

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных нарушениях иммунного статуса и состояния ПОЛ у детей с АП, прогрессирующих пропорционально с тяжестью перитонита, достаточно эффективно купируемых проводимым комплексом консервативных и хирургических мероприятий у детей с АП I степени и практически остающихся неизменными у пациентов с АП более тяжелой степени. Это свидетельствует о необходимости поиска и клинического апробирования эффективных способов фармакологической иммунореабилитации в послеоперационном периоде у детей с АП II и III степеней тяжести.

В российской практике существует большое количество исследований, рекомендаций и публикаций, посвященных иммунотерапии и иммуномодуляции [13]. Множество препаратов различных групп и механизмов действия используется в качестве иммуномодуляторов. Не исключено, что некоторые из них в ближайшем будущем докажут свою эффективность. Однако приведенные выше данные должны заставить клиницистов задуматься о серьезности и трудности проблемы, называемой иммунотерапией тяжелых инфекций (к которым, безусловно, относится и перитонит у детей). Область применения большинства иммуномодуляторов лежит ближе к амбулаторной практике или улучшает реабилитационные процессы [4, 13]. Выявляемые изменения отдельно взятых показателей иммунитета и лабораторных исследований не имеют прямого влияния на клиническую картину перитонита, полиорганной недостаточности и сепсиса, тогда как их комплексный анализ, включающий показатели различных звеньев иммунного статуса, должен учитываться при назначении схем иммунокорригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели //

- Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. *Виксман М.Е., Маянский А.Н.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
3. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
4. *Гельфанд Б.Р., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. и др.* Новое в диагностике инфекционных осложнений и сепсиса в хирургии: роль определения концентрации прокальцитонина // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1 (1). – С. 8–13.
5. *Ерехин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С.* Перитонит и абдоминальный сепсис // Инфекции в хирургии. – 2004. – № 2 (1). – С. 2–7.
6. *Карасева О.В., Рошаль Л.М., Брянцев А.В. и др.* Лечение аппендикулярного перитонита у детей // Детская хирургия. – 2007. – № 3. – С. 23–27.
7. *Кушманова О.Д., Ивченко Е.М.* Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. – М.: Медицина. – 1983. – С. 98–99.
8. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
9. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г.* Клиническая иммунология для врачей. – М., 1997. – 120 с.
10. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
11. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
12. *Пулатов А.Т.* О классификации острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С. 36–40.
13. *Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимонова М.И.* Перитонит: практическое руководство. – М.: Изд-во «Литтера», 2006. – 208 с.
14. *Шамсиев А.М., Давранов Б.Л., Шамсиев Ж.А.* Репродуктивное здоровье женщин, перенесших аппендикулярный и первичный перитонит в детском возрасте // Детская хирургия. – 2008. – № 3. – С. 35–39.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДАЛАРГИНА

© Глазунова И.Б., Бобынцев И.И., Силина Л.В.

Кафедра дерматовенерологии, кафедра патофизиологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: bobig@mail.ru

Синтетический аналог лей-энкефалина препарат даларгин применяли при atopическом дерматите в стадии обострения путем эндоназального капельного и электрофоретического введения. Для оценки проводимого лечения использовали индекс SCORAD и методом иммуноферментного анализа определяли содержание цитокинов в сыворотке крови. Установлено, что включение даларгина в комплексное лечение atopического дерматита способствует более выраженной коррекции содержания цитокинов в сыворотке крови, чем при стандартной терапии. При этом снижались исходно повышенные уровни ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и увеличивалась исходно сниженная концентрация интерферона- γ . Наибольшие изменения содержания данных цитокинов наблюдались при электрофоретическом введении препарата.

Ключевые слова: atopический дерматит, даларгин, иммунная система, цитокины, электрофорез.

CHANGE OF THE IMMUNE STATUS INDICATORS AFTER ATOPIC DERMATITIS COMPLEX THERAPY WITH THE USE OF DALARGIN

Glazunova I.B., Bobyntsev I.I., Silina L.V.

