

УДК 616-022. 857 2: 615.2

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С АФОБАЗОЛОМ
НА ПОКАЗАТЕЛИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО,
ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУННОГО СТАТУСА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗЕМОЙ**

Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Курск, e-mail: bobig@mail.ru*

Анксиолитик афобазол использовали при хронической экземе в стадии прогрессирования курсовой дозой 360–450 мг в течение 12–15 дней. Суточная доза препарата составляла 30 мг сутки. Сравнение показателей исследованных дерматологических индексов у больных, получавших лечение с афобазолом или только стандартную терапию, показало высокую эффективность препарата. По окончании курса терапии их значения после применения препарата были достоверно меньше, чем в контрольной группе, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), EASI (Eczema Area Severity Index), уровни реактивной тревожности и депрессии. Установлено, что в сравнении со здоровыми донорами у больных экземой исходно были повышены уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, снижены – ИЛ-4, содержание ИЛ-10 и ИФ- γ достоверно не различалось. Включение афобазола в комплексное лечение хронической экземы способствует более выраженной коррекции содержания цитокинов в сыворотке крови, чем при стандартной терапии. При этом снижались исходно повышенные уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и увеличивалась исходно сниженная концентрация ИЛ-4.

Ключевые слова: экзема, лечение, анксиолитики, афобазол

**EFFECT OF COMBINED THERAPY FOR AFOBAZOL INDICATORS
DERMATOLOGICAL, PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND IMMUNNOGO STATUS
IN PATIENTS WITH CHRONIC ECZEMA**

Timofeeva A.N., Bobyntsev I.I., Silina L.V.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: bobig@mail.ru

Anxiolytic afobazole used at chronic eczema in a stage of progressing by a course dose of 360–450 mg within 12–15 days. The daily dose of a preparation made 30 mg days. Comparison of indicators of the investigated dermatological indexes at the patients receiving treatment with afobazole or only standard therapy, has shown high efficiency of a preparation. Comparison of the indicators studied dermatology indices in patients treated with afobazole or only standard therapy showed high efficacy. Upon completion of the course of treatment, their values after application of the drug were significantly less than in the control group: Dermatological Life Quality Index (DLQI), EASI (Eczema Area and Severity Index), the level of reactive anxiety and depression. Found that compared with healthy donors in patients with eczema were initially elevated levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, decreased – IL-4, changes of IL-10 and IFN- γ concentrations were not significant. Afobazole inclusion in the comprehensive treatment of chronic eczema promotes a more pronounced correction of cytokines in the serum than in the standard therapy. This reduces the initially high levels of TNF - α , IL-1 β , IL-6 and increased initially reduced concentration of IL-4.

Keywords: eczema, treatment, anxiolytics, afobazole, the immune system, cytokines

Актуальность поиска новых путей повышения эффективности лечения хронической экземы обусловлены высокой распространенностью заболевания и увеличением удельного веса больных с тяжелым рецидивирующим течением дерматоза. На его долю приходится от 30 до 40% случаев в структуре кожной патологии и до 36% от всех трудопотерь при дерматозах. Известно, что экзема развивается в результате сложного взаимодействия нейроаллергических, эндокринных, обменных и экзогенных факторов. В настоящее время накоплены убедительные данные о важной роли эмоционального стресса в патогенезе экземы, который является не только толчком для начала заболевания, но и постоянно поддерживает его развитие, укорачивает время ремиссии даже после успешного проведенного лечения. В 19–63% случаев

развитие и обострение экземы обусловлены действием психоэмоциональных факторов. Помимо временной зависимости между воздействием эмоционального стресса и проявлениями кожной патологии, нередко отмечается четкий параллелизм между тяжестью, распространенностью, активностью течения, длительностью заболевания и интенсивностью психоэмоциональных расстройств [7, 9]. Поэтому в последние годы отмечается возрастающий интерес к исследованиям, направленных изучению влияния психоэмоциональных факторов на течение хронических форм дерматозов, а также на разработку методов психотерапевтической и фармакологической коррекции этих нарушений.

Также для больных экземой характерны значительные нарушения иммунного статуса, имеющие важное патогенетическое

значение и выражающиеся как в недостаточности Т-клеточных механизмов иммунитета, так и иммунодефицита гуморального и фагоцитарного звеньев, что способствует формированию очагов хронической инфекции, дисбактериоза кишечника и персистенции на коже патогенных организмов [4]. Кроме того, при экземе у больных с сопутствующими и поведенческими расстройствами наблюдаются повышение увеличения абсолютного количества нейтрофилов и их фагоцитарной активности, снижение комплементарной активности сыворотки крови, достоверное повышение уровня ФНО в периферической крови [8].

