

НОВИЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЕКЗЕМУ

Л.А. Болотна, В.С. Калашнікова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Представлено результати вивчення добових біоритмів гормонів (кортизолу, інсуліну) та інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 6 у крові пацієнтів з хронічною екземою. Показано, що терапія препаратами, спрямованими на обмеження стрес-реакції (даларгін) і підвищення адаптаційних можливостей організму (мелатонін), нормалізацію імунних порушень (гропрінозин) надає позитивний вплив на клініко-лабораторні показники у хворих.

Ключові слова: екзема хронічна, біоритми, гормони, цитокіни, хроноterapia.

ВСТУП

Висока питома вага хронічної екземи серед захворювань шкіри, її поліетіологічність, хронічний рецидивуючий та прогресуючий перебіг, недостатня ефективність сучасних фармакотерапевтичних засобів обумовлюють необхідність розробки нових чи удосконалення існуючих методів лікування захворювання [6, 8, 13].

Методи фармакотерапії екземи, які сьогодні застосовуються, мають гарні найближчі результати, але не запобігають рецидивам дерматозу [4, 7]. Успішне лікування такого психосоматичного дерматозу як екзема можливе при додержанні ряду умов, однією з яких є відновлення адаптаційного потенціалу організму хворих. Навіть найсучасніша імунотерапія не може бути ефективною без усунення психо-емоційного напруження як однієї з форм стресу у пацієнта [10, 11, 12]. Введення ліків без урахування часової структури організму може ще більше посилювати явища десинхронозу і відповідно порушення адаптації.

Метою дослідження була розробка методу хроноterapia пацієнтів з хронічною екземою на підставі результатів вивчення біоритмів кортизолу й інсуліну, інтерлейкінів (ІЛ) -1 β , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-6, відображуючих стан адаптаційних можливостей організму, в тому числі імунної регуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням перебувало 64 хворих на хронічну екзему (28 чоловіків і 36

жінок) у віці 21-67 років. Діагноз істинної екземи встановлено 25 хворим, мікробної – 39 пацієнтам. Екзематозний процес мав обмежений (23) або поширений характер (41). У більшості хворих визначено тривалий (від двох до 12 років) перебіг дерматозу, з частими рецидивами (3-4 рази на рік), короткими ремісіями після клінічного поліпшення, стійкістю до традиційних методів терапії. Загальна слабкість, безсоння, втомлюваність, фіксованість на проявах хвороби, тривожність встановлена у 40 хворих. Можливу роль психоемоційного стреса як провокуючого фактора відзначали 35 пацієнтів.

Дослідження рівня гормонів та цитокінів у пацієнтів з хронічною екземою в стадії загострення проводили двічі на добу (з 8 до 8.30 і з 18 до 18.30). В сироватці крові хворих досліджували рівень кортизолу з використанням стандартних наборів «Стероїд ІФА-кортизол» («Алкор Біо», Росія), інсуліну – стандартним набором «Ріо-Інс-ПІГ ¹²⁵I» (Білорусь). Вміст ІЛ визначали за допомогою наборів реагентів («ProCon» ЗАТ «Протеїновий контур», Росія) за доданими інструкціями. Коефіцієнт напруження адаптації К розраховували як співвідношення кількості кортизолу та інсуліну, приймаючи їх вихідний рівень в крові в стані фізіологічного спокою за 100%. Всі хворі протягом трьох днів були адаптовані до умов стаціонару і піддавалися ретельному клініко-лабораторному обстеженню.

В якості контролю використовували сироватку крові 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Отримані результати піддавали комп'ютерній статистичній обробці за спеціальними програмами.

