УДК 616.521-03

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКЗЕМЫ НА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ

Чуракаев М. В.[1], Балабекова М. К.[2]

[1] Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, e-mail: churakaevmihail@mail.ru;
[2]Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, e-mail: balabekovamarina@mail.ru

В работе исследована клиническая эффективность аргинина в комплексной терапии истинной экземы. Обследовано 40 больных экземой: 20 больных лечили по стандартной схеме, 20 больных получали традиционную терапию и аргинин. Степень тяжести заболевания оценивали с помощью индекса EASY (Eczema Area Severity Index). Оценку иммунного статуса проводили путем определения уровня иммуноглобулинов M, G, A, а также фракций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Статистическую обработку результатов иммунологических показателей проводили с помощью ППП SPSS-16. Установлено, что введение аргинина в схему комплексной терапии хронической экземы по сравнению с традиционной терапией нивелировало явления лихенификации и отека, что способствовало более раннему разрешению эритематозно-папулезных элементов и значительному ускорению регенерации кожного покрова. Реакция иммунной системы в ответ на введение аргинина проявлялась с одной стороны усилением дифференцировки Т-хелперов, с другой – существенным снижением в крови у пациентов содержания Ig G, что в совокупности повлияло на исход воспалительного процесса. Включение аргинина в схему стандартного лечения истинной экземы существенно ослабляло проявления и остроту протекания болезни, что в целом улучшало качество жизни пациентов.

Ключевые слова: экзема, EASI, аргинин.

THE INFLUENCE OF ARGININE ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS OF THE PATIENTS IN THE COMPLEX THERAPY OF ECZEMA

Churakaev M. V. [1], Balabekova M. K.[2]

[1] Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: churakaevmihail@mail.ru;
[2]Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: balabekovamarina@mail.ru

We investigated the clinical efficacy of arginine in complex treatment of true eczema. The study included 40 patients with eczema: 20 patients treated by the standard procedure, 20 patients received traditional therapy and arginine. Severity of disease was assessed using the index EASY (Eczema Area Severity Index). The assessment of immune status was performed by determining the level of immunoglobulins M, G, A, and CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ fractions of lymphocytes. Statistical processing of the results was performed using Program SPSS-16. It was found that the administration of arginine into the scheme of complex therapy of chronic eczema leveled lichenification and edema. These facts contributed to earlier resolution of erythematous-papular elements and led to significant acceleration of skin regeneration. The immune system response to the introduction of arginine was manifested on the one hand by increasing in differentiation of T-helper cells, on the other hand - by significant reduction in blood content of IgG, which together affected the outcome of the inflammatory process. The inclusion of arginine in the standard scheme of treatment of true eczema significantly weakened the manifestations and severity of the disease, and generally improved the quality of patients' life.

Keywords: eczema, EASI, arginine.

Экзема (eczema) – одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи. По данным современных авторов заболеваемость этим дерматозом составляет от 10 % до 20 % всего населения [7]. Среди причин временной нетрудоспособности экзема занимает 2-е место как по числу случаев, так и по длительности её протекания [1]. Тем острее на сегодняшний день стоит проблема лечения данного дерматоза, поскольку экзема характеризуется длительным упорным течением, а ремиссия при ней, как правило, довольно долго сопровождается остаточными функциональными

нарушениями, такими как [8]: поливалентная чувствительность кожи ко многим внешним раздражителям, повышенная проницаемость её для различных химических веществ, понижение сопротивления электрическому току, нарушение терморегуляционного рефлекса, нарушение тактильной, болевой и других видов чувствительности и др.

В патогенезе экземы существенная роль отводится иммунокомплексному повреждению тканей, обусловленному аллергической реакцией III типа. Так, почти в 1,5 раза отмечено увеличение циркулирующих иммунных комплексов в крови больных истинной экземой по сравнению со здоровыми людьми [3]. Кроме того, у больных экземой отмечается статистически значимое увеличение CD4+- и снижение CD3+ и CD8+- лимфоцитов, что свидетельствует о нарушении регуляции иммунного ответа [4].