Появление в клинической практике принципиально нового отечественного транквилизатора афобазола, который относится к производным меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов, существенно расширяет возможности терапии психодерматологических расстройств тревожного спектра. Препарат обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. Анксиолитическое действие не сопровождается гипноседативными эффектами. У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены [1].

Кроме того, в системе *in vitro* в малых дозах препарат не изменял спонтанную фагоцитарную активность моноцитов, продукцию IL-1b, не обладал интерферогенными свойствами (IFNa), интенсифицировал созревание дендритных клеток моноцитарного происхождения. В высокой концентрации афобазол пропорционально повышал спонтанную и стимулированную фагоцитарную активность моноцитов, продукцию IL-1b, но не IFNa [5]. Также *in vitro* препарат ингибировал индуцированную пролиферацию лимфоцитов здоровых доноров. Эффект афобазола сопровождался снижением числа митотически активных клеток и интенсивности активационного апоптоза [6].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности комплексной терапии хронической экземы с применением афобазола с помощью клинических дерматологических и иммунологических показателей.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с участием 98 больных, которые соответствовали следующим критериям: наличие хронической формы идиопатической

экземы в стадии обострения, возраст пациентов от 18 до 60 лет, наличие не менее 1–2 рецидивов в год, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии.

Все пациенты были разделены на две обследуемые группы, стандартизованных по полу, возрасту, течению заболевания, психоэмоциональным характеристикам, наличию сопутствующей патологии. В первой группе (50 человек) проводили стандартное лечение, включающее в себя антигистаминные, десенсибилизирующие и витаминные препараты, глюкокортикоиды (местно). Вторая группа (48 человек) наряду со стандартной терапией получала афобазол (Фармстандарт-Лексредства) в суточной дозе 30 мг, разделенной на три приема после еды по 10 мг. Начальную суточную дозу (от 5 до 10 мг) выбирали в зависимости от тяжести психических расстройств. Продолжительность терапии составляла 12–15 дней.

В обеих группах все исследования проводили до начала лечения и по его окончании. Для сравнительной оценки отдаленных результатов, эффективности проведенного лечения в обеих группах состояние пациентов оценивали на протяжении полуторагодичного срока наблюдения (динамика дерматологических индексов, число рецидивов, длительность периода ремиссии). При этом была использована единая система совокупной клинической оценки результатов лечения.

Оценку клинических проявлений хронической экземы проводили по выявлению основных симптомов заболевания: объективных (эритема, серопапuly/пузырьки-микровезикулы, мокнутие, эксфолиация, лихенификация) и субъективных (зуд кожи, нарушение сна). На основании выявленной симптоматики рассчитывали индекс распространенности и тяжести экземы (EASI – Eczema Area Severity Index), который является сочетанной оценкой основных симптомов экземы (гиперемии, инфильтрации, лихенификации, эксфолиаций) и площади поражения. Каждый признак при этом оценивается от 0 до 3 баллов (выраженность признака: 0-отсутствует, 1-слабо, 2-умеренно, 3-сильно), площадь поражения в баллах от 0 (отсутствие поражения) до 6 (100% поражение всего кожного покрова). EASI выражается суммарно в баллах от 0 до 12 [10].

Также определяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), который является субъективным индексом оценки степени негативного влияния заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом качество его жизни. Подсчет ДИКЖ производится простым суммированием баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов, минимальное – 0. Чем больше баллов, тем больше влияние оказывает заболевание на качество жизни.

Определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО α и ИФ γ проводили с помощью наборов реактивов для иммуноферментного определения (ЗАО «Вектор-Бэст», г. Новосибирск) и многоканального фотометра «Multiskan MCC-340» («Labsystems», Финляндия). В качестве контрольных нами были использованы значения содержания цитокинов, полученных в сыворотке крови здоровых лиц (30 человек) обоего пола в возрасте от 20 до 55 лет, проживающих в данном регионе.

Исследование выполнено психофизиологических показателей в обеих клинических группах с использованием шкалы реактивной тревожности Спил-

бергера-Ханина и шкалы епрессии Бека. Результаты исследования реактивной тревожности оцениваются в следующих градациях: 20–30 баллов – низкая, 31–44 – средняя, 45–80 – высокая тревожность. При интерпретации суммарного балла по шкале депрессии использовали следующие критерии: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.

Достоверность различий исследованных показателей определяли с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, применение афобазола способствовало положительной динамике дерматологических индексов.

