

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ХРОНОКОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМЕ

Профессор Л.А. БОЛОТНАЯ, В.С. КАЛАШНИКОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты изучения суточных биоритмов гормонов (кортизола и инсулина) в крови и адаптационных возможностей больных хронической экземой. Показаны преимущества использования препаратов, направленных на ограничение стресс-реакции (даларгин) и повышение адаптационных возможностей организма (мелатонин), перед традиционными средствами лечения этого заболевания.

Высокий уровень заболеваемости хроническими дерматозами, в том числе хронической экземой (ХЭ), объясняется стремительным темпом жизни в современном обществе, увеличением эмоциональной и техногенной нагрузок, требующих огромных усилий, в результате чего нередко возникают «ножницы» между возможностями биологической природы человека и условиями жизни [1, 2].

Экзема формируется в результате сложного комплекса этиологических и патогенетических факторов и относится к заболеваниям, при которых преобладают психосоматические расстройства как следствие реакции личности на кожный процесс, сформировавшийся в условиях стрессовой ситуации, его хронический рецидивирующий характер, длительное существование и склонность к прогрессированию [3, 4]. Стойкий характер иммунных, эндокринных и других метаболических расстройств, связь развития и рецидивов дерматоза с психотравмирующими факторами, климатическими изменениями косвенно указывают на неполноценность адаптационного потенциала организма больных в условиях воздействия неблагоприятных внешних и внутренних факторов.

Все без исключения защитно-адаптационные реакции реализуются через нейроэндокринную систему, в первую очередь гипофизарно-надпочечниковую, для которой характерны ритмичность ее работы в целом, а также автономность ритмов отдельных субсистем, эндокринных желез. Стрессовые влияния большей или меньшей силы и продолжительности приводят к различной степени сдвигам ритмической деятельности эндокринных желез или их десинхронизации [5–7].

Исследования в области хронобиологии и хрономедицины значительно расширили представления о тонких механизмах важнейших физиологических процессов и роли десинхронозов в развитии патологического состояния [8, 9]. Установлено, что неблагополучие в любой биосистеме начинается с деформации ее биоритмологической структуры, а в дальнейшем степень десинхроноза коррелирует с тяжестью заболевания. В условиях патологии изменяются не только ритмы функционирования различных органов и систем, но и их чувствительность к внешним воздействиям, в том числе и к лекарственным средствам.

Существенный интерес представляет ритмическая деятельность периферических желез внутренней секреции в условиях хронического стресса, который

развивается у пациентов с хроническим экзематозным процессом, сопровождающимся определенными вазомоторными и трофическими изменениями кожи. Имеются единичные сведения о циркадианных ритмах функции щитовидной железы при аллергодерматозах [3, 10]. Данные о биоритмах основных стресс-адаптивных гормонов (кортизол и инсулин), активность которых организована во времени суток, у больных ХЭ отсутствуют.

Применяемые сегодня методы фармакотерапии экземы дают хороший ближайший результат, но не предотвращают рецидивов заболевания [4]. Успешное лечение такого психосоматического дерматоза, как экзема, возможно при соблюдении ряда условий, одним из которых является выведение большого из стресса. Даже самая современная иммунотерапия не может быть эффективной без снятия эмоционального напряжения у пациента [11]. Введение лекарств без учета временной структуры организма может еще более усугубить явления десинхроноза и соответственно нарушений адаптации.

Целью настоящего исследования стала разработка метода хронотерапии ХЭ на основании изучения особенностей биоритмов некоторых гормонов периферических желез, отражающих состояние адаптационных возможностей организма пациентов.

Под наблюдением находились 58 больных ХЭ в стадии обострения — 22 мужчины и 36 женщин в возрасте 25–64 лет, с давностью заболевания от года до 10 лет. Общая слабость, бессонница, утомляемость, мнительность, фиксированность на проявлениях болезни, тревожность были выявлены у 40 больных, возможная роль психоэмоционального стресса как провоцирующего фактора — у 30 пациентов. Группу контроля составили 18 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Суточные ритмы гормонов коры надпочечников и поджелудочной железы у больных ХЭ изучали с помощью определения в сыворотке крови уровня кортизола и инсулина дважды в течение суток (в 08.00 и 18.00) до и после курса лечения. Содержание кортизола определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Алкор Био» (Россия), уровень инсулина — радиоиммунным методом с помощью наборов «Стерон-Г¹²⁵» (Россия). Коэффициент напряжения адаптационного потенциала К рассчитывали как соотношение процентного количества кортизола и инсулина. Всем больным

были проведены клинико-лабораторное обследование и адаптация к условиям стационара в течение трех дней.

