

Применение полиненасыщенных жирных кислот в комплексной терапии атопического дерматита у детей

Т.А.Нагаева, Ю.П.Часовских

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Под наблюдением находилось 35 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с атопическим дерматитом. У 20 детей проведена традиционная базисная терапия, в терапевтический комплекс 15 больных был включен препарат, включающий комплекс ω -3 жирных кислот. Через месяц от начала лечения у пациентов, получавших данный препарат, отмечена достоверная положительная динамика клинических и биохимических показателей (перекисного окисления липидов, липидного спектра мембран эритроцитов). Полученные результаты могут свидетельствовать об определенном мембраностабилизирующем действии полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, полиненасыщенные жирные кислоты, цитоплазматические мембраны, перекисное окисление липидов

Administration of polyunsaturated fatty acids in comprehensive treatment of atopic dermatitis in children

T.A.Nagaeva, Yu.P.Chasovskikh

Siberian State Medical University, Tomsk

We followed up a total of thirty-five 3-to-15-year-old children suffering from atopic dermatitis. Of these, twenty children underwent the conventional basic therapy, with the remaining 15 patients also receiving complex of polyunsaturated fatty acids. One month after the beginning of treatment, the patients given above-mentioned complex showed reliably positive dynamics of the clinical indices and biochemical parameters (lipid peroxidation, erythrocytic-membrane lipid spectrum). The obtained findings may be indicative of a certain membrane-stabilizing effect of polyunsaturated fatty acids.

Key words: children, atopic dermatitis, polyunsaturated fatty acids, cytoplasmic membranes, lipid peroxidation

Хроническое аллергическое воспаление и гиперреактивность кожи составляют патогенетическую основу атопического дерматита [1–3]. К настоящему моменту благодаря наличию широкого арсенала противовоспалительных средств (топических глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов последних поколений) терапия клинических симптомов острой фазы атопического дерматита, как правило, достигает желаемого результата. В то же время нет достаточно эффективных схем лечения, позволяющих контролировать хроническую фазу заболевания. Длительно существующее, значительное по тяжести аллергическое воспаление с преобладанием механизмов поздней фазы приводит в итоге к прогрессированию кожной гиперчувствительности, развитию труднообратимых резидуальных изменений кожи и формированию косметических дефектов.

Полученные сведения о роли полиненасыщенных жирных

кислот (ПНЖК) семейства омега-3 (ω -3) и их производных – эйкозаноидов в развитии гиперреактивности и формировании аллергического воспаления позволяют рассматривать упомянутые соединения в качестве новой группы противовоспалительных агентов, эффективных при различных дерматозах [4, 5]. В последние годы опубликованы положительные результаты клинического применения средств, содержащих ω -3 жирные кислоты, при псориазе, атопическом и себорейном дерматите [6–8].

Механизм действия ω -3 жирных кислот связывают с их включением в цитоплазматические мембраны [9]. Изменение состава полиненасыщенных жирных кислот в мембранах клеток влияет на их чувствительность к действию гормонов, IgE, цитокинов, модулирует текучесть липидов в мембране, оказывает воздействие на активность ферментов, транспортных молекул. В определенной степени противовоспалительная активность ω -3 жирных кислот связана со снижением синтеза медиаторов воспаления (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, лейкотриенов B₄, C₄, E₄, фактора активации тромбоцитов) [6, 10–13].

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность базисной терапии и терапии в комбинации с полиненасыщенными жирными кислотами в лечении атопического дерматита у детей.

Для корреспонденции:

Юлия Павловна Часовских, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Телефон: (3822) 53-1022

Статья поступила 31.07.2003 г., принята к печати 13.08.2003 г.

Пациенты и методы

Проведено открытое рандомизированное клинико-фармакологическое исследование в двух параллельных группах.

Критерии включения: верифицированный диагноз «атопический дерматит», возраст от 3 до 15 лет, наличие симптомов обострения кожного процесса.