Таблица 1

Изменение индексов ДИКЖ и EASI в клинических группах (M ± m)

Показатель / Группа	ДИКЖ		EASI	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n = 50)	14,1 ± 1,1	9,1 ± 0,9*	18,3 ± 1,7	9,7 ± 1,0*
Лечение с афобазолом (n = 48)	15,9 ± 1,6	5,6 ± 0,6*. ¹	17,51 ± 2,6	6,4 ± 1,7*. ¹

Примечания: * – p < 0,05–0,001 в сравнении с показателями до лечения; ¹ – p < 0,05–0,01 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

К концу курса терапии значение ДИКЖ в группе больных, получавших афобазол, уменьшилось на 61% (p < 0,001) в сравнении с его значениями до начала лечения, тогда как на фоне стандартного лечения его снижение внутри группы составило только 36% (p < 0,05). Аналогичная динамика наблюдалась и в изменении индекса EASI. Так, на фоне применения афобазола его значения снижались на 65% (p < 0,001), тогда как при стандартном лечении на 45% (p < 0,001).

Сравнение данных показателей между группами после лечения показало, что у больных, получавших афобазол, значения исследованных индексов были достоверно

ниже, чем после только стандартного лечения: ДИКЖ – на 38%, EASI – на 44%.

По окончании лечения в обеих клинических группах наблюдалось значительное снижение уровней реактивной тревожности (таблица 2). У больных, получавших только стандартную терапию, в сравнении с показателями при поступлении в стационар было отмечено достоверное снижение ее уровня на 40%. Лечение с афобазолом способствовало еще большему снижению данного показателя, которое достигало 51%. Уровень реактивной тревожности после лечения с афобазолом был на 19% ниже, чем в группе сравнения, и различия имели достоверный характер.

Таблица 2

Средние значения реактивной тревожности и шкалы депрессии Бека в клинических группах (M ± m)

Показатель / Группа	Реактивная тревожность		Шкала депрессии Бека	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n = 50)	50,2 ± 3,9,1	27,5 ± 1,5*	30,4 ± 2,0	11,9 ± 1,2*
Лечение с афобазолом (n = 48)	52,1 ± 2,9,	22,9 ± 0,8*. ¹	31,9 ± 1,2	9,1 ± 0,6*. ¹

Примечания: * – p < 0,05 в сравнении с показателями до лечения, ¹ – p < 0,05 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

Абсолютные средние значения уровня депрессии в обеих клинических группах по окончании лечения также значительно снижались. После стандартной терапии снижение уровня депрессии составило 60%,

а после лечения с афобазолом – на 71%) с сравнении с их значениями до начала лечения. При поступлении в стационар средние значения шкалы в обеих группах имели близкие значения, однако по окончании лече-

ния у больных, получавших афобазол, уровень депрессии в среднем был на 22% ниже.

Как видно из табл. 3, в сравнении с показателями здоровых доноров у больных экземой были значительно повышены уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. При этом также наблюдалось достоверное снижение содержания ИЛ-4 и отсутствие существенных изменений уровней ИЛ-10 и ИФ- γ .

По окончании стандартной терапии наблюдалась коррекция исходно повышенных уровней ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, однако их абсолютные уровни, как и до лечения, превышали показатели здоровых доноров. Изменения содержания остальных цитокинов были значительно менее выражены и не достигали достоверных различий. Более выраженные изменения исследованных показателей иммунного статуса больных наблюдалось после комплексной терапии с афобазолом. При этом достоверно снижа-

лись уровни ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β на фоне повышения содержания ИЛ-4. Полученные результаты в данной группе отличаются не только большей степенью снижения содержания ФНО- α и ИЛ-6, но и появлением достоверных различий в уровнях ИЛ-1 β и ИЛ-4. Более значительное снижение содержания ФНО- α и ИЛ-6 у больных, получавших афобазол, обусловило тот факт, что в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы их значения были достоверно ниже. Сравнение исследованных показателей больных, получавших комплексную терапию экземы с афобазолом, и здоровых доноров показало, что после лечения исходно повышенное содержание ФНО- α и ИЛ-1 β корригировалось до уровня здоровых доноров. При этом уровень ИЛ-6, который в начале заболевания повышался в наибольшей степени (в 2,8 раза), превышал значения доноров только на 44% ($p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хронической экземой ($M \pm m$)