Dermatovenereology Department, Pathophysiology Department of the Kursk State Medical University, Kursk

Synthetic analogue of leu-enkephalin called Dalargin was applied at atopic dermatitis in aggravation stage by endonasal drop and electrophoresis introductions. Treatment was estimated with the use of SCORAD index and immune-enzyme analysis, which defined the cytokines maintenance in blood serum. It is determined that Dalargin inclusion in complex treatment of atopic dermatitis promotes more expressed correction of the cytokines maintenance in blood serum, than using standard therapy. Initially raised levels TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 were decreased and initially lowered concentration of interferon- γ was increased. The greatest maintenance changes of the listed above cytokines were observed, when electrophoresis preparation introduction was used.

Keywords: atopic dermatitis, Dalargin, immune system, cytokines, electrophoresis.

В настоящее время atopический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, будучи важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости дерматозом, его хроническим рецидивирующим течением и сложностью в проведении терапии. Одним из основных пусковых факторов заболевания является психоэмоциональный стресс. Патогенез заболевания является многокомпонентным, где главную роль в развитии заболевания играет наследственная предрасположенность, реализующаяся дисфункцией иммунной системы: гиперпродукцией IgE, нарушением соотношения Th₁/Th₂ и цитокиновой регуляции. При этом характер изменений данных иммунологических показателей коррелирует с тяжестью и продолжительностью болезни, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров эффективности проводимого лечения [3, 6, 7, 8].

Кроме того, в настоящее время показано участие цитокинов не только в регуляции функций иммунной системы, но и их влияние на другие регуляторные системы – нервную и эндокринную

[2]. Поэтому с позиций дизрегуляторной патологии [9], к которой можно отнести и atopический дерматит, важное значение может иметь взаимодействие регуляторных систем при данной патологии. Активное участие в этих процессах принимают регуляторные пептиды, которые играют важную роль в регуляции функций организма в норме и патологии. В предыдущем исследовании нами была установлена высокая эффективность включения препарата даларгин, являющегося синтетическим аналогом лей-энкефалина, в комплексную терапию atopического дерматита [5]. Учитывая тот факт, что для энкефалинов характерны разнообразные иммунотропные эффекты, представлялось целесообразным изучение иммунотропных эффектов и клинической эффективности даларгина в составе комплексной терапии atopического дерматита, что и послужило целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 121 больного, которые соответствовали следующим

критериям: наличие эритематозно-сквамозной с лихенизацией формы атопического дерматита в стадии обострения, возраст пациентов от 25 до 55, длительность заболевания от 2 до 30 лет, наличие не менее 2-4 рецидивов в год, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Все пациенты были разделены на четыре обследуемые группы, стандартизованных по полу, возрасту, течению заболевания, психоэмоциональным характеристикам, наличию сопутствующей патологии. В первой группе (32 человека) проводили традиционное лечение, которое включало антигистаминные препараты (кларитин), детоксирующие средства (энтеросгель), витамины А, В₆, В₁₂, С, инъекции глюконата кальция, наружные стероидные лекарственные формы (элоком, адвантан) в зависимости от стадии кожного процесса. Для исключения эффекта плацебо больным эндоназально капельно вводили 0,5 мл физиологического раствора в каждый носовой ход один раз в день.

Вторая группа (33 человека) наряду с традиционным лечением получала препарат даларгин (ОАО Вектор-БиоПродукт, Новосибирск), 1 мг сухого вещества которого растворяли в 0,5 мл физиологического раствора и вводили эндоназально в каждый носовой ход один раз в день. Курсовая доза составляла 20 мг.

С целью дифференцировки эффектов даларгина при электрофоретическом введении и возможного влияния данной процедуры на организм в третьей группе (25 человек) наряду со стандартным лечением проводили эндоназальный электрофорез по нижеописанной методике с физиологическим раствором.

В четвертой группе (31 человек) традиционное лечение сочеталось с эндоназальным электрофоретическим введением даларгина, 1 мг сухого вещества которого растворяли в 5 мл физиологического раствора. Для проведения данной процедуры в носовые ходы вводили смоченные в лекарственном растворе даларгина турунды длиной до 10 см, их концы располагали на клеенке в области верхней губы, накладывали сверху металлический электрод и фиксировали бинтованием. Второй электрод с прокладкой располагали в области затылка. Сила используемого тока составляла 1-2 мА, продолжительность процедуры - 10-20 минут. Эндоназальное введение препарата проводили через день, в течение всего курса выполняли 10 процедур.