Больные с младенческой формой заболевания не включались в исследование по следующим причинам: 1) дети раннего возраста дают весьма позитивную реакцию на традиционные схемы лечения атопического дерматита; по-видимому, это связано с преобладанием у них острой фазы аллергического воспаления [14], обратимостью вторичной микротромбоваскулитной реакции [15], локализацией патологических изменений преимущественно в эпидермисе [16] и отсутствием хронических дистрофических изменений кожи и придатков; 2) использованный нами в качестве источника ПНЖК препарат выпускается в форме желатиновых капсул, что затруднило бы правильную дозировку и дачу препарата маленьким детям; 3) 100% обследованных нами детей с младенческой формой атопического дерматита имели пищевую сенсibilизацию, что настораживало в плане возможности развития аллергической реакции на компоненты желатиновой капсулы препарата.

Первую группу составили 20 пациентов, получавших только базисную терапию. Препарат, содержащий -3 полиненасыщенные жирные кислоты (не менее 25%), дополнительно назначался по достижении подострого периода 15 детям, составившим вторую группу, из расчета 2,1 мг на 1 кг массы тела в сутки -3 кислот в течение 3 нед. Побочных явлений при использовании указанного препарата не зафиксировано.

Характер системной и наружной терапии у детей первой и второй групп существенно не различался. Распределение по полу, возрасту и тяжести обострения процесса (по шкале TIS) в обеих группах было сопоставимо. Контрольную группу составили 20 здоровых детей аналогичного возраста, не имеющие отягощенной наследственности по атопии.

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов (индекс TIS определяли 1 раз в неделю) и показателей перекисного окисления липидов, липидного состава мембран эритроцитов.

В качестве модели для изучения активности процессов перекисного окисления липидов нами была выбрана мембрана эритроцитов как универсальная структурная единица, отражающая состояние плазматических мембран на уровне целостного организма. Мембраны эритроцитов получали, используя принцип гипоосмотического гемолиза по методу Dodge с соавт. (1993). Диеновые конъюгаты определяли спектрофотометрией в УФ-области. Содержание малонового диальдегида определяли в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972). Липидный экстракт получали по методу J.Folch и соавт. (1957). Общие липиды определяли колориметрически с использованием сульфованилинового реактива. Общее содержание фосфолипидов рассчитывали по образованию гидрофобного комплекса с ферротрицианатом аммония.

Для разделения липидов использовали метод одномерной восходящей хроматографии на пластинах «Silufol UV 254» (Чехия). Разделение нейтральных липидов проводили в системе растворителей гексан – диэтиловый эфир – метанол – ледяная уксусная кислота в соотношении 90 : 20 : 3 : 2 соответственно. Фосфолипиды разделяли в системе растворителей, которая состояла из смеси хлороформ – метанол – ледяная уксусная кислота – вода в соотношении 60 : 25 : 1 : 4 соответственно. Активность каталазы в гемолизате эритроцитов определяли по снижению содержания перекиси водорода в пробе (Королюк М.А., 1988). Специальное биохимическое исследование в обеих группах проводилось дважды: в момент поступления и после окончания лечебного курса.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении клинической динамики атопического дерматита у больных первой и второй групп следует отметить, что к концу 1-й недели, по мере купирования остро-воспалительного процесса на коже, показатели индекса TIS в обеих группах были сопоставимы (табл. 1). Снижение индекса TIS на этом этапе отмечалось преимущественно за счет уменьшения балльной оценки симптомов острой фазы воспаления (эритема, отечность, экссудация/корочки). Начиная с 3-й недели наблюдения снижение индекса TIS во второй группе происходило более быстрыми темпами, за счет уменьшения балльной оценки симптомов лихенификации, сухости, эскориаций и площади пораженной поверхности. К 30-му дню у всех детей второй группы значение индекса TIS было ниже 9 баллов (в среднем $8,20 \pm 0,41$ балла) и имело достоверную разницу с первой группой ($p < 0,01$). Клиническое улучшение у больных атопическим дерматитом, принимавших комплекс ПНЖК, сопровождалось также уменьшением дистрофических изменений волос и ногтей.

Наряду с оценкой клинических симптомов прослеживали динамику показателей перекисного окисления липидов и липидного состава мембран эритроцитов.

