

Е.Е. Козулин, В.К. Козлов

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЕ ФИТОМИНЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТИМОДЕПРЕССИН В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

УДК 616.5 – 002-08-053.2:
[615.45: 547.96] (571.6)

Детям в период ремиссии атопического дерматита проводилась реабилитация тимодепрессином и корнеотерапия дальневосточными фитоминеральными препаратами в течение года. Ни одного случая тяжелого обострения не зафиксировано. Отмечена положительная динамика цитокинового паттерна крови и функциональных показателей кожи.

Ключевые слова: атопический дерматит, реабилитация, торфопеллоиды, бентониты, тимодепрессин, цитокины, корнеометрия, теваметрия, себуметрия.

Children during remission of atopic dermatitis went through rehabilitation with thymodepressine and corneotherapy with far eastern phytomineral preparations during the year. No cases of severe exacerbation have been documented. Positive dynamics of cytokine blood pattern and functional skin indices was noted.

Keywords: atopic dermatitis, rehabilitation, torhopeloids, bentonits, thymodepressine, cytokines, corneometry, tewametry, sebumetry.

Стандартизация параметров медицинских услуг является магистральным путем повышения качества и равных возможностей получения квалифицированной врачебной помощи [8]. Стандарты должны быть достаточно «подвижны», основываться на новейших научных достижениях и минимизировать ограничения в действиях врача по индивидуальному подходу к пациенту [4], отвечать высоким рангам доказательной медицины, быть кооперативными, т.е. комплаентными и вызывать удовлетворение пациента эффективными действиями врача [5]. Создание на их основе региональных протоколов ведения больных, учитывающих особенности краевой патологии и возможности местной сырьевой и материальной базы, актуально и экономически обоснованно.

Социальная и медицинская значимость проблемы атопического дерматита несомненна. Статистические данные свидетельствуют, что им страдает 10-30% детской и 2-10% взрослой популяции при ежегодном росте заболеваемости. Положение усугубляет возможность «атопического марша» у 30-60% больных уже в возрасте до 3 лет с вовлечением различных органов и систем (ринит, поражение глаз, бронхиальная астма). У больных атопическим дерматитом часты заболевания неаллергической природы желудочно-кишечного тракта, печени и разнообразные инфекции [2, 3, 14].

Атопический дерматит оказывает тяжелое психологическое воздействие на пациента, его семью и окружающих, снижает качество жизни. Значительны финансовое бремя и социальные потери [6, 16].

Проблема атопического дерматита имеет междисциплинарный характер, актуальный для врачей различных специальностей (дерматологов, аллергологов, педиатров, терапевтов) и работников социальной сферы.

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза атопического дерматита лежат генетически детерминированные нарушения барьерной функции кожи, врожденного и адаптивного иммунитета. Барьерную функцию эпидермиса формируют корнеоциты и водно-липидная мантия («кирпичи» и «цемент»). При атопическом дерматите структурные нарушения рогового слоя характеризуются дефицитом фосфолипидов (преимущественно церамидов) и жирных кислот (особенно ненасыщенных). Возросшая трансэпидермальная потеря жидкости ведет к ксерозу и реактивному кератозу. Ксероз и кератоз провоцируют зуд и расчесывания. Активируется выброс медиаторов воспаления и потенцируется дальнейшее повреждение эпидермиса [12, 13].

Важное значение в патогенезе атопического дерматита имеют девиации Th1/Th2 иммунных реакций (бифазная Т-клеточная поляризация) и увеличение экспрессии IgE. Изменения в цитокиновом паттерне в сочетании с плейоморфностью и политропизмом отдельных цитокинов также играют существенную роль в поддержании хронического иммунного воспаления.

Состояние хронического иммунного воспаления может не иметь четкой клинической картины, что характерно для фазы ремиссии – субклиническое иммунное воспаление. Воздействие на организм различных триггеров (химических, аллергических, инфекционных), стрессов будет способствовать рецидиву атопического дерматита [12, 17].