Исследование уровня гормонов в сыворотке крови больных до лечения в целом не выявило достоверных различий содержания кортизола в 08.00 ($384,5 \pm 16,2$ нмоль/л) и 18.00 ($114,4 \pm 18,3$ нмоль/л), а также инсулина в это же время суток (соответственно $57,9 \pm 5,4$ пмоль/л и $113,6 \pm 19,7$ пмоль/л) по сравнению с показателями кортизола и инсулина у здоровых лиц утром ($337,3 \pm 10,2$ нмоль/л и $60,2 \pm 5,1$ пмоль/л) и вечером ($115,2 \pm 17,4$ нмоль/л и $121,3 \pm 18,5$ пмоль/л). Коэффициент напряжения адаптационного потенциала К у всех больных имел тенденцию к повышению утром ($1,18 \pm 0,09$) и вечером ($1,06 \pm 0,04$), у здоровых лиц К составил $1,00 \pm 0,03$ и $1,00 \pm 0,02$ ($p > 0,05$).

В зависимости от содержания кортизола в сыворотке крови в 08.00 были выделены три группы больных ХЭ: первая — с повышенным, вторая — с пониженным и третья — с нормальным уровнем гормона (табл. 1).

У пациентов первой группы утром достоверно увеличивалось содержание кортизола ($p < 0,01$) и снижалось — инсулина ($p < 0,05$), при этом коэффициент К более резко возрастал в 08.00 и менее выражено в 18.00 по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых лиц. У больных второй группы уменьшался только уровень кортизола утром и вечером ($p < 0,05$), содержание инсулина не отличалось от контроля; коэффициент К в этой группе оставался низким в течение всего дня ($p < 0,01$). У больных, не имеющих отклонений содержания гормонов, выявлена тенденция к уменьшению К ($p > 0,05$).

Одновременный анализ изменений содержания кортизола в 08.00 и инсулина в 18.00 (акрофаза гормонов) позволил в первой и второй группах больных выделить подгруппы: с нормальным, пониженным и повышенным уровнем инсулина. Более резко изменялся коэффициент напряжения адаптации именно в подгруппах пациентов с измененным уровнем инсулина: значительно увеличивался при снижении инсулина — $1,94 \pm 0,15$ ($p < 0,01$) утром и $1,42 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) вечером, или уменьшался при повышении содержания инсулина до $0,58 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) в 08.00 и $0,54 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) в 18.00.

Полученные результаты позволили выявить у 68,9% больных ХЭ клинические и психологические признаки психоэмоционального напряжения, у 51,7% — наличие психотравмы как провоцирующего фактора, у 89,6% — эндокринные нарушения в универсальных механизмах переносимости стресса организмом.

Нами были выделены два типа реакции на болезнь (стресс) коры надпочечников — увеличение или уменьшение содержания кортизола в крови. Однако для организма имеет значение не абсолютное, а относительное содержание глюкокортикоидов в крови, т. е. «инсулиновый фон». Инсулин занимает ключевые позиции в развитии общего адаптационного синдрома, так как в организме через него реализуются многочисленные контрэффекты по отношению к регуляторному влиянию глюкокортикоидов [6, 12]. У 43,7% больных повышение или снижение уровня кортизола сопровождалось нормальным значением инсулина, у части больных (39,4%) с незначительным повышением содержания кортизола было отмечено снижение уровня инсулина, и у некоторых пациентов (16,9%) при снижении содержания кортизола повышалось значение инсулина. Все варианты характеризуют различную степень тяжести воздействия стрессорного фактора и свидетельствуют о механизмах, с помощью которых организм достигает состояния резистентности.

Повышение коэффициента К у больных с повышенным уровнем кортизола крови в 08.00 и 18.00 указывает на напряжение адаптационных возможностей организма в течение суток, более выраженное утром. Чем выше этот коэффициент, тем меньше резерв компенсаторных возможностей организма и тем более угрожающей с точки зрения прогноза компенсации функций становится состояние напряжения. Почти одинаковое снижение К утром и вечером у пациентов со сниженным уровнем кортизола свидетельствует об истощении адаптационных возможностей организма с возможным срывом регуляторных механизмов. В связи с наличием дезадаптационных расстройств у больных ХЭ необходимо использовать средства и методы, направленные на повышение стрессоустойчивости и адаптивных возможностей организма.