Таблиця 1

Вміст гормонів ($M \pm \delta$) в крові хворих на хронічну екзему

Обстежені групи	Кортизол, нмоль/л	Інсулін, пмоль/л	Коефіцієнт, К
Хворі: 1а гр., n=12	<u>418,0$\pm$11,2*</u> 120,5 $\pm$ 18,7	<u>66,8$\pm$4,5</u> 128,9 $\pm$ 19,0	<u>1,22$\pm$0,07*</u> 0,95 $\pm$ 0,06
1б гр., n=22	<u>559,4$\pm$31,3*</u> 64,6 $\pm$ 20,4*	<u>38,4$\pm$2,3**</u> 83,6 $\pm$ 6,5*	<u>2,60$\pm$0,18**</u> 2,07 $\pm$ 0,08*
2а гр., n=12	<u>269,9$\pm$12,5*</u> 83,1 $\pm$ 6,0*	<u>61,5$\pm$5,4</u> 117,8 $\pm$ 19,5	<u>0,81$\pm$0,05*</u> 0,68 $\pm$ 0,06*
2б гр., n=8	<u>258,2$\pm$11,6*</u> 77,3 $\pm$ 5,4**	<u>87,2$\pm$6,0*</u> 189,3 $\pm$ 19,*	<u>0,52$\pm$0,05**</u> 0,45 $\pm$ 0,04**
Контрольна група, n = 20	<u>337,3$\pm$10,2</u> 115,2 $\pm$ 17,4	<u>60,2$\pm$5,1</u> 121,3 $\pm$ 18,5	<u>1,00$\pm$0,03</u> 1,00 $\pm$ 0,02

Примітка. У чисельнику вказано значення показника о 08.00, в знаменнику – о 18.00. Відмінності достовірні між показниками у хворих і осіб контрольної групи при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одночасний аналіз змін вмісту кортизолу о 08.00 та інсуліну о 18.00 (акрофаза гормонів), значення коефіцієнта К дозволив виділити серед хворих дві групи: з високим К (1) і з пониженим К (2) та в них підгрупи: з нормальним (1а, 2а), зменшеним (1б) і збільшеним (2б) рівнем інсуліну. Більш різко змінювався коефіцієнт напруження адаптації саме в підгрупах пацієнтів з варіабельним рівнем інсуліну: значно підвищувався при пониженні вмісту гормону вранці та увечері або зменшувався при його збільшенні о 08.00 та 18.00 (табл. 1).

Нами виділено два типи реакцій організму на хворобу з боку кори надниркових і підшлункової залоз, які виявляються збільшенням чи зменшенням кортизолу, коефіцієнта К і різноспрямованими кількісними змінами інсуліну в крові. У 37,5% хворих збільшення чи зменшення рівня кортизолу (1а і 2а групи) супроводжувалось нормальним значенням інсуліну, у частини хворих (34,4%) із значним підвищенням вмісту кортизолу встановлено пониження інсуліну (1б група), у деяких пацієнтів (12,5%) при зменшенні рівня кортизолу відбувалося збільшення інсуліну крові (2б група). Всі варіанти характеризують різний ступінь тяжкості дії стресорного фактору й свідчать про механізми, за допомогою яких організм досягає стану резистентності.

Збільшення коефіцієнта К у хворих 1а і 1б груп з підвищеним рівнем кортизолу крові о 08.00 і 18.00 вказувало на напруження адаптаційних можливостей організму протягом доби, більш виражене вранці. Чим вищий коефіцієнт, тим менший резерв компенсаторних можливостей організму і тим більш загрозливим з точки зору прогнозу компенсації функцій стає стан напру-

ження. Майже однакове пониження коефіцієнта К вранці та увечері у пацієнтів з пониженим рівнем кортизолу (2а і 2б групи) свідчило про виснаження адаптаційних можливостей організму з імовірним зривом регуляторних механізмів.

При дослідженні рівня цитокінів встановлено достовірне підвищення вмісту ІЛ-1 β і ІЛ-4 вранці та увечері, зменшення ІЛ-2, особливо о 18.00, тенденцію до підвищення ІЛ-6 о 18.00 (табл. 2). Достовірної залежності змін показників цитокінового балансу в 1 та 2 групах хворих не визначено, тому наведено дані в цілому у хворих на хронічну екзему.