Современная корнеотерапия, по А. Клигману, непосредственно направлена на протекцию и восстановление рогового слоя, препятствование патологическим процессам вследствие его деструкции. Принципы корнеотерапии получили хорошую оценку в программах по уходу за кожей атопика «Авен», «Урьяж», «Атодерм», «Липикар», «А-дерма», «Дардия» [1, 7, 9, 10].

В программах важное место отводится органическим и неорганическим соединениям кремния, участвующим в построении и функционировании эпидермальных, соединительных и мембранных структур, способствующих гидратации кожи, обладающим противовоспалительным стероидоподобным действием. Для восполнения кожных липидов используются растительные компоненты с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, триглицеридов, фитостеролов. Однако, при всех очевидных достоинствах в программах недостаточно учтена роль микробиома кожи. Не рассматриваются иммунокорректирующие мероприятия. К тому же эти программы весьма дороги и не всегда доступны.

Мы в программу реабилитации больных атопическим дерматитом включили тимодепрессин назально,

ванны с экстрактом дальневосточных торфопелоидов и эмомент на основе бентонитов и кремнеземной воды источника «Кульдур». В состав экстракта торфопелоидов входят кремний, гуминовые соединения, липиды, фитостеролы, ферменты, полифенолы, тритерпены, обеспечивающие противовоспалительные и антисептические свойства. Свободные органические кислоты создают гидротропный эффект. Липиды и фитостеролы релаксируют липиды кожи. Бентониты представляют собой природную органическую и неорганическую кремнеземную композицию. Тимодепрессин – отечественный препарат.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением в течение года находилось 96 больных атопическим дерматитом в фазе ремиссии в возрасте 10-16 лет. Диагноз «атопический дерматит» выставлялся согласно критериям тысячелетия «Европейского Руководства по лечению дерматологических болезней» [11]. Пациенты были разделены на 2 группы. У 75 чел. проводились предлагаемые корнеотерапевтические мероприятия (основная группа).

Им назначались тимодепрессин-спрей 1 доза (0,25 мг) интраназально 1 раз в 2 нед.; общие ванны с торфопелоидным экстрактом (патент РФ №240753562 от 20.05.2010 г.) регулярно через 2-3 дня; ежедневно эмомент на основе дальневосточных бентонитов и кремнеземной воды источника «Кульдур» (патент РФ №2230549 от 20.06.2004 г.). У 21 пациента таких мероприятий не было (группа сравнения). В качестве эмоментов использовались рутинные кремы (крем «Унны»).

Микробиологические исследования осуществлялись микрокопированием соскобов и культурально согласно Приказу МЗ СССР №535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования». Барьерную функцию кожи изучали по уровню гидратации рогового слоя эпидермиса (корнеометрия), трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), содержанию кожного сала (себуметрия) на аппарате МРА-5 (Courage-Khazaka electronic GmbH ФРГ). Цитокины определялись твердофазным ИФА с диагностическими наборами ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Клиническая оценка дополнялась показателем дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета про-

грамм Statistica версия 7. Вычислялись средняя арифметическая (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Сравнение выборки по коэффициенту Стьюдента. Статистическая достоверность при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Комплекс реабилитационных мероприятий оказал благоприятное воздействие на пациентов основной группы. Ни одного случая серьезного обострения атопического дерматита в течение года не было. Первые рецидивы отмечены через 9-10 мес. у 21 (35,7%) из 75 больных основной группы. Рецидивы были в митигированной форме и быстро купировались антигистаминными препаратами и такролимусом. В сравнительной группе рецидивы констатированы у 16 (76,1%) из 21 пациента. Первые рецидивы были уже на 4-й–5-й мес., интенсивность экзацербации у 4 больных потребовала госпитализации. В основной группе реабилитационные мероприятия сопровождались тенденцией к нормализации функциональных параметров кожи. Так, гидратация рогового слоя эпидермиса повысилась с $29,5 \pm 12,1$ до $36,4 \pm 12,2$ усл.ед. (контроль $42,8 \pm 2,7$ усл.ед.). В группе