Эндоназальный электрофорез даларгина осуществлялся по стандартной методике Гращенкова и Кассиля с помощью аппарата «Поток-1». В носовые ходы поглубже вводили смоченные в ле-

карственном растворе турунды длиной до 10 см из марли. Концы их укладывали на верхней губе на клеенке (2х5 см), сверху накладывали металлический электрод 1х3 см и фиксировали бинтованием. Второй электрод с прокладкой, 8х12 см, располагали в области затылка. Сила тока 1-2 мА, продолжительность процедуры 20 минут, через день, на курс лечения десять процедур. Таким образом, по используемой нами методике в каждый носовой ход вводилось с помощью назального электрода по 0,5 мл даларгина, растворенного в 1,0 мл физраствора. Все пациенты группы хорошо переносили лечение, ни у одного не отмечалось побочных действий. Следует отметить, что применение такого способа лечения не требует обязательной госпитализации пациентов, они получали лечение амбулаторно.

В качестве контрольных нами были использованы значения содержания цитокинов, полученных в сыворотке крови здоровых лиц (30 человек) обоего пола в возрасте от 25 до 55 лет, проживающих в данном регионе.

Исследования в группах проводили до начала лечения и после его окончания. Клинические проявления атопического дерматита оценивали по выявлению основных симптомов заболевания: объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, экскориации, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и /или нарушение сна).

Для контроля эффективности проводимого лечения использовали индекс SCORAD (многокомпонентный индекс оценки тяжести атопического дерматита), который является объективным параметром, включающим в себя площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, экскориации, лихенизация, сухость кожи) и субъективных симптомов (зуд кожи и /или нарушение сна) и предусматривающий оценку в баллах шести объективных симптомов. Каждый признак при этом оценивается от 0 до 3 баллов (выраженность признака: 0 - отсутствует, 1 - слабо, 2 - умеренно, 3 - сильно). Площадь пораженной кожи определяется в процентах, которую устанавливают по «правилу ладони» (поверхность 1 ладони составляет 1% всей площади кожи) и субъективные симптомы (зуд, нарушение сна) по 10-балльной шкале.

Индекс SCORAD рассчитывали по формуле: $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$, где А – сумма баллов распространенности поражения кожи, В – сумма баллов интенсивности клинических симптомов, С – сумма баллов субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале [1].

Определение уровня ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНОα и ИФγ проводили с помощью набора

реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО "Вектор-Бэст", г. Новосибирск) и многоканального фотометра "Multiskan MCC-340" ("Lab-systems", Финляндия).

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл., во всех группах больных до начала лечения уровень всех исследованных цитокинов имел близкие значения и в несколько раз превышал показатели здоровых доноров. По окончании стандартного лечения наблюдалась коррекция вышеуказанных сдвигов, в результате которой содержание в сыворотке ФНО α снижалось на 24% ($p<0,01$), ИЛ-1 β – на 34% ($p<0,001$), ИЛ-2 – на 23% ($p<0,01$), ИЛ-4 – на 18% ($p<0,05$), ИЛ-10 – на 20% ($p<0,05$), тогда как уровень интерферона γ повышался на 28% ($p<0,01$).

Значения индекса SCORAD у больных данной группы уменьшались на 77% ($p<0,001$). Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови больных, получавших комплексное лечение с эндонозальным капельным введением даларгина, имело аналогичную направленность, но более выраженный характер. Так, уровень ФНО α снижался на 38% ($p<0,001$), ИЛ-1 β – на 45% ($p<0,001$), ИЛ-2 – на 49% ($p<0,001$), ИЛ-4 – на 23% ($p<0,01$), ИЛ-10 – на 36% ($p<0,001$) на фоне повышения содержания интерферона γ на 62% ($p<0,001$). Уменьшение индекса SCORAD у больных данной группы составило 84% ($p<0,001$). Еще более значительные сдвиги исследованных показателей были отмечены при эндонозальном электрофоретическом введении даларгина. При этом важно отметить, что у больных, которым проводилась наряду со стандартным лечением процедура эндонозального электрофореза с физиологическим раствором, содержание цитокинов в сыворотке крови как до, так и после терапии существенно не различалось. Поэтому можно за-