Таблиця 2

Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 ($M \pm \delta$) у крові хворих на хронічну екзему

Показник, пг/мл	Хворі, n=30	Контрольна група, n=12
ІЛ-1 β	<u>54,99$\pm$5,59*</u> 202,24 $\pm$ 14,50**	<u>32,69$\pm$2,31</u> 94,18 $\pm$ 5,01
ІЛ-2	<u>10,95$\pm$1,36</u> 20,64 $\pm$ 2,75*	<u>15,12$\pm$1,30</u> 39,74 $\pm$ 2,5
ІЛ-4	<u>21,91$\pm$2,47**</u> 17,33 $\pm$ 1,67**	<u>11,72$\pm$1,64</u> 6,58 $\pm$ 0,29
ІЛ-6	<u>21,36$\pm$2,54</u> 32,69 $\pm$ 3,30	<u>21,32$\pm$1,65</u> 28,04 $\pm$ 1,79

Примітка. В числівнику вказано значення показника о 08.00, знаменнику – о 18.00. Відмінності достовірні між показниками у хворих і осіб контрольної групи при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

У більшості хворих дерматоз супроводжувався дисбалансом цитокінів (підвищення чи пониження вмісту ІЛ-1, ІЛ-6, збільшення ІЛ-4, зменшення ІЛ-2), значно вираженим увечері. При цьому чітка біоритмологічна функція була властива тільки ІЛ-1 β , інші цитокіни змінювалися недостовірно протягом доби. Пониження рівня

ІЛ-2 та збільшення ІЛ-4 у хворих, особливо при пониженому рівні кортизолу, може спричинити стан гіперреактивності імунної системи, розвиток ускладнених форм захворювання. На наш погляд, несприятливим є значне пониження вмісту у хворих на хронічну екзему протягом доби ІЛ-2, який грає ключову роль в усіх проявах функціонування Т-клітинної ланки імунної системи.

Одержані результати клініко-лабораторного обстеження дозволили виявити у 62,5% хворих на хронічну екзему клінічні та психологічні ознаки психо-емоційної напруги, у 54,7% пацієнтів роль психотравми як провокуючого фактора, у 84,4% хворих ендокринні порушення в універсальних механізмах переносимості стресу організмом, у 86,7% пацієнтів дисбаланс про- і протиzapальних цитокінів.

У зв'язку з наявністю дезадаптаційних розладів у пацієнтів на першому етапі використовували засоби, спрямовані на підвищення стресостійкості й адаптаційних можливостей організму – препарати «Даларгін» чи «Віта-мелатонін». Синтетичний аналог ендогенного регуляторного пептиду лей-енкефаліну препарат «Даларгін» здатний перешкоджати стресу за допомогою зменшення надлишкового викиду та пригнічення периферичного ефекту ряду гормонів, які приймають участь в реалізації стресу, в тому числі катехоламінів та глюкокортикостероїдів [5]. Спектр фармакологічної активності даларгіну широкий і відображає багатогранність функцій ендогенних регуляторних пептидів, спрямованих на підтримку гомеостазу [2, 3]. Віта-мелатонін – синтетичний аналог нейропептиду епіфізу, дія якого визначається здібністю зменшувати прояви стресових реакцій, володіти стрес-протекторним і адаптогенним ефектом, регулювати циркадіанні ритми [1, 9, 11, 14].

Хворим на хронічну екзему із значним збільшенням коефіцієнта напруження адаптації (І група) даларгін призначали вранці (о 08.00) по 10-15 мкг/кг ваги в 0,9% розчині натрію хлориду (1-2 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу. Пацієнти Іа групи одержували препарат протягом 10 діб, Іб групи – 15 діб. Пацієнтам із зменшенням значення коефіцієнта К (виснаження адаптаційного потенціалу організму) (ІІ група) рекомендували віта-мелатонін по 0,003 г всередину одноразово ввечері (в один і той же час, о 21.00-22.00) за 30 хвилин до сну протягом 2 (Іа група) чи 3 тижнів (Іб група).