сравнения этот показатель составил $25,4 \pm 12,3$ усл.ед. Трансэпидермальная потеря воды в основной группе снизилась с $21,1 \pm 1,8$ г/м²·ч до $15,2 \pm 1,4$ (контроль $11,7 \pm 1,2$ г/м²·ч). В сравнительной группе ТЭПВ составила $18,9 \pm 1,2$ г/м²·ч. Себуметрический показатель в основной группе улучшился с $86,4 \pm 3,1$ до $94,3 \pm 3,2$ мкг/см² (контроль $118,4 \pm 4,3$ мкг/см²). В группе сравнения он несколько снизился – $78,5 \pm 4,2$ мкг/см².

Исходно *S. aureus* обнаружен у 77,3% ($198,7 \pm 34,6$ КОЕ/см²) пациентов. Характерна резистентность к антибиотикам: пенициллину, тетрациклину, эритромицину, левомицетину. У 42% больных установлена полирезистентность. Грибы рода *Candida spp.* выделены у 32,6% больных. По окончании наблюдения в основной группе *S. aureus* обнаружен у 47,5% ($87,5 \pm 13,6$ КОЕ/см²) пациентов. Грибы рода *Candida spp.* констатированы у 17,6% больных основной группы. В группе сравнения изучаемые показатели практически не менялись и имели наклонность к отрицательной тенденции.

Исходно в фазу ремиссии у боль-

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в фазу ремиссии

Цитокин	Группа больных Основная (n = 75) Сравнительная (n = 21)	Показатель цитокинов, пг/мл (M ± m)		
		Пациенты (n = 75)		Здоровые, контроль (n = 21)
		исходно	по окончании	
ИЛ-1β	Основная	3,9±0,4	4,1±0,3	2,9±0,5
	Сравнительная	-/-	5,4 ± 0,6*	
ИЛ-2	Основная	19,3±1,9	20,1±1,1	17,2±1,4
	Сравнительная	-/-	22,4 ± 2,1*	
ИЛ-4	Основная	16,2±1,1	17,1±1,2	14,1±1,6
	Сравнительная	-/-	17,9 ± 1,4	
ИЛ-5	Основная	7,1±0,6*	8,2±0,5	6,0±0,5
	Сравнительная	-/-	9,9 ± 0,7*	
ИЛ-6	Основная	4,1±0,4	4,7±0,4	2,3±0,5
	Сравнительная	-/-	5,3 ± 0,5*	
ИЛ-8	Основная	40,6±2,4	42,1 ± 2,3	38,4±2,7
	Сравнительная	-/-	56,4 ± 3,8*	
ИЛ-10	Основная	5,3±0,5	5,9 ± 0,4	4,8±0,4
	Сравнительная	-/-	7,6 ± 0,5*	
ИЛ-11	Основная	13,8±0,8	14,2 ± 0,7	12,7±0,9
	Сравнительная	-/-	15,1 ± 0,6	
ИЛ-12	Основная	4,5±0,5*	4,9 ± 0,4	3,6±0,4
	Сравнительная	-/-	6,3 ± 0,6*	
ИЛ-13	Основная	14,3±1,1	15,4 ± 0,9	12,9±1,2
	Сравнительная	-/-	16,2 ± 1,3*	
ИЛ-17	Основная	7,4±0,5	8,3 ± 0,7	6,8±0,8
	Сравнительная	-/-	10,9 ± 0,8*	
ИЛ-18	Основная	16,7±1,2	17,4±1,3	15,9±1,3
	Сравнительная	-/-	18,1±1,1	
ФНО α	Основная	10,5±0,9	11,4±1,0	9,1±0,8
	Сравнительная	-/-	14,8±1,1*	
ИФН γ	Основная	8,7±0,7*	7,7±0,5	8,1±0,2
	Сравнительная	-/-	5,1±0,3*	

* Различие с контролем достоверно, $p < 0,05$; контроль – здоровые дети той же возрастной группы.