Таблица 1

Содержание гормонов ($M \pm t$) в крови больных ХЭ до лечения

Группа обследованных	Кортизол, нмоль/л	Инсулин, пмоль/л	Коэффициент К
Первая, n = 31	$467,9 \pm 26,5^{**}$	$48,4 \pm 3,5^*$	$1,72 \pm 0,12^{**}$
	$136,1 \pm 19,6$	$103,5 \pm 14,6$	$1,38 \pm 0,08^*$
Вторая, n = 21	$265,1 \pm 11,6^*$	$69,8 \pm 5,7$	$0,68 \pm 0,05^{**}$
	$80,8 \pm 5,7^*$	$126,4 \pm 19,2$	$0,67 \pm 0,05^{**}$
Третья, n = 6	$339,7 \pm 11,1$	$67,2 \pm 5,1$	$0,96 \pm 0,08$
	$109,2 \pm 10,8$	$120,1 \pm 17,8$	$0,90 \pm 0,07$
Контроль, n = 18	$337,3 \pm 10,2$	$60,2 \pm 5,1$	$1,00 \pm 0,03$
	$115,2 \pm 17,4$	$121,3 \pm 18,5$	$1,00 \pm 0,02$

Примечание. В числителе указаны значения гормонов в 08.00, в знаменателе — в 18.00. Достоверность различий между клиническими и контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
То же в табл. 2.

С целью ограничения стресс-реакции, эндокринных и метаболических нарушений больным ХЭ с повышенным уровнем кортизола назначался синтетический опиоидный гексапептид даларгин, способный влиять на функциональную активность гипофизарно-надпочечниковой системы. В эксперименте введение даларгина животным уменьшало степень стрессорных нарушений гемостаза и функции эндокринной системы, вызывая снижение концентрации глюкозы в печени и повышение уровня глюкозы в крови; уменьшение концентрации кортизола, паратгормона и др. [13]. Многочисленные клинические исследования показали, что синтетический аналог лей-энкефалина активизирует репаративную регенерацию тканей, оказывает иммуномодулирующее, симпатолитическое действие при гиперкатехоламинемии, улучшает микроциркуляцию, ингибирует перекисное окисление липидов в условиях тканевой гипоксии [14]. Пациентам с ХЭ и сниженным уровнем кортизола в крови мы рекомендовали вита-мелатонин (мелатонин, мелаксен) — синтетический аналог нейропептида эпифиза. Действие препарата определяется его способностью регулировать циркадианные ритмы, уменьшать проявления стрессовых реакций, а также стресс-протекторным и адаптогенным эффектом [15, 16]. Кроме того, мелатонин оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее и иммуномодулирующее действие, нормализует проницаемость сосудистой стенки, повышает ее устойчивость к повреждающим факторам и улучшает микроциркуляцию [17].

В зависимости от методов терапии больные ХЭ были разделены на две группы. Пациентам 1-й группы (20 человек) назначали традиционную терапию (седативные, противовоспалительные, антигистаминные препараты, средства наружного действия). Больные 2-й группы (32 человека) одновременно с базисной терапией получали препарат даларгин (при напряжении адаптации) или адаптогенный препарат мелатонин (при истощении адаптационного потенциала организма). Даларгин назначали утром (в 07.00) по 1–2 мг внутримышечно 1 раз в сутки (25–30 мг на курс лечения), вита-мелатонин — по 0,003 г внутрь вечером (в 21.00–22.00) за полчаса до сна в течение 14–21 дней. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Из данных таблицы видно, что после лечения традиционными средствами незначительно снизился

уровень кортизола в крови утром у пациентов с исходно повышенным значением ($p < 0,05$), при этом содержание гормона вечером, так же как и инсулина в течение дня, практически не изменялось. Лечение больных со сниженным содержанием кортизола сопровождалось еще более выраженным его уменьшением, особенно утром, уровень инсулина не отличался от аналогичного у здоровых лиц. Коэффициенты напряжения адаптационного потенциала у пациентов 1-й группы не отличались от таковых до лечения. У больных 2-й группы, в лечении которых дополнительно использовали даларгин или мелатонин, почти полностью восстановились суточные ритмы кортизола и инсулина. О нормализации уровня гормонов в 08.00 и 18.00 у пациентов с исходно повышенным и пониженным уровнем кортизола свидетельствовали значения коэффициента К, приближающиеся к показателям здоровых лиц.

При анализе клинических результатов лечения у пациентов 2-й группы отмечена существенная положительная динамика дерматоза. У 10 человек (31,3%) наблюдалось исчезновение объективных (мокнутие, эритема, инфильтрация, шелушение) и субъективных (зуд) признаков болезни. У 16 (50,0%) пациентов этой группы наступило значительное улучшение и у 5 (15,6%) — улучшение течения кожного процесса. Среди больных 1-й группы, лечившихся традиционными средствами, клиническое выздоровление произошло у 4 (20,0%), значительное улучшение — у 5 (25,0%) и улучшение — у 7 (35,0%) человек. Терапия оказалась неэффективной у одной (3,1%) больной 2-й группы и 4 (20,0%) пациентов 1-й группы.