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови и значения индекса SCORAD
у больных атопическим дерматитом ($M\pm m$)

Показатель Группа	ФНО α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-2 (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ИФ γ (пг/мл)	SCORAD (баллы)
Здоровые доноры	31,1 $\pm$ 1,6	27,5 $\pm$ 3,5	5,7 $\pm$ 1,2	24,3 $\pm$ 1,3	11,2 $\pm$ 1,4	59,3 $\pm$ 4,1	-
Стандартное лечение							
До лечения	68,93 $\pm$ 4,9	98,7 $\pm$ 9,3	18,41 $\pm$ 1,9	72,43 $\pm$ 6,2	20,5 $\pm$ 1,7	29,44 $\pm$ 2,9	60,4 $\pm$ 2,1
После лечения	52,32 $\pm$ 3,9*	65,6 $\pm$ 4,7*	14,1 $\pm$ 1,4*	59,6 $\pm$ 5,8*	16,3 $\pm$ 2,0*	37,7 $\pm$ 3,1*	13,8 $\pm$ 2,1*
Стандартное лечение + даларгин							
До лечения	72,2 $\pm$ 5,1	93,5 $\pm$ 7,7	19,9 $\pm$ 2,1	68,3 $\pm$ 6,1	22,2 $\pm$ 2,0	27,3 $\pm$ 2,3	59,4 $\pm$ 3,7
После лечения	44,7 $\pm$ 3,5* ¹	51,4 $\pm$ 5,5* ¹	10,2 $\pm$ 1,4* ¹	52,9 $\pm$ 6,3*	14,1 $\pm$ 2,1*	44,2 $\pm$ 3,1* ¹	9,62 $\pm$ 1,1* ¹
Стандартное лечение + эндонозальный электрофорез с физиологическим раствором							
До лечения	66,5 $\pm$ 7,2	96,1 $\pm$ 8,3	21,1 $\pm$ 2,2	74,9 $\pm$ 7,1	23,1 $\pm$ 2,5	31,1 $\pm$ 3,2	62,1 $\pm$ 2,4
После лечения	50,2 $\pm$ 4,1*	61,7 $\pm$ 5,7*	16,3 $\pm$ 1,7*	62,3 $\pm$ 6,1*	18,5 $\pm$ 1,8*	39,4 $\pm$ 2,6*	12,9 $\pm$ 3,4*
Стандартное лечение + эндонозальный электрофорез с даларгином							
До лечения	74,2 $\pm$ 7,0	89,2 $\pm$ 9,1	22,3 $\pm$ 2,0	70,1 $\pm$ 6,3	18,9 $\pm$ 1,6	32,2 $\pm$ 2,9	59,9 $\pm$ 2,5
После лечения	39,1 $\pm$ 4,3* ^{1,2}	43,2 $\pm$ 4,8* ^{1,2}	8,1 $\pm$ 1,2* ^{1,2}	40,5 $\pm$ 3,9* ^{1,2}	13,2 $\pm$ 1,4* ²	47,3 $\pm$ 3,7* ^{1,2}	6,15 $\pm$ 1,71* ^{1,2}

Примечание: * – $p<0,05$ – 0,001 в сравнении с показателями в группе до лечения, 1- $p<0,05$ -0,001 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение, 2- $p<0,05$ -0,001 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение в сочетании с эндонозальным электрофорезом с физиологическим раствором.

ключить, что процедура электрофореза не оказывала влияния на выраженность исследуемых показателей, и сравнение уровней цитокинов у больных, получавшим даларгин с помощью электрофореза, позволило установить значительные достоверные различия. Так, после введения препарата содержание в сыворотке ФНО α снижалось на 48% ($p<0,01$), ИЛ-1 β – на 52% ($p<0,001$), ИЛ-2 – на 61% ($p<0,001$), ИЛ-4 – на 42% ($p<0,01$), ИЛ-10 – на 30% ($p<0,01$), а уровень интерферона γ повышался на 47% ($p<0,01$). Снижение значения индекса SCORAD у больных данной группы составляло 88% ($p<0,001$).