Аргинин является условно незаменимой аминокислотой, одним из основных биологических эффектов которой являются: деполяризация мембраны, сопряженная с транспортом в клетку положительно заряженных аминокислот [6], а также эндотелиотропное действие на микроциркуляторное русло, приводящее к коррекции ишемических нарушений в тканях организма [2]. По данным Шейбак В. М. с соавт., аргинин влияет на гемопоэз в костном мозге, снижает уровни IL-6 и моноцитарного хемоаттрактанта, опосредованно повышает продукцию Т-лимфоцитов в тимусе и число гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге, усиливает ответ Т-клеток на цитокины и повышает антиген-презентирующую способность дендритных клеток [5].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлось сравнение эффективности влияния аргинина на иммунологические показатели у больных экземой.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования. Исследование представляет собой открытое нерандомизированное сравнительное исследование.

Под наблюдением находились 40 больных (23 женщины и 17 мужчин). Критерии отбора пациентов включали наличие хронической формы идиопатической экземы в стадии обострения, возраст пациентов от 16 до 65 лет, наличие не менее 1–2 рецидивов в год. Все пациенты были информированы о цели и способе лечения, возможных побочных эффектах препаратов, и дали добровольное согласие на проведение терапии.

Пациенты были разделены на две группы, тождественные по усредненным показателям возраста, пола и течения заболевания. Первая группа, состоявшая из 20 больных, получала традиционную терапию, включавшую в себя антигистаминные препараты (Цетиризин), десенсибилизирующие средства (Тиосульфат натрия), топические глюкокортикостероиды (Мометазонафуроат).

20 пациентов второй группы получали аргинин торговых наименований L-Аргинин® (ОАО ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия) и Вазотон® (ЗАО «Алтайвитамины», Россия) в суточной дозе 2 г., разделенной на 4 приёма в таблетках по 500 мг после еды, наряду со стандартной терапией. Продолжительность лечения составляла 15 дней. Все исследования проводили до начала терапии и после её окончания.

Оценку клинических проявлений хронической экземы проводили по выявлению таких объективных симптомов заболевания, как: эритема, мокнутие/отек, экскориации, лихенификация. На основании выявленной симптоматики рассчитывали индекс распространенности и тяжести экзематозного процесса – EASI (Eczema Area Severity Index), который является сочетанной оценкой выраженности основных симптомов экземы и площади распространения экзематозного процесса. Величина индекса может находиться в интервале от 0 до 12 [2].

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью ППП SPSS-16.

Результаты и обсуждение

Истинная экзема характеризуется яркой отечной эритемой с множественными мельчайшими пузырьками, при вскрытии которых образуются точечные эрозии с обильным мокнутием, образованием корок и чешуек. Субъективно отмечается жжение и зуд. При хроническом течении в клинической картине преобладает инфильтрация кожи; пузырьки и мокнущие эрозии. Разновидностью истинной экземы является дисгидротическая экзема, которая проявляется обильными, местами сливающимися в сплошные очаги пузырьками и многокамерными пузырями с плотной покрышкой, при вскрытии которых обнажаются мокнущие участки, окаймленные бахромкой рогового слоя [1].

Клиническая картина экземы у наблюдаемых нами пациентов характеризовалась отечностью, покраснением кожи, появлением маленьких пузырьков, которые после вскрытия оставляли после себя мелкие точечные эрозии. На подсохших участках эрозии возникало отрубевидное шелушение, мелкие корочки и трещины (рис.1А, В).

A B

Рис.1. А, В – до лечения аргинином

После окончания курса лечения по схеме, включавшей аргинин, отмечалось значительное улучшение кожного статуса: субъективные ощущения в виде зуда и жжения уменьшились, участки мокнутия подсыхали, покрывались желтоватыми корочками, которые вскоре отпадали (рис.2 А,В).