К концу 4-й недели в процессе базисной терапии атопического дерматита у детей первой группы не происходило восстановления баланса в системе перекисного окисления липидов и липидного спектра мембран эритроцитов. Хотя отмечалась тенденция к нормализации, большинство показателей сохраняло достоверную разницу с контролем – на фоне повышенного уровня промежуточных и конечных продуктов перекисаации, активности каталазы наблюдались разнонаправленные сдвиги липидного состава клеточных мембран (табл. 2).

Исследование перекисаации и липидного спектра мембран эритроцитов во второй группе пациентов показало позитивное влияние комплекса ПНЖК на изучаемые параметры.

Таблица 1. Динамика индекса TIS ($X \pm m$, баллы) в группах детей, больных АД, в процессе лечения

Группа	Срок исследования				
	Поступление	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
Первая	$33,57 \pm 1,44$	$25,53 \pm 1,10$	$21,16 \pm 1,37$	$18,55 \pm 0,98$	$16,27 \pm 0,71$
Вторая	$37,90 \pm 1,03$	$27,96 \pm 1,21$	$20,08 \pm 1,41$	$12,10 \pm 0,85$	$8,2 \pm 0,64^*$

Достоверно в сравнении с 1-й группой при $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели ПОЛ и липидного состава мембран эритроцитов до и после базисной терапии АД, $X \pm t$

Показатель	До лечения	После лечения
Диеновые конъюгаты, усл. ед на 1 мг белка	0,45 ± 0,04*	0,32 ± 0,02**
Малоновый диальдегид, нмоль / мг белка час	3,58 ± 0,15*	3,14 ± 0,06*
Каталаза, ммоль / мин мг белка	0,19 ± 0,007*	0,13 ± 0,005*,**
Нейтральные липиды, %		
эстерифицированный холестерин	23,22 ± 0,56*	18,56 ± 0,65**,**
жирные кислоты	18,79 ± 0,30*	16,99 ± 0,53*
холестерин	34,41 ± 0,50*	30,25 ± 0,27*,**
Фосфолипиды, %		
фосфатидилэтаноламин	36,36 ± 0,59*	33,51 ± 0,35***
фосфатидилсерин	21,96 ± 0,47*	17,66 ± 0,61***
фосфатидилхолин	24,94 ± 0,49*	28,57 ± 0,64*,**
сфингомиелин	12,00 ± 0,55*	14,36 ± 0,68*

Достоверность различных показателей при $p < 0,05$: одна звездочка – в сравнении с контролем, две – в сравнении с исходными показателями.

После 3-недельного курса лечения препаратом у больных отмечалась нормализация уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы, содержания жирных кислот, холестерина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, отчетливая позитивная тенденция в отношении содержания эфиров холестерина, фосфатидилсерина, фосфатидилхолина (табл. 3).

Следовательно, включение в комплексную патогенетическую терапию детских и подростковых форм атопического дерматита комплекса ПНЖК способствует нормализации уровня пероксидации, восстановлению липидного спектра мембран эритроцитов, что сопровождается более быстрой положительной динамикой клинических проявлений болезни.

Обсуждая полученный положительный эффект у детей с атопическим дерматитом, можно предположить, что он обусловлен несколькими причинами: уменьшением вегетативного дисбаланса в результате восстановления липидного микроокружения для -адренорецепторного аппарата, уменьшением воспаления, гипоксии, микроциркуляторных нарушений в результате смещения синтеза медиаторов в сторону противовоспалительных, антиагрегационных, повышения гибкости эритроцитарной мембраны и сродства гемоглобина к кислороду.

Дефицит полиеновых кислот меняет физико-химические свойства плазматической мембраны и нарушает функцию мембранных рецепторов, ферментов. Лейкотриены, которые синтезируются из -3 кислот, менее активно индуцируют локальное воспаление и хемотаксис нейтрофилов по сравнению с лейкотриенами -6 группы, а также подавляют синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления. Особого внимания заслуживает способность -3-кислот блокировать синтез фактора активации тромбоцитов, являющегося универсальным промотором как аллергического, так и бактериального воспаления.