ных атопическим дерматитом уровень исследуемых цитокинов в сыворотке крови находился в границах контроля здоровых лиц (таблица). Реабилитационные мероприятия в основной группе способствовали сохранению содержания цитокинов в пределах нормальных величин. Стабильность цитокинового паттерна свидетельствует о положительной тенденции формирования иммунологической толерантности. У пациентов сравнительной группы данная тенденция практически не прослеживалась. По окончании наблюдения констатировано увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17 и ФНО- α при снижении ИФН- γ . Это указывает на начинающийся процесс бифазной Т-клеточной поляризации, характерной для больных атопическим дерматитом. Однако уровень отдельных цитокинов не полностью соответствует парадигме реципрокных Th1/Th2 взаимоотношений. Возможно, это связано с генетическим полиморфизмом цитокинов и их плейотропизмом, когда функции одних (репрессированных) цитокинов выполняют другие [12, 15].

Полнота ремиссии оценивалась по опроснику дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Качество жизни пациентов основной группы, получавших комплекс реабилитационных мероприятий, было лучше, чем в сравнительной. Среднестатистический ДИКЖ в основной группе равнялся $7,4 \pm 0,5$; в сравнительной – $15,3 \pm 0,8$. Исходный показатель был $27,2 \pm 0,9$.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности реабилитационных мероприятий с использованием корнеотерапии в виде ванн и эмоленга из дальневосточного фитоминерального сырья и тимодепрессина интраназально у больных атопическим дерматитом в период ремиссии. Метод расширяет зону контроля за минимальным персистирующим иммунным воспалением, препятствует воспалительному ремоделированию кожи и способствует тенденции к формированию иммунологической толерантности. Запасы экологически чистого фитоминерального сырья в Дальневосточном федеральном регионе огромны. Фарма-

коэкономический эффект очевиден и существенен.

