

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛЬТАРАНА И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

© Силина Л.В., Донцова Е.В., Резников К.М.

Кафедра дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета, Курск;  
кафедра фармакологии  
Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж  
E-mail: [Ledn89@mail.ru](mailto:Ledn89@mail.ru)

В статье дана оценка клинической эффективности применения дельтарана и надвенного лазерного облучения крови в комплексном лечении atopического дерматита (АД). 30 пациентов помимо стандартной терапии получали дельтаран, 31 больной получал стандартную терапию и низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), 32 больных – стандартную терапию, дельтаран и НИЛИ, 30 пациентов – только стандартную терапию. Показана статистически достоверная положительная динамика показателей клинического, иммунологического (уровень внутриклеточных цитокинов IL-2, IL-4, INF- $\gamma$ , IgE в сыворотке крови) и психоэмоционального (выраженность депрессии и тревоги по шкале Цунга) статусов больных, получавших комплексное лечение, включающего дельтаран и НИЛИ, по сравнению со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, дельтаран, низкоинтенсивное лазерное излучение, иммунная система, цитокины.

## EFFICIENCY OF COMBINED DELTARAN AND LOW-INTENSITY LASER RADIATION IN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS

*Silina L.V., Dontsova E.V., Reznikov K.M.*

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

The paper assessed the clinical efficacy and Deltaran nadvennogo laser irradiation of blood in complex treatment of atopical dermatitis (AD). 30 patients in addition to standard therapy received Deltaran, 31 patients received standard therapy and low-intensity laser irradiation (LILI), 32 patients - a standard therapy, Deltaran and Neely, 30 patients - only standard therapy. Showed a statistically significant positive dynamics of clinical, immunological (level of intracellular cytokines IL-2, IL-4, INF- $\gamma$ , IgE in serum) and emotional (the severity of depression and anxiety on a scale of Zung) status of patients receiving comprehensive treatment, including Deltaran and Neely, compared with standard therapy.

**Keywords:** atopical dermatitis, Deltaran, low intensity laser radiation, immune system, cytokines.

Атопический дерматит (АД) - аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [11]. Высокая распространённость atopического дерматита, составляющая в мире 1-46% [2, 16], а в России 6,0 – 15,0 на 1000 населения [9], отсутствие возможности полного пожизненного излечения при этой патологии [13] свидетельствуют об актуальности поиска средств и способов повышения эффективности лечения данного заболевания. В этой связи наше внимание привлёк препарат дельтаран, основным действующим компонентом которого является синтетический нонапептид аналога дельта-сон индуцирующего пептида, оказываю-

щий стресс-протективное и адаптивное действие, и низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), успешно применяемое в дерматологической практике [5, 6, 7], одновременное применение которых при atopическом дерматите не изучено.

Цель исследования: изучить возможность повышения эффективности лечения больных atopическим дерматитом на основе применения дельтарана и НИЛИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 123 больных atopическим дерматитом в возрасте от 18 до 50 лет, из них мужчин – 60 (48,8%), женщин - 63 (51,2%) и 30 добровольцев аналогичного пола и возраста для расчета физиологической нормы показателей. В исследование были включены больные со среднетяжелой формой болезни (индекс SCORAD от 40 до 60 баллов).

Критерии включения пациентов в исследование: установленный дерматологический верифицированный диагноз АД в соответствии с критериями Hanifin G.M., Raika G. [15]; обострение заболевания на момент обследования, наличие рецидивов АД не менее 3-х раз в год, повышенный уровень IgE в сыворотке крови, добровольное информированное согласие больных на участие в исследованиях.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии обострения, противопоказания к назначению лекарственных препаратов и НИЛИ, несоблюдение режима лечения.

Больные были распределены на 4 группы: 1-я (контроль) группа получала только стандартное лечение (n= 30), 2-я – стандартное лечение + дельтаран (n= 31), 3-я – стандартное лечение + НИЛИ (n= 32), 4-я – стандартное лечение + дельтаран + НИЛИ (n= 30).