Таким образом, использование препаратов, оказывающих стресс-ограничивающее или стресс-протекторное действие, значительно повышает эффективность терапии ХЭ, позволяет получить положительные результаты у 96,9% больных, нормализовать биоритмы кортизола и инсулина, а также состояние адаптации. Достаточная эффективность даларгина и мелатонина в малых дозах, по-видимому, является отражением биологической активности препаратов из группы нейропептидных регуляторов, действие которых в низких концентрациях можно расценить как истинно физиологическое вмешательство в патогенетическую сущность болезни.

Таблица 2

Содержание гормонов ($M \pm t$) в крови больных ХЭ после лечения

Группа обследованных	Кортизол, нмоль/л	Инсулин, пмоль/л	Коэффициент К
1-я, подгруппы			
1, n = 11	$424,6 \pm 25,1^*$ $134,6 \pm 18,8$	$46,8 \pm 3,5^*$ $101,8 \pm 14,6$	$1,62 \pm 0,10^{**}$ $1,39 \pm 0,08^*$
2, n = 9	$243,0 \pm 10,6^{**}$ $72,4 \pm 5,1^*$	$66,1 \pm 5,5$ $125,0 \pm 18,7$	$0,64 \pm 0,05^{**}$ $0,61 \pm 0,04^{**}$
2-я, подгруппы			
1, n = 20	$348,2 \pm 17,8$ $119,4 \pm 18,2$	$58,2 \pm 4,1$ $117,1 \pm 14,8$	$1,06 \pm 0,05$ $1,07 \pm 0,05$
2, n = 12	$313,4 \pm 11,1$ $110,1 \pm 8,5$	$59,5 \pm 5,4$ $119,7 \pm 19,3$	$0,94 \pm 0,03$ $0,96 \pm 0,04$

Литература

1. *Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В.* Психодерматозы // Рос. журн. кож. и вен. болезней.— 1999.— № 1.— С. 28–38.
2. *Hinkle L.E.* Stress and disease: the concept after 50 years // Soc. Sci. Med.— 1987.— Vol. 25, № 6.— P. 561–566.
3. *Денисенко О.І.* Циркадіанні ритми функції щитоподібної залози у хворих на алергодерматози // Дерматол. та венерол.— 2005.— № 3 (29).— С. 7–10.
4. *Солошенко Э.Н.* Экзема: современные представления об этиопатогенезе и методах рациональной терапии // Междунар. мед. журн.— 1997.— № 3.— С. 24–29.
5. *Малиновская Н.К.* Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед.— 1998.— № 10.— С. 15–22.
6. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса.— Новосибирск: Наука, 1983.— 230 с.
7. *Arendt J.* Melatonin, circadian rhythms, and sleep // N. Engl. J. Med.— 2000.— Vol. 343, № 15.— P. 1114–1116.
8. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта.— М.: Триада, 2000.— 488 с.
9. *Henry J.P.* Biological basis of stress response // Int. Physiol. Behav. Sci.— 1999.— Vol. 34, № 1.— P. 66–83.
10. *Slominski A., Wortsma J.* Neuroendocrinology of the skin // Endocrinol. Rev.— 2000.— Vol. 21, № 5.— P. 457–467.
11. *Хаитов Р.М.* Клиническая аллергология.— М.: Мед-пресс-информ, 2002.— 361 с.
12. *Дедов И.И., Дедов В.И.* Биоритмы гормонов.— М.: Медицина, 1992.— 256 с.
13. *Золов Г.К., Слепушкин В.Д., Аргинтаев Е.С.* Влияние даларгина на течение стресса и шока в эксперименте // Бюл. эксперим. биол. и мед.— 1988.— Т. 105, № 3.— С. 60–62.
14. *Колотилов М.М., Розенфельд Л.Г., Губський Ю.І.* Фармакологічні властивості і клінічне застосування даларгіну // Ліки.— 1995.— № 1.— С. 39–48.
15. Біоритми, мелатонін та старіння / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, А.В. Писарук та ін. // Журн. практ. лікаря.— 2004.— № 1.— С. 38–43.
16. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimuli / O. Van Reeth, L. Weibele, E. Olivares et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.— 2000.— Vol. 280, № 5.— P. R1582–R1591.
17. *Братусь-Сухорукова Е.Ю.* Опыт применения вита-мелатонина в комплексной терапии псориатической болезни у лиц пожилого возраста // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2000.— № 2 (3).— С. 188–200.

Поступила 21.10.2005

ТHERAPEUTIC CHRONOCORRECTION OF ADAPTATION DISORDERS IN CHRONIC ECZEMA

L.A. Bolotnaya, V.S. Kalashnikova

S u m m a r y

The results of the study of circadian biorhythms of hormones (cortisol and insulin) in the blood and adaptation capabilities of the patients with chronic eczema are presented. The advantages of the drugs limiting stress-reaction (dalargin) and increasing adaptation capabilities of the organism (melatonin) are shown vs traditional drugs used in this disease.