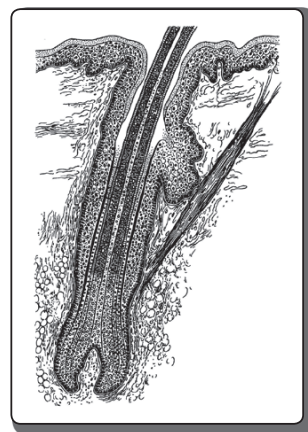




УДК 616.5-002:615.47(571.6)

Е.Е. Козулин, Е.А. Козулин

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЕ ФИТОМИНЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРЕДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Актуальность реабилитации детей с атопическим дерматитом несомненна. Цель – оценить эффективность корнеотерапии дальневосточными фитоминеральными препаратами и тимопрессина назально в реабилитации больных. У 96 пациентов в ремиссию назначался тимопрессин назально, ванны с экстрактом торфопелоидов и эмолиент с бентонитами и кремнеземной водой. Исследовались цитокины сыворотки крови, показатели корнеометрии, теваметрии, себуметрии кожи. Ни одного случая тяжелого обострения атопического дерматита в течение года не было. Рецидивы в митигированной форме отмечены через 9-10 месяцев у 22,9 % пациентов. Сохранялась положительная динамика цитокинового паттерна и функциональных показателей кожи. Корнеотерапия дальневосточными фитоминеральными препаратами и тимопрессин эффективны в реабилитации больных атопическим дерматитом.

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

E.E. Kozulin, E.A. Kozulin

THE FAR EASTERN PHYTOMINERAL PREPARATION IN PREDETERMINED REHABILITATION OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Rehabilitation of patients with atopic dermatitis is very important. Objective of the study: to determine the efficacy of corneotherapy by the Far Eastern phytomineral preparations and thymopressine in patients rehabilitation. Materials and methods. In the remission period 96 patients had bathes with torfhopeloid extract, emolient with bentonits and thymopressine nasally. Blood serum cytokines, corneometry, tewametry, sebumetry have been analyzed. Results. Not a single case of atopic dermatitis severe exacerbation during a year has been obseved. The first relapses is mitigate form have been noted in 9-10 months in 22,9 % patients. The positive dynamics of cytokine pattern and skin functional indexes have been revealed. Conclusion. Corneotherapy with Far Eastern phytomineral preparations and thymopressine are effective in rehabilitation of patients with atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, rehabilitation, torfhopeloids, bentonitis, thymopressine, cytokines, corneometry, tewametry, sebumetry.

Парадигма ведения больных атопическим дерматитом в последние годы существенно переосмысливается, что находит отражение в часто переиздаваемых национальных руководствах и рекомендациях. Данные о роли генетически детерминированных нарушениях кожного барьера, врожденного и адаптивного иммуни-

тета, значении средовых и микробиомных триггеров сформировали представление о персистирующем иммунном воспалении в пораженной и его субклиническом варианте в видимо здоровой коже больных атопическим дерматитом в период ремиссии. Это явилось основанием для разработки проактивной предетерми-

нированной (спарринг) терапии и реабилитации пациентов [3, 4, 5, 6].

Принципы предетерминированной, предиктивной реабилитации больных атопическим дерматитом в фазу ремиссии позволяют длительно контролировать иммунное субклиническое воспаление, что снижает активность Toll-рецепторов, уменьшает инфильтрацию кожи иммунокомпетентными клетками и продукцию провоспалительных цитокинов. Нормализуя процессы пролиферации и кератинизации эпидермоцитов и функционирование филаггрина способствуют структурно-функциональному восстановлению кожного барьера и формированию иммунной толерантности. Это пролонгирует ремиссию и улучшает качество жизни пациентов [7, 10, 12].

Достаточно успешные современные реабилитационные программы больных атопическим дерматитом (Авен, Урьяж, Атодерм, Липикар, А-дерма) зиждутся на корнеотерапии по А. Клигману [8]. В программах важное место отводится эмолентам с органическими и неорганическими соединениями кремния, участвующим в построении и функционировании тканевых структур, способствующим гидратации, обладающих стероидоподобным противовоспалительным действием. Для восполнения кожных липидов используются растительные компоненты с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, фитостеролов, триглицеридов. Однако эти программы практически не

учитывают значение микробиома кожи и не предусматривают иммуномодуляцию. Они не всегда доступны, весьма дороги, представляют тяжелое финансовое бремя, что снижает качество жизни больного и его семьи [9].

