ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

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

Кафедра дерматовенерологии, кафедра патофизиологии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

Фармакологический препарат даларгин, являющийся синтетическим аналогом лей-энкефалина, применяли при атопическом дерматите в стадии обострения путем эндоназального капельного и электрофоретического введения. Для оценки проводимого лечения использовали индекс SCORAD, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) и определяли в крови содержания АКТГ, кортизола, СТГ и лей-энкефалина.

Сравнение показателей исследованных дерматологических индексов у больных, получавших лечение с даларгином или только стандартную терапию, показало высокую эффективность препарата, наиболее выраженную при его эндоназальном электрофоретическом введении. При этом индекс ДИКЖ снизился на 80%, SCORAD – на 90% на фоне существенного увеличения содержания в крови лей-энкефалина, АКТГ и в меньшей степени – СТГ.

Ключевые слова: атопический дерматит, даларгин, лей-энкефалин, электрофорез, адаптивные гормоны.

INFLUENCE OF DALARGIN ON EFFICIENCY OF ATOPIC DERMATITIS THERAPY

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

**Dermatovenerology Department, Pathophysiology Department
of the Kursk State Medical University, Kursk**

The Pharmacological preparation Dalargin is synthetic analogue of leu-enkephalin. It is used in exacerbation of atopic dermatitis by endonasal route and endonasal electroforetic application. To estimate the treatment performed SCORAD index was used, and the dermatological life quality index (DLQI), as well as the content of ACTG, Cortizole, STG and leu-enkephalin in the blood was determined.

The comparison of indicators of the dermatological indices investigated in the patients treated with Dalargin or standard therapy alone has shown the high efficiency of the preparation mostly expressed in endonasal electroforetic introduction. Thus, DLQI has decreased by 80%, SCORAD by 90% as compared to the essential increase in the leu-enkephaline, ACTG and, to a lesser degree, STG in the blood.

Key words: atopic dermatitis, Dalargin, leu-enkephalin, electroforesis, adaptive hormones.

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим дерматозом мультифакториальной природы, часто встречающимся в популяции любого возраста. Причина возникновения дерматоза остается невыясненной, несмотря на огромное внимание, уделяющееся изучению этого заболевания, которое приводит к снижению качества жизни, потере трудоспособности, снижает социальную адаптацию больных, что индуцирует депрессивные и невротические состояния [3, 6, 9]. Наличие у пациентов стресса и, как следствие, невроза зачастую является одним из пусковых факторов заболевания. Наличие у больных хронического зуда кожи, ее сухо-

сти, эксфолиации, выраженного косметического дефекта с локализацией на открытых участках тела и на лице ухудшает психологическое состояние пациентов.

В настоящее время в лечении атопического дерматита используются различные фармакологические препараты: кортикостероидные гормоны, иммуномодуляторы, цитостатики, иммунодепрессанты [5, 6, 9, 13, 16]. Во многом данное обстоятельство обусловлено отсутствием единого мнения о патогенезе заболевания. Известно, что каждому периоду жизни человека свойственны определенные механизмы адаптации к хроническому рецидивирующему дерматозу, но для всех возрас-

тов характерны дисморфофобические, психосоматические проблемы и сложности в профессиональной деятельности. Внешний вид человека, его субъективные ощущения и особенности терапии ущемляют возможности полноценной жизнедеятельности, что приводит к резкому снижению качества жизни больного. Поэтому поиск эффективных методов лечения атопического дерматита является современной актуальной задачей [3, 9, 10, 18].

Согласно данным литературы, около 40% больных связывают возникновение дерматоза с предшествующим стрессорным воздействием [3, 5, 17]. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что стрессорные факторы вызывают у пациентов, страдающих псориазом и экземой, напряжение стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, что нередко приводит к их перенапряжению и истощению [6, 7, 9, 10]. Данное обстоятельство может иметь место и у больных атопическим дерматитом, который является стресс-индуцированным дерматозом. Важнейшим компонентом стресс-лимитирующей системы организма являются опиоидные пептиды, в частности энкефалины.

В связи с этим целью данной работы являлось изучение клинической эффективности фармакологического препарата даларгина, являющегося синтетическим аналогом лей-энкефалина, в составе комплексной терапии атопического дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено с участием 98 больных, 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 три обследуемые группы, рандомизированные по полу, возрасту, течению заболевания, наличию сопутствующей патологии. В первой группе (28 человек) проводили традиционное

лечение, которое включало антигистаминные препараты (кларитин), детоксицирующие средства (энтеросгель), витамины А, В₆, В₁₂, С, инъекции глюконата кальция, наружные стероидные лекарственные формы (элоком, адвантан) в зависимости от стадии кожного процесса.

Вторая группа (35 человек) наряду с традиционным лечением получала препарат даларгин (ОАО "Вектор-БиоПродукт", Новосибирск), 0,5 мг сухого вещества которого растворяли в 1,0 мл физиологического раствора и вводили эндоназально в каждый носовой ход один раз в день. Курсовая доза составляла 20 мл.