Для корекції імунодефіцитного стану пацієнтів використано синтетичний імуностимулюючий

засіб – інозин пранобекс (Гропрінозин), який активізує дозрівання попередників Т-лімфоцитів, проліферацію та диференціювання Т-лімфоцитів, синтез ІЛ-2 та γ -інтерферону Т-хелперами, підвищує активність Т-хелперів і натуральних кілерів, стимулює фагоцитарні реакції та опосередковано впливає на В-лімфоцити, посилюючи синтез вірусоспецифічних антитіл та пригнічуючи утворення автоантитіл [10]. Через 7-10 днів лікування адаптогенними препаратами пацієнтам І та ІІ груп призначали гропрінозин по 2 таблетки (1,0 г) 3-4 рази на добу (50 мг/кг ваги) протягом 5 днів з повторним прийомом після тижня перерви.

Динаміку показників гормональної ланки адаптації у хворих на хронічну екзему після лікування різними засобами наведено в табл. 3. У пацієнтів І групи після терапії відбувалася нормалізація не тільки коефіцієнта К, а й абсолютного вмісту гормонів. Під впливом даларгіну у хворих Іа групи відзначено пониження рівня кортизолу о 08.00 і 18.00 при практично незміненому інсуліні, зменшення значення коефіцієнта К. У пацієнтів Іб групи після терапії встановлено зменшення вмісту кортизолу вранці, підвищення інсуліну протягом доби, різке пониження коефіцієнта К, особливо о 08.00. Призначення мелатоніну хворим на хронічну екзему обумовило майже однаковий рівень кортизолу у хворих Іа і Іб груп, поменшення інсуліну о 08.00 лише у пацієнтів Іа групи. Коефіцієнт адаптації К у хворих Іа групи не відрізнявся від аналогічного у здорових осіб, але у пацієнтів Іб групи цей показник, незважаючи на підвищення, достовірно відрізнявся від розрахованого у здорових осіб ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Вміст гормонів ($M \pm m$) в крові хворих на хронічну екзему після лікування

Групи обстеження	Кортизол, нмоль/л	Інсулін, пмоль/л	Коефіцієнт, К
Хворі: Іа гр., n=18	<u>333,8$\pm$18,6</u> 117,3 $\pm$ 11,8	<u>63,8$\pm$4,9</u> 124,8 $\pm$ 13,2	<u>1,00$\pm$0,04</u> 1,06 $\pm$ 0,05
Іб гр., n=8	<u>358,6$\pm$19,2</u> 126,1 $\pm$ 12,6	<u>55,1$\pm$3,6</u> 113,6 $\pm$ 14,7	<u>1,07$\pm$0,08</u> 1,07 $\pm$ 0,09
Іа гр., n=9	<u>320,8$\pm$19,2</u> 115,4 $\pm$ 12,3	<u>55,4$\pm$4,2</u> 118,9 $\pm$ 12,5	<u>1,03$\pm$0,06</u> 1,02 $\pm$ 0,05
Іб гр., n=7	<u>318,8$\pm$20,5</u> 110,6 $\pm$ 11,7	<u>64,8$\pm$5,5</u> 122,0 $\pm$ 13,9	<u>0,88$\pm$0,03*</u> 0,95 $\pm$ 0,05

Примітка. В чисельнику вказано значення показника о 8.00, в знаменнику – о 18.00. Відміни достовірні між показниками у хворих та осіб контрольної групи при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

Результати дослідження вмісту ІЛ у хворих І і II груп після лікування наведено в табл. 4. Під впливом даліргіну та гропрінозину спостерігалася позитивна динаміка з боку всіх показників: значно знижувався рівень ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6, нормалізувався вміст ІЛ-2, однак значення ІЛ-1 β залишалися вище норми протягом дня, а ІЛ-4 та ІЛ-6 тільки увечері ($p < 0,05$) у хворих I групи. Терапія мелатоніном та гропрінозином також надавала позитивний вплив на імунологічні показники. Так, у хворих підвищувався рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 о 08.00, ІЛ-2 протягом дня, але не досягали параметрів у контрольній групі значення ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-6 увечері у пацієнтів II групи.