Учитывая сказанное, предлагается пакет реабилитационных мероприятий в предетерминированном режиме больным атопическим дерматитом в фазу ремиссии с использованием препаратов из дальневосточного фитоминерального сырья и отечественного иммуномодулятора тимодепрессина. Методика: 1 доза спрея тимодепрессина (0,25 мг) назально 1 раз в 2 недели. Общие ванны с торфопелоидным экстрактом (патент РФ № 240753562 от 25.05.2010 г.) через 1-2 дня. Ежедневно эмомент на основе бентонитов и кремнеземной воды источника «Кульдур» (патент РФ №2230549 от 20.06.2004 г.).

В состав торфопелоидного экстракта входят кремниевые и гуминовые соединения, полифенолы, ферменты, обеспечивающие противовоспалительные, антибактериальные и антифунгальные свойства. Свободные органические кислоты с качествами гелей создают гидротропный эффект. Липиды и фитостеролы реституируют липиды кожи. В бентонитах и воде источника наличествуют кремнийорганические и неорганические композиции, на роль которых указывалось выше [2].

Материалы и методы

Под наблюдением в течение года находилось 117 больных атопическим дерматитом в возрасте 10-16 лет в фазу ремиссии. Диагноз выставлялся согласно «критериям тысячелетия» «Европейского руководства по лечению дерматологических болезней» [9]. Пациенты разделены на 2 группы. У 96 человек проводились предлагаемые реабилитационные мероприятия (основная группа). У 21 пациента таких мероприятий не было (группа сравнения). В качестве эмоментов использовались рутинные кремы (крем Унны). Контрольные исследования проведены у 19 практически здоровых лиц той же возрастной группы при профосмотрах.

Микробиологические исследования осуществлялись микроскопированием соскобов и культурально согласно Приказа МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования». Барьерную функцию кожи изучали по уровню гидратации рогового слоя эпидермиса (корнеометрия), кожного сала (себуметрия), трансэпидермальной потере воды (теваметрия-ТЭПВ) на аппарате МРА-5 (Courage-KhazaKa electronic GmbH, ФРГ). Цитокиновый статус определяли с помощью наборов ИФА «Вест-Бест» (Новосибирск). Клиническая оценка дополнялась показателем дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Статистическая обработка материала по пакету программ Statistica 7 для Windows. Достоверность при $p < 0,05$.

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в фазу ремиссии

Цитокины	Группа больных: основная (n=96), сравнительная (n=21)	Показатели цитокинов (M±m) пг/мл		
		Пациенты		Здоровые – контроль (n=19)
		исходно	по окончании	
ИЛ-1β	основная	3,9±0,4	4,1±0,3	2,9±0,5
	группа сравнения	-/-	5,2±0,6*	
ИЛ-2	основная	19,3±1,9	20,1±1,1	17,2±1,4
	группа сравнения	-/-	22,4±2,1*	
ИЛ-4	основная	16,2±1,1	17,1±1,2	14,1±1,4
	группа сравнения	-/-	18,7±1,4	
ИЛ-5	основная	7,1±0,6	8,2±0,7	6,0±0,5
	группа сравнения	-/-	9,9±0,7*	
ИЛ-6	основная	4,1±0,4	4,7±0,4	3,3±0,3
	группа сравнения	-/-	5,3±0,5	
ИЛ-8	основная	40,6±2,4	46,1±2,3	38,4±2,7
	группа сравнения	-/-	56,4±3,2*	
ИЛ-10	основная	5,3±0,5	5,9±0,4	4,8±0,4
	группа сравнения	-/-	7,9±0,6*	
ИЛ-11	основная	13,8±0,8	14,2±0,7	12,7±0,7
	группа сравнения	-/-	15,1±0,6	
ИЛ-12	основная	4,5±0,5	4,9±0,4	3,6±0,4
	группа сравнения	-/-	6,8±0,7*	
ИЛ-13	основная	14,3±1,1	15,4±0,9	12,9±0,9
	группа сравнения	-/-	16,7±1,2	
ИЛ-17	основная	7,4±0,5	8,3±0,7	6,8±0,6
	группа сравнения	-/-	10,9±0,8*	
ИЛ-18	основная	16,7±1,2	17,4±1,3	15,9±1,3
	группа сравнения	-/-	18,1±1,1	
ФНОα	основная	10,5±0,9	11,4±0,9	9,1±0,8
	группа сравнения	-/-	14,2±1,1*	
ИФНγ	основная	8,7±0,7	7,7±0,5	8,1±0,2
	группа сравнения	-/-	5,2±0,3*	

Примечание. *отличие от контроля достоверно ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Комплекс реабилитационных мероприятий оказал благотворное действие на пациентов. За период наблюдения ни одного случая тяжелого обострения атопического дерматита не зафиксировано. Первые рецидивы констатированы через 9-10 месяцев у 21 (22,9 %) больных основной группы в митигированной форме. Они быстро купировались антигистаминными препаратами и такролимусом. В группе сравнения рецидивы отмечены у 16 (76,1 %) пациентов. Первые случаи были на 4-5 месяце. Интенсивность обострения у 4 пациентов потребовала госпитализации [1].