В третьей группе (35 человек) традиционное лечение сочеталось с эндоназальным электрофоретическим введением даларгина в аналогичных дозировках. 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.

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, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и /или нарушение сна).

Для контроля эффективности проводимого лечения использовали индекс SCORAD, который является объективным параметром, включающим в себя площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, 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, которую устанавливают по "правилу ладони" (поверхность 1 ладони составляет 1% всей площади кожи), определяется в процентах, 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].

Наряду с индексом SCORAD определяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), который является субъективным индексом оценки степени негативного влияния атопического дерматита на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом качество его жизни. ДИКЖ позволяет определить уровень отрицательного влияния заболевания на различные стороны жизнедеятельности (быт, учеба, работа, интимные отношения) и используется для оценки тяжести состояния больного и в своей динамике как критерий эффективности проводимой терапии [1]. Подсчет ДИКЖ производится простым суммированием баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов, минимальное – 0. Чем больше баллов, тем большее влияние оказывает заболевание на качество жизни.

Содержание в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ), соматотропного гормона (СТГ), кортизола и лей-энкефалина определяли методом твердофазного иммуно-

ферментного анализа с использованием наборов фирмы "БиоХимМак" (Россия).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, до начала лечения во всех группах индексы ДИКЖ и SCORAD имели близкие значения. Данный факт свидетельствует об адекватном распределении больных, обеспечившем равные исходные условия для разных способов лечения.

У больных, получавших стандартное лечение, по его окончании ДИКЖ уменьшился на 60% ($p < 0,01$) в сравнении с его значениями до начала лечения. Использование даларгина оказывало существенное положительное влияние на эффективность проводимого лечения. Так, на фоне эндонозального капельного введения препарата ДИКЖ снизился на 76% ($p < 0,001$) в сравнении с показателями до лечения и на 38% ($p < 0,05$) по отношению к его значениям после лечения у больных, получавших стандартную терапию. Еще более значимые сдвиги наблюдались в случае эндонозального введения даларгина с помощью электрофореза. В данной группе по окончании лечения ДИКЖ снизился на 80% ($p < 0,001$), а в сравнении с аналогичными значениями больных, получавших стандартное лечение, – на 48% ($p < 0,01$).

Таблица 1

Изменение индексов ДИКЖ и SCORAD у больных атопическим дерматитом при стандартном лечении и при комплексном лечении с даларгином (в баллах, $M \pm m$)

Показатель	ДИКЖ		SCORAD	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n=28)	11,9±0,72	4,81±0,91*	60,4±2,12	13,8±2,07*
Лечение с даларгином (n=35)	12,5±0,81	2,99±0,78* ¹	59,4±3,73 ¹	9,62±1,13* ¹
Электрофорез с даларгином (n=35)	12,7±1,03	2,51±0,32* ¹	59,9±2,47	6,15±1,71* ¹

Примечание. * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения; ¹ – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

Таблица 2

Изменение эндокринных показателей в сыворотке крови больных АД при стандартном лечении и при комплексном лечении с даларгином ($M \pm m$)

Показатель		АКТГ, пг/мл	СТГ, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	Лей-энкефалин, пмоль/л
Стандартное лечение (n=28)	До лечения	32,11±1,07	2,34±0,9	150,7±12,11	59,12±0,8
	После лечения	41,11±2,76*	2,63±0,7	248,5±12,24*	60,13±0,5
Лечение с даларгином (n=35)	До лечения	55,2±6,1	3,12±0,5	196,2±11,7	60,1±0,5
	После лечения	147,05±9,63*	4,19±0,08*	204,7±5,8	80,1±3,9*
Электрофорез с даларгином (n=35)	До лечения	49,7±3,3	3,05±0,1	187,3±21,23	65,1±0,5
	После лечения	146,41±12,3*	3,8±1,9	250,2±14,5*	80,1±3,9*

Примечание. * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Аналогичная динамика наблюдалась и в изменении индекса SCORAD. На фоне стандартной терапии его значения снижались на 77% ($p < 0,001$), при эндоназальном капельном введении даларгина – на 84% ($p < 0,001$), при эндоназальном электрофоретическом введении препарата – на 90% ($p < 0,001$). Как и в случае с изменением ДИКЖ, использование даларгина способствовало более выраженному регрессированию симптоматики заболевания, особенно при электрофоретическом введении.

Наряду с изменением ДИКЖ и SCORAD в сыворотке крови больных происходило существенное изменение содержания адаптивных гормонов и опиоидного пептида – лей-энкефалина (табл. 2). У больных, получавших традиционную терапию, имело место достоверное повышение содержания кортизола (на 65%) и АКТГ (на 28%) при отсутствии существенных сдвигов концентраций СТГ и лей-энкефалина.