Стандартное лечение включало использование антигистаминных препаратов, гипосенсибилизирующих и детоксицирующих средств, энтеросорбентов, топических противовоспалительных препаратов.

Дельтаран (ООО «КОМКОН», г. Санкт-Петербург) вводили эндоназально. В работе использованы дозы препарата, рекомендованные производителем для достижения его стресслимитирующего и адаптогенного эффектов. Перед применением 0,3 мг препарата растворяли в 0,5 мл физиологического раствора, затем вводили эндоназально в среднюю часть носа в зону разветвления окончаний обонятельного нерва, как известно, не имеющего синапсов на пути в ЦНС, в каждый носовой ход по 1-2 капли с интервалом в одну минуту в течение 5-10 минут 2 раза в день - утром и вечером. Продолжительность лечения дельтараном составляла 10 дней, курсовая доза - 12 мг.

Для проведения лазеротерапии использовали полупроводниковый терапевтический лазерный аппарат «Матрикс-ВЛОК» с излучающей головкой КЛ-ВЛОК-405, с мощностью на конце световода 1,0-1,5 мВт, длиной волны 405 нм. Применялась модифицированная методика «ВЛОК-405» А.В. Гейница и С.В. Москвина [1] с использованием надвенозного доступа. Курс терапии предусматривал 10 процедур.

Оценку тяжести состояния очагов поражения кожи проводили на основании индекса SCORAD [14]. Определение концентрации интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4) и интерферона-гамма (IFN-γ) в лимфоцитах проводили методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cy Flow (Германия) по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител Beck-

man Coulter (anti-IFNγ-PE, anti-IL2-PE, anti-IL4, anti-CD3-FITC, США) после инкубации лимфоцитов периферической крови и их стимуляции ФМА (форбол-12-мирикат-13-ацетат, Sigma, США) *in vitro* в течение 6 часов. Уровень IgE в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе Immulite-2000. Для оценки выраженности тревоги и депрессии пациентов использованы шкалы Цунга [17]. Изучаемые показатели определяли при поступлении больных в стационар (1-2 день) и по окончании терапии (12-14 сутки).

Цифровые материалы обработаны статистически, для установления различий между средними величинами исследуемых параметров использовался параметрический критерий Стьюдента (внутри групп) или непараметрический (между группами) - Вилкоксона [10,12,17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения пациенты жаловались на зуд различной степени, нарушение сна, раздражительность, повышенную утомляемость, угнетённое настроение. В клинической картине заболевания доминировали обширные очаги поражения (лицо, шея, сгибательные поверхности верхних и нижних конечностей, кисти, верхняя часть груди, спина, другие участки кожи). Патологический процесс был представлен эритематозно-папулезными элементами, очагами лихенизации, эксфолиациями, корками, чешуйками. Стойкий белый дермографизм наблюдался у 79 (64,2%) больных, розовый – у 44 (35,8%).

В настоящее время ведущими механизмами развития атопического дерматита считают иммунные [2, 3] и психоэмоциональные нарушения [8], и потому представляет интерес изучение именно их участия в интенсификации лечения данного заболевания.

Изменение исследованных показателей в процессе лечения больных атопическим дерматитом представлено в табл. 1.

Известно, что цитокины IL-4 и IFNγ играют ведущую роль при АД в направленности иммунной реакции на антиген [4], поскольку IL-4 является фактором для индукции синтеза IgE В-лимфоцитами [3, 4].

Изучение внутриклеточных цитокинов в нашем исследовании показало, что продукция IL-2 и IL-4 у больных АД достоверно повышена, а IFN-γ достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами.