Сравнение значений исследованных показателей между группами показало, что после комплексного лечения с эндоназальным капельным введением даларгина в сравнении с показателями больных, получавших только стандартную терапию, были достоверны ниже уровни ФНО α (на 15%), ИЛ-1 β (на 22%), ИЛ-2 (на 28%) и выше – интерферона γ (на 17%). Различия уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 имели недостоверный характер. Значения индекса SCORAD у больных данной группы также были достоверно ниже, чем в группе больных, получавших только стандартную терапию.

Наибольшая эффективность даларгина наблюдалась при его электрофоретическом введении. Так, в сравнении с показателями больных, которым проводили эндоназальный электрофорез с физиологическим раствором, все значения в данной группе имели достоверные различия ($p<0,05-0,001$). При этом содержание ФНО α было ниже на 22%, ИЛ-1 β – на 30%, ИЛ-2 – на 51%, ИЛ-4 – на 35%, ИЛ-10 – на 29%, интерферона γ – выше на 20%.

Выявленное нами отсутствие влияния процедуры эндоназального электрофореза на исследуемые показатели позволяет провести сравнение показателей данной группы со значениями больных, получавших стандартную терапию и капельное эндоназальное введение физиологического раствора. Установлено, что после электрофоретического введения даларгина содержание в сыворотке крови почти всех (кроме ИЛ-10) исследованных цитокинов достигало достоверных различий ($p<0,01-0,001$): уровень ФНО α был ниже на 25%, ИЛ-1 β – на 34%, ИЛ-2 – на 43%, ИЛ-4 – на 32%, ИЛ-10 – на 19%, интерферона γ – выше на 25%. Снижение значения индекса SCORAD у больных данной группы было наибольшим среди всех групп (на 88%) и достигало достоверных различий с показателями после стандартной терапии как с капельным, так и с электрофоретическим введением физиологического раствора.

Таким образом, включение даларгина в комплексную терапию atopического дерматита вызывает более значительную коррекцию наруше-

ний уровней цитокинов в сыворотке крови на фоне более выраженного регрессирования клинической симптоматики. В основе полученных результатов могут находиться несколько механизмов. Известно, что фармакологические эффекты даларгина могут реализовываться за счет связывания с периферическими мю- и дельта-опиатными рецепторами, т.к. проникновение энкефалинов и их аналогов через гематоэнцефалический барьер крайне затруднено [4, 13]. Энкефалины играют важную роль в реализации периферических стресс-лимитирующих механизмов [13], а даларгин способствует приближению состояния пациентов к аутогенной норме нервно-психического благополучия [12]. Поэтому, учитывая роль стрессорных механизмов в патогенезе atopического дерматита [3, 7, 8, 10] и их взаимосвязь с иммунной системой [15], данный механизм представляется вполне реальным.

Кроме того, нельзя исключать возможность прямого влияния даларгина на иммунную систему. Известно, что δ -опиоидные рецепторы экспрессируются лимфоцитами в различных лимфоидных органах [18, 20]. Непосредственная модуляция лимфоцитов через δ -опиоидные рецепторы, в частности, нарушает пролиферацию Т-клеток и продукцию ИЛ-2 [19]. В литературе описано значительное количество эффектов лей-энкефалинов и их синтетических аналогов, в том числе иммуномодулирующие свойства, анальгетическая и противовоспалительная активность, что позволяет рассматривать их как важные сигнальные молекулы во взаимодействии регуляторных систем организма.

Все вышеизложенные механизмы могли в совокупности могли способствовать проявлению достоверных различий между исследуемыми группами в содержании в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10 и интерферона γ , имеющих важное патогенетическое значение при atopическом дерматите [3, 14, 20]. Взаимосвязь между степенью сдвигов уровней цитокинов и значениями индекса SCORAD подтверждает важное патогенетическое значение при atopическом дерматите исследованных цитокинов.

Следует также отметить, что после лечения даларгином наблюдалось снижение содержания в сыворотке крови как провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИФ γ), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Данный факт подтверждает данные о том, что механизмы регуляции продукции исследованных цитокинов тесно взаимосвязаны [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Медицинская книга, 2004. – 165 с.