При аналізі клінічних результатів лікування у хворих встановлена суттєва позитивна динаміка перебігу дерматозу. Більшість хворих в процесі лікування відзначали покращення самопочуття, прилив сил, підвищення працездатності.

Таблиця 4

Рівень ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 ($M \pm \delta$) у крові хворих на хронічну екзему після лікування

Показник, пг/мл	Хворі на хронічну екзему	
	I гр., n = 10	II гр., n = 10
ІЛ-1 β	$55,43 \pm 7,10^{**}$ $171,72 \pm 12,34^*$	$25,62 \pm 2,44$ $118,31 \pm 17,26$
ІЛ-2	$18,23 \pm 2,41$ $34,08 \pm 2,35$	$10,27 \pm 1,64$ $25,41 \pm 2,32^*$
ІЛ-4	$13,07 \pm 1,84$ $11,62 \pm 1,76^*$	$17,09 \pm 1,62$ $15,18 \pm 1,39^*$
ІЛ-6	$25,43 \pm 2,07$ $46,11 \pm 4,30^*$	$22,28 \pm 2,14$ $20,36 \pm 1,80^*$

Примітка. В чисельнику вказано значення показника о 08.00, в знаменнику – о 18.00. Відмінності достовірні між показниками у хворих і осіб контрольної групи при $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **.

Клінічне видужання (зникнення еритематозних осередків з мокнуттям, інфільтрацією чи гіперкератозом, відновлення нормального кольору і рисунка шкіри) відзначалося у 6 (23,1%) хворих

I групи і 3 (18,8%) пацієнтів II групи. До кінця курсу лікування нормалізувалися всі досліджувані клінічні показники (свербіж, невротичні реакції тощо). Значне поліпшення (зникнення або значне зменшення еритеми, інфільтрації, гіперкератозу в осередках) спостерігалася в I групі у 50,0% випадків (13 хворих), у II групі – у 43,7% випадків (7 хворих). Поліпшення - частковий регрес висипу (збліднення елементів, зменшення інфільтрації та гіперкератозу) виявлено у 5 (19,2%) хворих I групи, у 5 (31,2%) хворих II групи. Відсутність позитивного ефекту відзначалося у 2 (7,7%) пацієнтів у I групі, у одного (6,2%) хворого II групи. Позитивного результату (клінічна ремісія, значне покращення і покращення) вдалося досягти у 92,8 % пацієнтів I та II груп (у 92,3 % хворих I групи та 93,7 % хворих II групи).

Усі хворі відзначали добру переносимість препаратів. У 3 (7,1 %) хворих (одного хворого I групи і двох пацієнтів II групи) відзначалися головний біль, порушення травлення (нудота, закреп).

Позитивна динаміка, але не повне відновлення показників визначено у хворих на мікробну екзему, поширений процес і тривалістю дерматозу понад 5 років, що вказує на більш виражені порушення та необхідність повторних курсів терапії.

ВИСНОВКИ

Використання препаратів, які надають стрес-обмежуючу або стрес-протекторну, адаптогенну та імуотропну дію, значно підвищує ефективність терапії хронічної екземи, дозволяє одержати позитивні результати у 92,8% хворих, нормалізувати біоритми кортизолу й інсуліну, а також стан адаптації та імунної регуляції.

Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення біоритмів ендокринної системи, що беруть участь в адаптивних перебудовах організму, і розробка методів профілактики рецидивів дерматозу за допомогою адаптогенних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Братусь-Сухорукова Е.Ю. Опыт применения вита-мелатонина в комплексной терапии псориагической болезни у лиц пожилого возраста // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. – 2000. – № 2 (3). – С. 188-200.
2. Добржанська С.І. Вивчення регуляторних механізмів нейроендокринної системи у хворих на псоріаз // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. – 2006. – № 3-4 (9). – С. 48-50.
3. Золотов Г.К., Слепушкин В.Д., Аргинтаев Е.С. Влияние даларгина на течение стресса и шока в эксперименте // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1988. – Т. 105, № 3. – С. 60-62.
4. Калюжная Л.Д., Мурзина Э.А., Турик Н.В., Савкина Н.И. «Гистафен» в лечении алергодерматозов // Укр. журн. дерматол. и венерол. – 2008. – № 1 (28). – С. 41-43.
5. Колотилов М.М., Розенфельд Л.Г., Губський Ю.І. Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну // Ліки. – 1995. – № 1. – С. 39-48.

6. Мавров И. И., Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В. Особенности патогенеза и лечения аллергодерматозов у больных, проживающих в крупном промышленном центре // Дерматология та венерология. – 2004. – № 3. – С. 44-49.
7. Полиферментный препарат «Вобэнзим» в лечении хронических дерматозов / Молочков В. А., Романенко Г. Ф., Кряжева С. С. [и др.] // Рос. журн. кожн. и вен. болезн. – 2008. – № 3. – С. 37-40.
8. Потекаев Н. С. Экзема: ремарки к современным представлениям // Клини. дерматол. и венерол. – 2009. – № 1. – С. 67-73.
9. Ром-Бугославская Е. С. Состояние эпифиза при различных заболеваниях и перспективы использования препаратов эпифизарных гормонов в клинической практике // Междунар. мед. журн. – 1997. – № 4. – С. 82-84.
10. Хаитов Р. М. Клиническая аллергология. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 361 с.
11. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта. – М.: Триада – Харьков, 2000. – 488 с.
12. Henry J. P. Biological basis of stress response // Int. Physiol. Behav. Sci. – 1999. – Vol. 34, № 1. – P. 66-83.
13. Nedorost S. T., Stevens S. R. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 21, № 11. – P. 827-835.
14. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimuli / Van Reeth O., Weibull L., Olivares E. [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2000. – Vol. 280, № 5. – P. R1582 –R1591.

НОВЫЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОДХІД К ЛЕЧЕНІЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ

Л.А. Болотная, В.С. Калашникова

Резюме. Представлены результаты изучения суточных биоритмов гормонов (кортизола, инсулина), интерлейкинов (ИЛ) -1 β , 2, -4, -6 в крови пациентов с хронической экземой. Показано, что терапия препаратами, направленными на ограничение стресс-реакции (даларгин) и повышения адаптационных возможностей организма (мелатонин), нормализацию иммунных нарушений (гроприносин) оказывает позитивное влияние на клинико-лабораторные показатели у больных.

Ключевые слова: экзема хроническая, биоритмы, гормоны, цитокины, хромотерапия.

A NEW PHARMACOTHERAPEUTICAL APPROACH TO MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ECZEMA

L.A. Bolotnaya, V.S. Kalashnikova

Resume. The results of study of daily allowance biorhythms of hormones (cortisol, insulin) are presented, interleukines (IL) -1 β , 2, -4, -6 in the blood of patients with a chronic eczema. It is shown, that therapy by the preparations directed on limitation of stress-reaction (dalargin) and rise of adaptation possibilities of organism (melatonin), normalization of immune violations (groprinosin) is given by positive influence on clinic and laboratory indexes at patients.

Keywords: eczema chronic, biorhythms, hormones, cytokines, chronotherapy.