состав стандартной терапии экземы цитофлавина способствует более значительному росту в сравнении со стандартной терапией уровня качества жизни, самочувствия, активности, настроения. Комплексное лечение приводит к нормальным значениям циркулирующих иммунных комплексов малого диаметра, иммуноглобулина А, интерлейкинов 1 и 4, фактора некроза опухоли α , эффективно и достоверно снижает уровень дерматологического индекса шкалы симптомов, интенсивности кожного зуда.

10. Rossi R., Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. Eur. J. Dermatology. 1998; 8: 299—306.
11. Scholzen T. E., Armstrong C. A., Bunnett N. W. et al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. Exp. Dermatology. 1998; 7: 81—96.
12. Scholzen T. E., Brzoska T., Kalden D.-H. et al. Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormone in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. J. Invest. Dermatology. 1999; 4: 55—59.
13. Theoharides T. C. The mast cell: a neuroendocrine master player. Int. J. Tissue Reactions. 1996; 18: 1—21.
14. DeVane C. L. Substance P: A New Era, a New Role. Pharmacotherapy. 2001; 21 (9): 1061—1069.
15. Cevikbas F., Steinhoff A., Homey B. et al. Neuroimmune interactions in allergic skin diseases. Cur. Op. All. Clin. Immunology. 2007; 5: 365—373.
16. Павлова О. В. Основы психодерматологии. М.; 2007.
17. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии. СПб.; 2005.
18. Finlay A. Y., Khan G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — A simple practical measure for routine clinical use. Clin. Experimental Derm. 1994; 19: 210—216.
19. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Самара; 2000.

Поступила 24.05.11