Введение даларгина эндоназально способствовало достоверному повышению содержания в сыворотке лей-энкефалина (на 33%), АКТГ (на 167%) и СТГ (на 29%), тогда как концентрация кортизола практически не изменялась. В группе пациентов, получавших даларгин путем эндоназального электрофореза, сдвиги в содержании исследуемых гормонов были еще более выраженными и увели-

чивалось содержание всех исследованных показателей: АКТГ – в 2 раза, СТГ – на 25%, кортизола – на 33%, лей-энкефалина – на 36%.

Таким образом, применение даларгина в составе комплексной фармакотерапии атопического дерматита позволяет достичь существенного повышения эффективности лечения и улучшить качество жизни пациентов. Наибольшие положительные сдвиги в состоянии больных происходили в случае электрофоретического эндоназального введения препарата. В данном случае клинический эффект мог быть результатом следующих механизмов. Применение лекарственного электрофореза сопровождается сочетанным воздействием на организм постоянного тока и фармакологического препарата, поступающего через слизистую оболочку на основе явления электролитической диссоциации, электролиза и электроосмоса. При этом в слизистой оболочке создается "депо" частиц лекарственных веществ, которые поступают в ток крови и лимфы медленно, равномерно и длительно сохраняя фармакологическую активность. Активное фармакологическое действие даже малых доз вводимого лекарственного вещества обусловлено повышением чувствительности к нему организма под влиянием постоянного тока. Поэтому при электрофорезе фармакологическое действие вводимых

лекарственных веществ обязательно сочетается со специфическим действием постоянного электрического тока [7].

Даларгин обладает высокой электрофоретической подвижностью, возрастающей по мере увеличения силы тока, сохраняя при этом свою структуру, что очень важно в случае применения пептидных препаратов. При эндоназальном электрофорезе фармакологические эффекты препарата соответствовали таковым при других способах введения [2].

Важно отметить, что в нашем исследовании электрофоретическое введение препарата проводили в носовой полости, являющейся мощной рефлексогенной зоной, способной оказывать значительное влияние на состояние структур головного мозга, в частности, на ретикулярную формацию. Данное обстоятельство могло являться одной из причин значительной нейроэндокринной активации, установленной по результатам определения уровней гормонов в сыворотке крови больных в третьей группе.

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, 15]. Известно, что энкефалины играют важную роль в реализации периферических стресс-лимитирующих механизмов [15, 11], а даларгин способствует приближению состояния пациентов к аутогенной норме нервно-психического благополучия [14]. В связи с этим полученные данные о содержании АКТГ, СТГ, кортизола и лей-энкефалина в сыворотке крови больных атопическим дерматитом после разных способов введения даларгина можно расценивать как результат повышения адаптивных возможностей организма, что также является патогенетическим обоснованием для применения препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В.П.* Диагностические индексы в дерматологии. – Москва: Медицинская книга, 2004. – 165 с.
2. *Буглак Н.П., Богданов Н.Н., Лукаш С.Н., Богданов А.Н.* Электрофорез даларгина – метод лечения дуоденальных язв. В кн.: Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. Под ред. В.Г. Смагина. – Москва, 1986. – С. 23–29.
3. *Бутлов Ю.С., Подолыч О.А.* Атопический дерматит: вопросы этиологии, патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 176–180.
4. *Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И.* Синтетические пептиды как лекарственные вещества. В кн.: Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. Под ред. В.Г. Смагина. – Москва, 1986. – С. 3–7.
5. *Волкова Е.Н.* Атопический дерматит // Лечащий врач. – 2006. – № 9. – С. 29–28.
6. *Данилевич И.В.* Качество жизни у больных крапивницей и атопическим дерматитом // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 78–83.
7. *Короткий Н.Г.* Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и фармакотерапии атопического дерматита // Лечащий врач. – 2000. – № 10. – С. 42–47.
8. *Кочергин Н.Г.* Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 18. – С. 1076–1081.
9. *Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М.* Атопический дерматит (типы течения, принципы терапии). – Екатеринбург: изд-во Уральского университета. – 2000. – 266 с.
10. *Львов А.А.* Атопический дерматит // Врач. – 2003. – № 11. – С. 24–28.
11. *Манухина Е.Б., Малышев И.Ю.* Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1283–1292.
12. *Плохинский Н.А.* Биометрия. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 367 с.
13. *Скрипкин Ю.К.* Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей, Т. 2. – М., 1996. – 224 с.
14. *Слепушкин В.Д.* Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии. // Анест. и реанимат. – 1997. – № 6. – С. 59–61.
15. *Слепушкин В.Д., Золотов Г.К., Виноградов В.А., Титов М.И.* Нейропептиды, их роль в физиологии и патологии. – Томск, 1988. – 144 с.
16. *Федоров С.Н.* Атопический дерматит // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 3. – С. 153–159.
17. *Hanifin Y., Chan S.C.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis // Dermatological Therapy. – 1996. – Vol. 1. – P. 9–18.
18. *Bos J.D., Sillevius Smitt J. H.* Atopic dermatitis // YEADV. – 1996. – Vol. 7. – P. 101–114.