Цитокиновая активность Т-лимфоцитов в процессе различных видов лечения АД менялась в каждой группе по-разному. При стандартном лечении больных достоверных изменений в ак-

Изменение клинических и иммунологических показателей у больных атопическим дерматитом после использования различных видов лечения (M±m)

Показатель	Состояние	Группы пациентов			
		Контроль (n=30)	Станд.+ дельт. (n=31)	Станд.+НИЛИ (n=32)	Станд.+ дельт. +НИЛИ (n=30)
IL2 % CD3	До лечения	56,12±1,48	55,57±0,90	56,17±1,10	56,17±0,96
	После леч.	55,41±1,40	47,65±0,79**	51,94±1,12*	45,43±0,97**
IL2 % CD4	До лечения	57,53±1,66	57,16±1,47	57,56±1,32	57,30±0,95
	После леч.	57,32±1,72	49,57±1,37**	51,97±1,38*	47,05±1,03**
IL2 % CD8	До лечения	26,84±0,59	26,25±0,61	26,82±0,66	27,15±0,71
	После леч.	27,30±0,72	22,72±0,53**	24,75±0,42*	21,33±0,56**
IL4 % CD3	До лечения	15,33±0,37	15,56±0,46	15,29±0,31	15,83±0,58
	После леч.	14,82±0,34	10,99±0,39**	12,84±0,25**	6,92±0,30**
IL4 % CD4	До лечения	16,20±0,48	16,31±0,44	16,27±0,48	15,96±0,45
	После леч.	16,53±0,47	11,28±0,41**	13,50±0,35**	9,22±0,31**
IL4 % CD8	До лечения	2,93±0,05	2,97±0,06	2,90±0,05	2,85±0,07
	После леч.	2,84±0,06	2,05±0,06**	2,01±0,08**	1,24±0,05**
IFN-γ % CD3	До лечения	13,1±0,22	12,89±0,28	12,94±0,24	12,56±0,40
	После леч.	13,58±0,38	15,45±0,29**	15,61±0,17**	16,85±0,45**
IFN-γ % CD4	До лечения	13,37±0,28	13,05±0,28	13,36±0,24	13,02±0,37
	После леч.	13,64±0,39	15,53±0,27*	15,37±0,23*	18,03±0,49**
IFN-γ % CD8	До лечения	13,46±0,24	13,21±0,27	13,39±0,25	13,22±0,35
	После леч.	13,35±0,53	15,27±0,33*	15,46±0,24*	16,89±0,48**
IgE, ME/мл	До лечения	89,96±1,76	88,12±2,29	86,96±2,22	88,58±2,50
	После леч.	84,32±1,86	60,12±2,08*	53,08±1,94*	41,85±1,27*
Депрессия, баллы	До лечения	43,27±2,66	42,32±2,47	41,47±2,62	39,90±2,69
	После леч.	39,23±2,56	38,00±2,43	37,81±2,57	34,50±2,58
Тревога, баллы	До лечения	69,57±1,33	69,48±1,18	69,38±1,31	68,53±1,29
	После леч.	65,83±1,35	29,87±1,19*	50,19±1,29*	13,83±0,73*
SCORAD, баллы	До лечения	49,88±1,31	50,19±1,17	49,58±1,34	48,64±1,32
	После леч.	41,68±1,11*	29,03±0,65*	35,36±0,99*	21,62±0,72*

Примечание: \* – p<0,05, \*\* – p<0,001 – достоверность отличий относительно состояния до лечения.

тивности Т-лимфоцитов относительно продукции цитокинов и интерферона в процессе лечения не произошло. При включении дельтарана в комплексную терапию больных активность Т-лимфоцитов индуцировать интерлейкины CD3, CD4, CD8 для IL2 снизилась по сравнению с состоянием до лечения соответственно на 14,2%, 13,3% и 13,4% (p<0,05), а для IL4 – на 29,3%, 30,8% и 31,0% (p<0,001). Одновременно наблюдалось достоверное повышение индукции интерферона соответственно на 19,9%, 19,0% и 15,6% (p<0,05). Следовательно, дельтаран способствовал устранению выраженности иммунных нарушений при АД, оказывая иммуномодулирующее действие.

Включение в комплексную терапию больных НИЛИ также оказало положительное действие на уровень цитокинов и интерферона. Так, активность Т-лимфоцитов индуцировать интерлейкины

CD3, CD4, CD8 для IL2 достоверно уменьшилось на 10,0% по сравнению с состоянием до лечения (p<0,05), а для IL4 снизилась соответственно на 16,1%, 17,0% и 30,7% (p<0,01). На этом фоне имело место повышение индукции интерферона соответственно на 20,6%, 15,1% и 15,5% (p<0,05).