A B

Рис.2. А, В – после лечения аргинином

Пациенты, получавшие аргинин, демонстрировали более раннее разрешение эритематозно-папулезных элементов, ослабление и исчезновение мокнутия. Аналогичный эффект в группе, не получавшей аргинин, наблюдался гораздо позднее.

Регресс симптоматики подтверждался и положительной динамикой дерматологических индексов (табл.1).

Таблица 1

Изменение индекса EASI при стандартном лечении и использовании аргинина (M±m)

Показатель / Группа	EASI	
	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n=20)	7,93±1,9	4,17±0,23*
Лечениес аргинином(n=20)	8,11±2,66	1,74±0,07*[1]
Примечание.* – p < 0,05 в сравнении с показателями до лечения; *[1] – p <0,05 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.		

.

К концу курса терапии значение индекса EASI в группе больных, получавших аргинин, снижались – на 78 % (p<0,001), тогда как при стандартном лечении их значения уменьшались соответственно на 47 % (p<0,001).

Анализ показателей иммунного статуса больных экземой до лечения выявил разнонаправленный характер изменений различных показателей иммунной системы: увеличение в крови IgG, В-лимфоцитов (CD20+), а также снижение Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хэлперов ($CD4^+$), (табл. 2). Вместе с тем изменение таких параметров, как IgM, IgA, CD8+, ИРИ, не носило достоверного характера.

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у больных экземой до и после проведения традиционной терапии (M±SD)

Показатели	Больные до лечения (n=20)	Больные после лечения, группа сравнения (n=20)	P
Ig M, г/л	2,0±0,12	1,7± 0,14	>0,05
Ig G, г/л	21,3±1,16	18,4± 1,15	<0,05
Ig A, г/л	1,5±0,17	1,8 ±0,16	>0,05
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %	39,4± 1,32	42,3±1,54	<0,05
В-лимфоциты ($CD20^+$), %	25,6± 0,41	22,6±1,28	<0,05
Т-хелперы ($CD4^+$), %	22,6 ±1,65	24,3±1,38	<0,05
Цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$), %	17,2± 1,34	18,3±1,51	>0,05
ИРИ, х/с	1,32± 0,14	1,28±0,13	>0,05
Примечание. P – различия показателей до и после лечения.			

Подобный разнонаправленный характер изменений иммунологических параметров может свидетельствовать о дисбалансе различных звеньев иммунного ответа, обусловленного нарушением регуляции иммунологической реактивности. После терапии значение указанные показателей приходило в норму. Подобные изменения показателей (табл. 3) у пациентов, получавших аргинин, выявил достоверно большее приближение к нормальным значениям таких показателей, как CD3+, CD4+, по сравнению с таковыми у пациентов, получавших только традиционную терапию.

Так, уровень IgG в крови больных, принимавших аргинин, был меньше на 22,3 %, Т-лимфоциты CD 3+ – выше на 14,1 %, Т-хелперы CD 4+ – выше на 10,4 % по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получавших традиционное лечение.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у больных экземой, получавших аргинин на фоне патогенетического лечения (M±SD)

Показатели	Больные до Лечения (n=20)	Больные после лечения, группа сравнения (n=20)	Больные после лечения, агинин (n=20)	P1	P2
Ig M, г/л	1,9±0,17	1,7± 0,14	1,7±0,11	>0,05	>0,05
Ig G, г/л	22,4±1,21	18,4± 1,15	14,3±1,19	<0,05	<0,05
Ig A, г/л	1,6±0,14	1,8 ±0,16	1,8 ±0,19	>0,05	>0,05
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %	37,1± 1,35	42,3±1,54	49,2±1,71	<0,05	<0,01
В-лимфоциты ($CD20^+$), %	26,8± 1,33	22,6±1,28	20,7±0,34	<0,05	<0,05
Т-хелперы ($CD4^+$), %	22,3 ±1,37	24,3±1,38	27,1±1,23	<0,05	<0,05
Цитотоксические лимфоциты ($CD8^+$), %	16,4± 1,14	18,3±1,51	19,3±1,17	>0,05	>0,05
ИРИ, х/с	1,56± 0,16	1,28±0,13	1,34±0,15	>0,05	>0,05
Примечание. P1 – различия показателей до и после лечения; P2 – различия показателей после лечения Аргинином с группой сравнения.					