-3-кислоты являются также синергистами природных антиоксидантов и способствуют повышению эффективности их действия. Кроме того, входя в состав мембран клеток крови, -3-кислоты повышают гибкость мембран, что имеет существенное значение при прохождении крови через тканевые капилляры и способствует нормализации микроциркуляторных расстройств, характерных для атопического дерматита.

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и липидного состава мембран эритроцитов до и после комплексной терапии атопического дерматита, $X \pm t$

Показатель	До лечения	После лечения
Диеновые конъюгаты, усл. ед / мг белка	0,46 ± 0,02*	0,25 ± 0,02***
Малоновый диальдегид, нмоль / мг белка час	3,42 ± 0,08*	2,66 ± 0,06**
Каталаза, ммоль / мин мг белка	0,17 ± 0,010*	0,07 ± 0,004***#
Нейтральные липиды, %		
эстерифицированный холестерин	18,71 ± 0,71*	13,95 ± 0,75***#
жирные кислоты	17,94 ± 0,72*	15,56 ± 0,60**
холестерин	30,30 ± 0,70*	26,65 ± 0,45***#
Фосфолипиды, %		
фосфатидилэтаноламин	34,20 ± 0,52*	32,14 ± 0,37**
фосфатидилсерин	23,40 ± 1,32*	15,21 ± 0,82***#
фосфатидилхолин	28,80 ± 1,15*	35,68 ± 0,66***#
сфингомиелин	13,58 ± 0,71*	16,95 ± 0,51***

Достоверность различий показателей при $p < 0,05$: * – в сравнении с контролем, ** – в сравнении с базисной терапией, # – в сравнении с исходными показателями.

Доказано, что применение ПНЖК вызывает активацию гликолитических реакций и реакций пентозофосфатного пути в эритроцитах, что сопровождается стабилизацией сродства гемоглобина к кислороду [17].

Помимо вышесказанного, в последние годы обсуждается способность полиненасыщенных жирных кислот ингибировать клеточную пролиферацию [18]. Считается, что -3-кислоты способны подавлять пролиферативную активность посредством снижения транскрипции регуляторных белков на уровне ДНК, вероятно, конформационно-опосредованным механизмом путем влияния на ДНК-связанные липиды [19]. Возможно, этот механизм реализуется в схеме иммуногенеза атопического дерматита.

Выводы

1. Базисная терапия атопического дерматита, несмотря на положительную клиническую динамику основного процесса, недостаточно контролирует симптомы поздней фазы аллергического воспаления, не приводит к устранению дисбаланса в липидном спектре мембран эритроцитов, вызванного активацией свободно-радикального окисления.

2. Включение в состав комплексной терапии атопического дерматита препарата, содержащего смесь -полиненасыщенных жирных кислот, нормализует уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активность каталазы, содержание жирных кислот, холестерина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина, снижая тем самым дестабилизацию клеточных мембран, что сопровождается более надежным контролем симптомов хронической фазы аллергического воспаления.

Литература

- Ревакина В.А., Балаболкин И.И., Намазова Л.С. Ранняя диагностика, особенности клинического течения и принципы терапии атопического дерматита у детей. М.; 1998; 23.
- Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. М.: БУК лтд: 1998; 300.
- Суворова К.Н. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии. Русский медицинский журнал 1999; 6: 363–7.