Группа / Показатель	Здоровые доноры	Стандартное лечение (n = 50)		Лечение с афобазолом (n = 48)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО α (пг/мл)	11,1 \pm 1,6	28,9 \pm 3,7 ¹	20,3 \pm 3,9*. ¹	30,2 \pm 4,1 ¹	14,3 \pm 2,1*. ²
ИЛ-1 β (пг/мл)	27,5 \pm 3,5	40,7 \pm 5,3 ¹	35,6 \pm 4,7	38,9 \pm 3,1 ¹	28,6 \pm 3,7*
ИЛ-2 (пг/мл)	5,7 \pm 1,2	8,4 \pm 1,9	7,1 \pm 1,4	8,9 \pm 1,9	7,7 \pm 1,5
ИЛ-4 (пг/мл)	14,3 \pm 1,3	8,4 \pm 1,2 ¹	9,6 \pm 1,8 ¹	7,5 \pm 1,3 ¹	10,6 \pm 1,6*
ИЛ-6 (пг/мл)	4,3 \pm 0,3	16,3 \pm 2,0 ¹	10,2 \pm 1,4*	18,2 \pm 2,0 ¹	6,2 \pm 1,3*. ^{1,2}
ИЛ-10 (пг/мл)	11,2 \pm 1,4	10,5 \pm 1,7	12,3 \pm 2,1	12,1 \pm 1,6	12,9 \pm 1,9
ИФ γ (пг/мл)	19,3 \pm 2,1	22,14 \pm 2,8	20,7 \pm 3,1	20,4 \pm 2,4	23,8 \pm 2,9

Примечания: * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями в группе до лечения, ¹ – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями здоровых доноров, ² – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

При анализе полученных результатов по изучению уровней цитокинов необходимо учитывать, что афобазол у больных экземой мог оказывать прямое влияние на моноциты, играющие важную роль в воспалительном процессе и продукции цитокинов, подобно его действию на них *in vitro* [5, 6]. Других данных литературы об иммунотропном действии препарата нами не обнаружено. Поэтому полученных нами результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших иммунологических исследований как *in vitro*, так и *in vivo*.

Также известно, что в этиологии и патогенезе экземы важную роль играют психоэмоциональные факторы и их коррекция имеет важное значение для эффективного лечения и профилактики [7]. Афобазол, являясь высокоэффективным анксиолитиком,

оказывает существенное корригирующее влияние на психофизиологические характеристики больных хроническими дерматозами [2]. Положительные изменения на фоне применения препарата со стороны нервной системы могут также способствовать изменениям со стороны иммунной системы. С позиций существующих представлений о дизрегуляционной патологии и имеющихся к настоящему времени данных об этиологии и патогенезе экземы [7] можно полагать, что и в развитии экземы важную роль играет нарушение функций регуляторных систем организма, к которым относятся нервная, эндокринная и иммунная. Поэтому эффективная коррекция сдвигов одной из них (например, в нервной) может сопровождаться изменениями аналогичной направленности в других си-

стемах вследствие восстановления регуляторного баланса в организме. Важным результатом применения афобазола является улучшение у пациентов индекса качества жизни, которое в настоящее время рассматривается как один из важнейших показателей состояния больных хроническими дерматозами [3]. Полученные данные также являются очередным подтверждением важной роли в патогенезе хронической экземы психоэмоциональных стрессорных расстройств и о целесообразности использованной терапевтической тактики.

Таким образом, включение в комплексную терапию хронической идиопатической экземы афобазола способствует более выраженному регрессированию дерматологической симптоматики на фоне коррекции психофизиологических и иммунологических показателей.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Афобазол – безопасный препарат для лечения тревоги в общей практике // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 22. – С. 1–3.
2. Дороженко И.Ю. Терапия психических расстройств в дерматологической практике: современный взгляд на проблему // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С.16–21.
3. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006.
4. Никулин Н.К., Пантелеева Д.В., Дмитренко К.В. Экзема: патогенетическая терапия // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – №4. – С. 48–49.
5. Разумная Ф.Г., Сибиряк С.В. Влияние афобазола на функциональную активность моноцитов в системе *in vitro* // Цитокины и воспаление – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 70–74.
6. Сибиряк С.В., Разумная Ф.Г., Салимгареева М.Х. и др. Влияние афобазола на пролиферативную активность лимфоцитов периферической крови в системе *in vitro* // Российский иммунологический журнал. – 2009. – Т. 3(12), № 1. – С. 50–57.
7. Скрипкин Ю.К. Клиническая дерматовенерология: руководство в 2-х томах / Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутова. – «Гэотар-Медиа, 2009. – 1648 с.
8. Юсупова Л.А., Хафизьянова Р.Х. Эффективность лечения больных экземой с использованием димефосфона // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 1. – С. 51–53.
9. Brown D.G. Stress es a precipitant factor of eczema // J. of psychosomatic Research. - 1972. – Vol.16. – P. 321–327.
10. Cherill R., Graeber M., Hanifin J., Omoto M., Thurston M., Tofte S. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 1998. – Vol. 11(suppl 2). – P. 48.