Литература

1. Аравийская Е.Р. Барьерные свойства кожи, базовый уход: инновации в теории и практике / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 6. – С. 135–139.
2. Araviyskaya E.R. Skin barrier qualities, basic care: innovation in theory and practice / E.R. Araviyskaya, E.V. Sokolovskiy // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2010. – № 6. – P.135-139.
3. Атопический дерматит. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. / Ю.В. Сергеев, Н.С. Потехаев, О.Л. Иванов, А.Ю. Сергеев; под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М: Гэотар – Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 120–170.
4. Atopic dermatitis. Clinical dermatovenerology: 2 vol. / Yu.V. Sergeev, N.S. Potekhaev, O.L. Ivanov, A.Yu. Sergeev; Ed: Yu.K. Skripkin, Yu.S. Butov. – M: GEOTAR. – Media, 2009. V.2. – P. 120–170.
5. Атопический дерматит. Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубанова. – М.: ДЭКС-Пресс, 2012. – 40 с.
6. Atopic dermatitis. Clinical recommendations / ed. A.A. Kubanov. – M.: DEKS. – Press, 2012. – 40 p.
7. Батрова Ю.В. Особенности стандартизации медицинской помощи в практическом здравоохранении / Ю.В. Батрова, И.В. Самородская, О.А. Козырев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – № 5-6. – С.37-43.
8. Batrova Yu. V. Features of the standardized medical healthcare / Yu.V. Batrova, I.V. Samorodskaya, O.A. Kozirev // Standartizacii v zdravooxranenii. – 2010. – № 5. – 6. – P. 37-43.
9. Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии / И.А. Горланов, Г.Л. Микиритичан, Д.В. Заславский [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 11. – С. 36–40.
10. Clinical-sociologic problems of compliance in children dermatology / I.A. Gorlanov, G.L. Mikiritchan, D.V. Zaslavskii [et al.] // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2011. – № 11. – P.36-40.
11. Науменко М.А. Оценка эффективности иммунокорригирующей терапии больных атопическим дерматитом / М.А. Науменко, К.И. Разнатовский // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 14 (2). – С. 60-65.
12. Naumenko M. A. Valuation of efficiency of immunecorrection therapy of the patients with atopic dermatitis / M.A. Naumenko, K.I. Raznatovskii // Clinicheskaya dermatologia i venerologia. – 2015. – № 2 (14). – P. 60-65.
13. Перламутров Ю.П. Корнеопротекторы в дерматологии / Ю.П. Перламутров, К.Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 92-96.
14. Perlamutrov Y.P. Corneoprotectors in dermatology / Y.P. Perlamutrov, K.B. Olkhovskaya // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2012. – №5. – P. 92-96.
15. Померанцев О.Н. Методические подходы к формированию региональных стандартов дерматовенерологического профиля / О.Н. Померанцев, Н.В. Махнева, О.Е. Коновалов // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 5. – С. 4–6.
16. Pomerantcev O.N. Methodic approaches to form region standards of dermatovenerologic profile / O.N. Pomerantcev, N.V. Maxhneva, O.E. Konovalov // Klinicheskaya dermatologiya i venereologiya. – 2012. – № 5. – P 4 – 6.
17. «Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых – новый, эффективный тактический подход / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.М. Засадкевич // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №3. – С.22–298.
18. «Proactive» external therapy of the patients with atopic dermatitis of children and adulthood – new effective tactical approach / N.V. Kungurov, M.M. Kochan, Yu.V. Keniksfest, Yu.M. Zasadkevich // Vestnik dermatologii i venereologii. – 2012. – № 3. – P. 22–29.
19. Тихомиров А.А. Наружная нестероидная терапия у детей с атопическим дерматитом: лечение, уход, профилактика / А.А. Тихомиров, Н.Г. Короткий // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 122–127.
20. Tikhomirov A.A. External non-steroid therapy of the children with atopic dermatitis: treatment, care, prophylaxis / A.A. Tikhomirov, N.G. Korotkii // Questions of modern pediatrics. – 2011. – №6. – P. 122-127.
21. Van Leent E.J.M. Atopic dermatitis / E.J.M. Van Leent, J.M. Bos; Eds. A.D. Katsambas, T.M. Lotti // European Handbook of Dermatological treatments. – M.: MED-press-inform, 2008. – P.52–59.
22. Bieber T. Atopic dermatitis: a candidate for disease – modifying strategy [Text] / T. Bieber, M. Corc, S. Reitamo // Eur J Allergy Clin Immunol. – 2012. – № 67. – P. 969-975.
23. Kligman A.M. Corneobiology and corneotherapy – a final chapter [Text] / A.M. Kligman // Int J Cosmet Sci. – 2011. – №33. – P.197–209.
24. Self – reported lifetime prevalence of atopic dermatitis and comorbidity with asthma and eczema in adulthood: a population – based cross – sectional survey [Text] / K. Bingefors, A. Swensson, D. Isacson, M. Lindberg // Acta Derm Venereol. – 2013. – № 93. – P.438–441.
25. Serum interleukin 17, Interleukin 23, Interleukin 10 values in children atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): association with clinical severity and phenotype [Text] / S. Leonardi C. Cuppari, S. Manti [et al] // Allergy Asthma Proc. – 2015, January – February. – №36 (1). – P. 74–81.
26. Shaker M. New insights into the allergic march [Text] / M. Shaker // Curr Opin Pediatr. – 2014. – № 26. – P. 516-520.
27. Torti C.R. 2014 update on atopic dermatitis in children [Text] / C.R. Torti, L. Diaz, L.F. Eichfield // Curr Opin Pediatr. – 2014. – №26. – P. 466–471.