- 4 Кутузова И.В., Волков А.И., Миллер Л.Г. Экспериментальное исследование противоаллергической активности рыбьего жира эйковит Вестник дерматологии и венерологии 1999, 6: 40–4.
- 5 Горелова Ж.Ю., Ладодо К.С., Левачев М.М. и др. Роль полиненасыщенных жирных кислот в лечебном питании детей с аллергическими заболеваниями Вопросы питания 1999, 1: 31–5
- 6 Пампура А.Н., Погосий Н.Н., Чебуркин А.А. и др. Опыт применения ПНЖК ω -3 у детей с atopическим дерматитом Лечащий врач 2000; 7: 44–6.
- 7 Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. и др. Комплексное лечение некоторых дерматозов с использованием новых отечественных фосфолипидных препаратов Российский журнал кожных и венерологических болезней 2001, 5: 19–22
8. Watanabe T., Kuroda Y. The effect of a newly developed ointment containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the treatment of atopical dermatitis J Med Invest, 1999; 46(3-4): 173–7
- 9 Van-Meter A.R., Ehringer W.D., Stillwell W. Aged lymphocyte proliferation following incorporation and retention of dietary ω -3 fatty acids Mech Ageing Dev 1994; 75(2): 95–114
10. Кириллов О.И., Тюпелев П.А. К вопросу о влиянии ω -3 полиеновых жирных кислот на развитие острого воспаления в эксперименте. Вопросы питания 1994; 4: 20–2.
- 11 Reddy A.C.P., Lokech B.R. Studies on anti-inflammatory activity of spice principles and dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids on carrageenan-induced inflammation in rats J Med Invest 1994, 38(6): 349–58
- 12 Soyland E., Funk J., Rajka G., et al. Dietary supplementation with very long-chain ω -3 fatty acids in patients with atopical dermatitis Br J Dermatol 1994; 130(6): 757–64.
- 13 Yagaloff K.A., Franco L., Simko B., et al. Essential fatty acids are antagonist of the leukotriene B4 receptor Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids 1995, 52(5): 293–7
- 14 Огородова Л.М., Пашков В.К., Нагаева Т.А. и др. Atopический дерматит у детей: клиническая характеристика и этапное лечение Томск: Том. ун-та, 2000, 94
- 15 Нагаева Т.А., Огородова Л.М., Балашева И.И. и др. Патология мембран эритроцитов и микроциркуляция при atopическом дерматите у детей Томск: «Печатная мануфактура», 2001; 156.
- 16 Atopический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика Научно-практическая программа М Информатик; 2000; 76
17. Поличев М.И., Коношенко С.В., Толкачева Н.В. и др. Влияние биологических пищевых добавок, содержащих ПНЖК, на активность некоторых эритроцитарных ферментов и сродство гемоглобина к кислороду у спортсменов-волейболистов при воздействии интенсивных физических нагрузок Вопросы питания 1999, 3: 7–8
18. Joulain C., Guichardant M., Lagarde M. Influence of polyunsaturated fatty acids on lipid metabolism in human blood mononuclear cells and early biochemical events associated with lymphocyte activation J Lipid Mediat Cell Signal 1995; 11(1): 63–79.
- 19 Рыжов С.В. Влияние полиеновых кислот ω -3 ряда на процессы перекисного окисления и состав ДНК-связанных липидов в гепатоцитах крыс. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук Томск; 1999, 24.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии atopического дерматита

Распространенность atopического дерматита среди детей постоянно увеличивается. Хотя большинство пациентов имеют умеренную выраженность заболевания, atopический дерматит может быть причиной значительных проблем пациентов и их окружения, с весьма существенными социальными и финансовыми потерями. Распространенность atopического дерматита в западных странах составляет 15–20%. Многие новые методы лечения, как было показано, являются терапевтически эффективными, в особенности при тяжелых формах заболевания. Например, использование циклоспорина А, интерферона, такролимуса и внутривенного иммуноглобулина. Эти методы лечения, сравнительно с использованием смягчающих средств и топических кортикостероидов, весьма дорогостоящи и могут иметь серьезные побочные эффекты, что ограничивает их использование. Однако преимущество подобных методов лечения перед традиционной терапией состоит в сохранении эффективности даже после окончания лечения. В связи с ограничениями финансовых затрат на здравоохранение и государственными мероприятиями, направленными на уменьшение стоимости лечения, фармакоэкономические исследования приобретают чрезвычайную важность для последующей рекомендации того или иного метода лечения. Большое значение, в связи с этим, имеет исследование возможности уменьшения непрямого стоимости. К сожалению, на сегодняшний день среди пациентов с atopическим дерматитом проводится недостаточное количество фармакоэкономических исследований, что диктует необходимость срочного решения этой проблемы.

Источник: *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 249–55