В результате проведенной терапии отклонения показателей иммунной системы у больных, получавших аргинин, изменялись в положительную сторону значительно заметнее, чем у больных, лечившихся традиционно. В соответствии с изменениями иммунной системы клиническое выздоровление в группе с аргинином наступало быстрее и носило более завершенный характер.

Анализ изменения параметров иммунограммы пациентов после лечения позволяет говорить об иммуномодулирующем влиянии аргинина, при участии, а возможно и под влиянием которого происходит усиление выработки Т-лимфоцитов ($CD3^+$,$CD4^+$) с одной стороны, и уменьшение В-лимфоцитов ($CD20^+$), равно как и уровня IgG в сыворотке крови больных – с другой. Увеличение содержания Т-хелперов (CD4+), основной функцией которых является участие в реакции гиперчувствительности замедленного типа, способствует не только продукции ИЛ-2, ИФН-γ, но и супрессии В-лимфоцитарной ($CD20^+$) активности. Основной хемотаксический сигнал Т-хелперов (CD4+) получают от ИЛ-12, и если Т-хелперы способствуют развитию иммунных реакций в эпидермисе, то $CD8^+$ являются основными исполнителями этих реакций.

Развитие подобных изменений и перераспределение активности различных звеньев иммунитета у больных экземой под влиянием аргинина дает возможность использования этого препарата в лечении больных экземой.

Выводы:

1. Введение аргинина в схему комплексной терапии хронической экземы повышает эффективность лечения данного заболевания, вызывая более выраженное ослабление симптомов болезни, снижение остроты её протекания. Изменения отдельных показателей индекса EASY, в частности лихенификации и отёка, свидетельствующих о хронизации кожного процесса и крайне тяжело поддающихся терапии в обычных условиях, демонстрируют заметный регресс при включении аргинина в схему стандартной терапии.
2. Анализ иммунологических показателей у больных экземой в процессе лечения позволяет говорить не только об определенной активности аргинина в отношении как клеточного, так и гуморального иммунитета, но и о его положительном влиянии на течение экзематозного процесса.
3. Поскольку положительная динамика как клинических симптомов, так и иммунологических показателей у больных, принимавших аргинин, более выражена по сравнению с аналогичными показателями больных, получавших лишь стандартную терапию, использование в лечении хронической экземы аминокислоты аргинин представляется весьма целесообразным, а включение этого препарата в стандартные схемы терапии данного дерматоза, судя по результатам настоящего исследования, позволит не только повысить лечебный эффект, но и сократить срок временной утраты трудоспособности.

Список литературы

1. Данилова А. А. Общие подходы к терапии экземы в практике врача-интерниста // Лечащий врач. Изд-во «Открытые системы» (Москва). – 2011. – № 8. – С. 94.
2. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С., Никифоров А. А. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Казанский медицинский журнал. – Казань. – 2013. – Т. 94. – № 2. – С. 181-185.
3. Кубанова А. А., Васильева Л. Л. Влияние диуцифона на иммунологические показатели и динамику кожного процесса у больных экземой // Вестник дерматологии и венерологии. – 1984. – № 5. – С.13-15.
4. Роживанова Т. А., Полеско И. В., Щербакова М. Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом //

Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 2. – С.11-16.

5. Шейбак В. М., Павлюковец А. Ю. Аргинин и иммунная система – возможные механизмы взаимодействия // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 6-13.

6. Юнусова Е. И. Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии // Журнал «Лечащий врач». – М., 2013. – № 5. – С. 46-51.

7. Ivette A. G. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990–2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. PLoS One. 2012. - №7. e39803.

8. Teresa Fu. Eczema and Sensitization to Common Allergens in the United States: A Multiethnic, Population-Based Study. Pediatric Dermatology. 2014. Vol. 31. № 1, pp.21–26.