Одновременное применение дельтарана и НИЛИ в комплексной терапии больных суммировало их положительное действие на показатели иммунологического состояния организма, что подтверждают следующие данные: активность Т-лимфоцитов индуцировать интерлейкины CD3, CD4, CD8 для IL2 достоверно снизилась соответственно на 19,0%, 17,9% и 21,4% (p<0,01), а для IL4 CD3, CD4, CD8 – на 56,3%, 42,2% и 56,5% (p<0,001). При этом значительно повысилось количество Т-лимфоцитов к продукции интерферона: на 34,2%, 38,5% и 27,7% (p<0,001). Следовательно, комбинированное использование дельта-

рана и НИЛИ при лечении АД в сочетании с традиционной терапией в значительной мере восстанавливает исследуемые показатели иммунной системы организма.

Важным индикатором нарушений гуморального звена иммунитета при АД является уровень IgE в сыворотке крови. До лечения у пациентов регистрировалось повышенное содержание IgE в сыворотке крови более чем в 3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами. В процессе стандартной терапии произошло снижение этого показателя всего на 6,3% ( $p > 0,05$ ). При включении в программу лечения дельтарана отмечено достоверное уменьшение концентрации IgE на 31,8% ( $p < 0,001$ ), а при использовании НИЛИ – на 39,0% ( $p < 0,001$ ) относительно его значений до лечения. Наиболее значимое снижение уровня IgE имело место при одновременном применении дельтарана и НИЛИ – на 52,8% ( $p < 0,001$ ), т.е. более чем в 2 раза в сравнении с состоянием до лечения. Эти данные подтверждают ранее выявленное нами явление: суммирование лечебного действия дельтарана и НИЛИ.

Известно, что при АД может быть нарушено психоэмоциональное состояние пациентов, в частности, характеризующееся появлением признаков депрессии и тревоги. Изменение данных показателей в процессе различных видов лечения свидетельствует о том, что стандартное лечение практически не меняет у больных АД выраженности проявлений депрессии и тревоги. При включении в программу лечения дельтарана показатели депрессии изменяются незначительно, а показатели тревоги стали меньше более чем в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Использование НИЛИ с лечебной целью также снижает только выраженность тревоги, однако в меньшей степени по сравнению с дельтараном – на 27,7% ( $p < 0,001$ ). Одновременное включение в терапевтический комплекс больных АД дельтарана и НИЛИ приводит к уменьшению показателей депрессии на 13,5%, а показателей тревоги – на 79,8% ( $p < 0,001$ ). Представленные данные указывают на то, что при всех видах лечения проявления субклинической депрессии практически не устраняются, а проявления тревоги снижаются в значительной степени и, особенно, при одновременном применении дельтарана и НИЛИ.

В имеющихся исследованиях АД выявлена патогенетическая связь между повышением уровня цитокинов Th2-профиля и развитием состояния тревоги [8]. В нашем исследовании также снижение в процессе лечения ИЛ-4 сопровождается уменьшением более чем в 2 раза показателей тревоги, особенно при комбинированном применении дельтарана и НИЛИ.

Исследование показало, что у пациентов до лечения среднее значение индекса SCORAD в группах соответствовала средней степени тяжести заболевания.

Сравнительная характеристика индекса SCORAD при различных видах лечения АД показала, что при использовании различных видов терапии больных АД можно констатировать уменьшение во всех четырех группах больных тяжести дерматологических изменений. Так, применение стандартного лечения сопровождалось уменьшением индекса SCORAD на 16,4% ( $p < 0,001$ ), при включении в программу лечения дельтарана это снижение составило 42,2% ( $p < 0,001$ ), НИЛИ – 28,7% ( $p < 0,001$ ), а при применении стандартной терапии с НИЛИ и дельтараном – 55,5% ( $p < 0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженное повышение эффективности лечения АД наблюдается при одновременном применении дельтарана и НИЛИ. Использование дельтарана и НИЛИ в комплексном лечении больных АД привело к нормализации сна, исчезновению зуда, регрессу папулезных элементов, экскориаций, корок, с сохранением в отдельных очагах лихенификации и сухости кожи. При этом переносимость дельтарана и НИЛИ была хорошей. За период лечения не было выявлено побочных явлений и осложнений. Важно отметить, что на фоне интраназального введения дельтарана и процедур лазеротерапии у многих пациентов стала возможной отмена антигистаминных препаратов и топических кортикостероидов.