Исходно в зоне бывших очагов на коже предплечья выявлялся *S.aureus* у 58,6 % больных ($188,5 \pm 29,6$ КОЕ/см²), на видимо здоровой коже – у 47,5 % ($123,6 \pm 17,4$ КОЕ/см²). Характерна резистентность к антибиотикам: пенициллину, левомицетину, тетрациклину, эритромицину. У 42 % пациентов была полирезистентность. Грибы рода *Candida* spp. выделены в очагах у 38,8 %, вне очагов – у 22,7 % больных. По окончании наблюдения в основной группе *S.aureus* определялся в бывших очагах у 47,3 % пациентов ($82,5 \pm 12,6$ КОЕ/см²), вне очагов – у 40,2 % ($72,5 \pm 9,7$ КОЕ/см²). *Candida* spp. выделены у 14,1 % в очагах, вне очагов – у 12,8 % пациентов. В группе сравнения по окончании наблюдения изучаемые показатели практически не менялись или имели отрицательную тенденцию.

Реабилитационные мероприятия способствовали нормализации некоторых функциональных параметров кожи, как в бывших очагах, так и на видимо здоровой коже (вне очагов). Показатели корнеометрии улучшились в очагах с $30,5 \pm 2,4$ усл. ед. до $38,7 \pm 2,2$ усл. ед., вне очагов – с $31,8 \pm 2,9$ до $39,6 \pm 2,8$ усл. ед. (контроль $43,8 \pm 2,3$ усл. ед.). В группе сравнения показатели были хуже: в очагах – $26,4 \pm 2,5$ усл. ед., вне очагов – $28,4 \pm 2,4$ усл. ед. ТЭПВ в основной группе уменьшилась с $22,1 \pm 1,6$ г/м².ч. до $16,2 \pm 1,4$ г/м².ч. в очагах, вне очагов – с $19,6 \pm 1,7$ г/м².ч. до $15,5 \pm 1,4$ г/м².ч. (контроль $12,3 \pm 1,2$ г/м².ч.). Себуметрический показатель в основной группе повысился в очагах с $87,4 \pm 3,4$ мкг/см² до $96,3 \pm 3,2$ мкг/см², вне очагов – с $91,5 \pm 3,6$ мкг/см² до $101,7 \pm 3,9$ мкг/см² (контроль $119,7 \pm 4,5$ мкг/см²). В груп-

пе сравнения себуметрический показатель несколько снизился: в очаге – $78,5 \pm 4,2$ мкг/см², вне очага – $83,2 \pm 4,4$ мкг/см².

Результаты определения цитокинов крови больных атопическим дерматитом представлены в таблице. Как видно из таблицы в период ремиссии исходно содержание цитокинов находилось примерно, в границах цифр контроля здоровых лиц. Реабилитационные мероприятия в основной группе способствовали сохранению, в целом, показателей цитокинов в пределах тех же величин. Стабильность цитокинового паттерна может указывать на тенденцию формирования иммунологической толерантности. У пациентов группы сравнения данная тенденция не прослеживалась. По окончании наблюдения констатировано увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17 и ФНО α при снижении ИФН γ . Зафиксированные изменения характерны для иммунного дисбаланса при атопическом дерматите.

Для оценки полноты ремиссии использовался опросник дерматологического индекса качества жизни. Качество жизни пациентов основной группы было лучше. Среднестатистический ДИКЖ по окончании наблюдения равнялся $7,3 \pm 0,5$. В группе сравнения он составил $12,8 \pm 0,6$. Исходный показатель был $27,2 \pm 0,9$.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности реабилитационных мероприятий с использованием отечественного иммуномодулятора тимопрепрессина и корнеотерапии препаратами из дальневосточного фитоминерального сырья у больных атопическим дерматитом. Метод расширяет зону контроля за минимальным персистирующим иммунным воспалением, препятствует ремоделированию кожи и находится в русле современной проактивной, предетерминированной концепции ведения больных атопическим дерматитом. Метод кооперативен, так как помимо комплаентности, вызывает удовлетворенность пациента сотрудничеством с врачом вследствие хорошей эффективности и необременительных финансовых затрат. Запасы экологически чистого фитоминерального сырья в дальневосточном регионе огромны.

Литература

1. Козулин Е.Е., Козулин Е.А. Фитоминеральная корнеотерапия в реабилитации детей с атопическим дерматитом // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 58-61.
2. Козулин Е.Е., Козулин Е.А., Чаков В.В. Такролимус и дальневосточные фитоминеральные препараты в реабилитации больных атопическим дерматитом // Consilium medicum. Дерматология. – 2014. – № 3. – С. 21-24.
3. Кубанова А.А., Прошутинская Д.В., Текучева Л.В., Авдиенко И.Н. Интегральный подход к наружной терапии атопического дерматита // Вестн. дерматол. и венерол. – 2010. – № 1. – С. 20-26.
4. Кунгуров И.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Засадкевич Ю.М. «Проактивная» наружная терапия больных атопическим дерматитом детей и взрослых – новый эффективный тактический подход // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. – № 3. – С. 115-119.
5. Прошутинская Д.В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием // Вестн. дерматол. и венерол. – 2016. – № 2. – С. 65-70.
6. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying therapy // Allergy. – 2012. – № 67. – P. 969-975.
7. Gelmetti I., Wollenberg A. Atopic dermatitis – all you can do from the outside // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 170 (Suppl. 1). – P. 19-24.
8. Kligman A.M. Corneobiology and corneotherapy – final chapter // Int. J. Cosmet. Sci. – 2011. – № 33. – P. 197-209.

9. Shaker M. New insights into the allergic march // Curr. Opin. Pediatr. – 2014. – № 26. – P. 516-520.
10. Silverberg J.I. Atopic dermatitis: an evidence-based treatment update // Am. Clin. Dermatol. – 2014. – № 15. – P. 149-164.
11. Van Leent E.J.M., Bos J.M. Атопический дерматит // Европейское руководство по лечению дерма-

тологических болезней / Под ред. А. Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 52-59.

12. Wollenberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background // J.DDG. – 2009. – № 7. – P. 117-121.

Literature

1. Kozulin E.E., Kozulin E.A. Phytomineral corneotherapy in rehabilitation of children with atopic dermatitis // Far Eastern Medical Journal. – 2015. – № 2. – P. 58-61.
2. Kozulin E.E., Kozulin E.A., Chakov V.V. Tacrolimus and the Far Eastern phytomineral preparations in rehabilitation of patients with atopic dermatitis // Consilium Medicum. Dermatology. – 2014. – № 3. – P. 21-24.
3. Kubanova A.A., Proshutinskaya D.V., Tekucheva L.V., Avdienko I.N. Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2010. – № 1. – P. 20-26.
4. Kungurov I.V., Kokhan M.M., Keniksfest Yu.V., Zasadkevich Yu.M. Proactive external therapy of children and adults suffering from atopic dermatitis – new effective tactical approach // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2012. – № 3. – P. 115-119.
5. Proshutinskaya D.V. Atopic dermatitis in children. Modern algorithm of treatment and control over the course of the disease. // Bulletin of Dermatology and Venereology. – 2016. – № 2. – P. 65-70.

6. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying therapy // Allergy. – 2012. – № 67. – P. 969-975.
7. Gelmetti I., Wollenberg A. Atopic dermatitis – all you can do from the outside // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 170 (Suppl. 1). – P. 19-24.
8. Kligman A.M. Corneobiology and corneotherapy – final chapter // Int. J. Cosmet. Sci. – 2011. – № 33. – P. 197-209.
9. Shaker M. New insights into the allergic march // Curr. Opin. Pediatr. – 2014. – № 26. – P. 516-520.
10. Silverberg J.I. Atopic dermatitis: an evidence-based treatment update // Am. Clin. Dermatol. – 2014. – № 15. – P. 149-164.
11. Van Leent E.J.M., Bos J.M. Atopic dermatitis. In: European handbook of dermatological treatments. Eds. A.D. Katsambas, T.M. Lotti. – М.: MEDpress-inform, 2008. – P. 52-59.
12. Wollenberg A., Frank R., Kroth J., Ruzicka T. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background // J. DDG. – 2009. – № 7. – P. 117-121.

Координаты для связи с авторами: Козулин Евгений Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ДВГМУ, тел. +7-914-544-95-72, e-mail: evkozuln70@yandex.ru; Козулин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии ДВГМУ.