В группе больных, получавших только стандартное лечение, длительность терапии составила  $14,37 \pm 0,15$  койко/дней, при включении дельтарана –  $12,26 \pm 0,16$  койко/дней, лазеротерапии –  $13,011 \pm 0,11$  койко/дней, а при одновременном использовании стандартной терапии, дельтарана и НИЛИ –  $11,27 \pm 0,14$  койко/дней.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных со среднетяжелыми формами атопического дерматита одновременно дельтарана и НИЛИ значительно повышает эффективность стандартного лечения, в основе чего лежит улучшение иммунного и психоэмоционального статусов больных. В ходе исследования продемонстрирована высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость большими лечебными дельтараном и НИЛИ, что позволяет рекомендовать их к применению в терапии атопического дерматита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови:

- «ВЛОК+УФО» и «ВЛОК-405». – М. – Тверь, 2009. – 40 с.
2. *Диагностика* и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии / Американская академия аллергологии, астмы и иммунологии / группа PRACTALL. Российский аллергологический журнал (приложение) – М., 2006. – 40 с.
  3. *Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Коган М.М.* Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения атопического дерматита у детей // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2004. – № 4. – С. 40–48.
  4. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.Л.* Атопический дерматит. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и терапии // *Лекции по актуальным проблемам педиатрии.* – РГМУ. – М. – 2000. – С. 471–480.
  5. *Круглова Л.С.* Применение естественных физических факторов в лечении и реабилитации больных атопическим дерматитом // *Вестник восстановительной медицины: Диагностика. Оздоровление. Реабилитация.* – 2008. – № 2. – С. 85–89.
  6. *Круглова Л.С.* Физиотерапевтическое лечение больных атопическим дерматитом: научное издание // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2006. – № 2. – С. 7–13.
  7. *Орехова Э.М., Круглова Л.С.* Использование физиотерапевтических методов на разных этапах реабилитации больных атопическим дерматитом // *Вестник восстановительной медицины.* – 2007. – Т. 21, № 3. – С. 78–80.
  8. *Павлова О.В., Скрипкин Ю.К.* Новые аспекты патогенеза атопического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2009. – № 1. – С. 38–41.
  9. *Самсыгина Г.А., Баранов А.А., Володин Н.Н. и др.* Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей. – М., 2007. – 327 с.
  10. *Сидоренко Е. В.* Методы математической обработки в психологии. – СПб.: ООО «Речь», 2002. – 350 с.
  11. *Хаитов Н.М., Кубанова А.А.* Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. – М.: «Фармарус Принт», 2002. – 192 с.
  12. *Ellis C, Luger T.* International Consensus Conference of Atopic Dermatitis II Clinical update and current treatment strategies // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148. – P. 3–10.
  13. *European Task Force on Atopic Dermatitis.* Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index // *Dermatology.* – 1993. – Vol. 186. – P. 23–31.
  14. *Hanifin J.M., Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Dermatol. Venereol.* – 1980. – Vol. 92, N 1. – P. 44–47.
  15. *Trepka M.J., Heinrich J., Wichmann H.E.* The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison // *Rev. Environ. Health.* – 1996. – Vol. 11. – P. 119.
  16. *Wilcoxon F.* Individual Comparison by Ranking Methods // *Biometrika Bulletin.* – 1945. – N 1. – P. 80–83.
  17. *Zung W.W.K.* How Normal is Anxiety? // *Current concepts.* – 1980. – 341 p.