

Перспективы коррекции эндотоксемии и метаболического синдрома при распространенных аллергодерматозах

Снарская Е.С. *, Арсентьев Н.С.**

Устойчивая тенденция роста частоты и тяжести течения атопического дерматита (АД), развитие сочетанных форм с аллергическим контактным дерматитом (АКД) [1, 2], бронхиальной астмой (дерматореспираторный синдром), аллергическим ринитом, а так же резистентность к традиционной терапии [1, 3, 4] обуславливают необходимость поиска возможных причин и коррекции лечебно-диагностических мероприятий при этой патологии. Сегодня в качестве одного из факторов, индуцирующих формирование сочетанных форм АД и тяжелого варианта его течения, рассматривается эндотоксин грамотрицательных бактерии пищеварительного тракта, имеющий высокую степень токсичности для человека [5]. Продукты метаболизма бактерии, грибов или вирусных белков представляют собой суперантигены вызывающие неспецифическую активацию Т-клеток. Число Т-клеток, взаимодействующих с суперантигенами почти в 100 раз превосходит число Т-клеток взаимодействующих с обычным антигеном, при этом CD4+ Т-клетки выделяют большое число цитокинов, способных оказать токсическое действие на организм хозяина [3]. В последние годы в качестве универсального патогенетического механизма развития АД считают повышение уровня эндотоксина приводящее к «эндотоксиновой агрессии» и развитию синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), который не только сопровождается течением заболевания, но и выступает поддерживающим, усугубляющим моментом его развития, оказывая повреждающее действие на ткани и определяя прогноз течения АД [5, 6]. В связи с появлением этих данных, проводятся углубленные исследования уровня токсинов (энтеротоксинов В и С, дельта-гемолизина), микробной флоры кожи с определением степени ее патогенности, уровня маркеров системной эндотоксемии и оценки степени напряженности антиэндотоксинового иммунитета (уровень плазменного эндотоксина, антител к гликопиду и кишечной палочке), состояния бронхолегочного барьера показатели перекисного окисления липидов, уровня общей антирадикальной активности организма. Степень эндогенной интоксикации оценивают по уровню молекул средней массы в плазме эритроцитов, показателю перекисного окисления липидов по количеству первичных и вто-

ричных продуктов в плазме и эритроцитах, степени сорбционной емкости эритроцитов и количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в плазме [6]. При изменении функционирования органов пищеварения возникает отягощенный фон метаболических нарушений: нарушения всасывания пищи, эндотоксикоз, холестаза, снижение детоксикационной функции печени и вторичная панкреатическая недостаточность. В результате страдают барьерные защитные свойства слизистой ЖКТ, обусловленные наличием иммуноглобулина А. Дефицит (<5мг%) IgA (<5мг%) способствует проникновению различных антигенов через слизистую оболочку, в том числе пищеварительного тракта. У здорового человека этому препятствует субэпителиальное скопление лимфоидной ткани (MALT) с большим количеством В-лимфоцитов, синтезирующих преимущественно иммуноглобулины IgA (sIgA) основного гуморального звена местной защиты от проникновения в организм различного рода антигенов [2, 3]. Нарушение барьерной функции внутренних органов облегчает поступление в организм экзоаллергенов различной природы (лекарственных средств, пыли, пищевых продуктов, ксенобиотиков промышленного происхождения) и ухудшает процессы детоксикации и элиминации этих чужеродных веществ из организма [2, 4].

В результате значительной антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток происходит гиперпродукция IgE (в первую очередь, у лиц с наследственной атопией), усиленный синтез иммунных комплексов с повреждением мембраны тучных клеток и выделением из них биологически активных веществ (БАВ) – гистамина, серотонина, ацетилхолина [1, 3, 6]. Токсические продукты аллергических реакций и различные экопатогены, после попадания в печень, поступают в нативном или трансформированном виде через секреты слизистой оболочки, печени, поджелудочной железы в просвет пищевого канала, откуда вновь могут всасываться в кровь. Таким образом, пройдя фазы биотрансформации, ксенобиотики, как эндогенные токсические вещества распределяются между кровью, тканями и энтеральной системой по путям массообмена. Накопление в организме этих ингредиентов приводит к развитию эндотоксикоза [4, 6]. Интоксикация формирует ощущение болезни, плохого общего состояния и усугубляет состояние больного, определяя его тяжесть. Поэтому в терапии аллергодерматозов основное значение придается общему лечению, которое включает средства десенсибилизирующей, антигистаминной и противовоспалительной терапии, ферментные препараты, пребиотики; лечению сопутствующей патологии (органов пищеварения, нарушения биоценоза кишечника и ЛОР-орга-

нов), санации очагов хронической инфекции [1, 2, 5, 7].

Воспалительный процесс в коже при остром течении аллергодерматоза, как известно, сопровождается распадом тканей, усилением процессов катаболизма, недостаточностью функции печени, почек, нарушением микроциркуляции и др. Течение аллергодерматозов и прежде всего атопического дерматита утяжеляется, чему в значительной степени способствуют:

- нарушения терминальной (толстокишечной) ферментации нутриентов, возникающие при дефиците нормобиоты, что приводит к накоплению и резорбции в просвете кишки биологически-активных веществ, вызывающих эндогенную интоксикацию и играющих роль псевдоаллергенов;
- нарушение синтеза эндогенных витаминов и аминокислот, а также нарушение метаболизма холестерина, пищевых аминов, желчных кислот, что приводит к нарушению трофического статуса кожи;
- нарушение инактивации внутрикишечного гистамина, что усиливает аллергические и псевдоаллергические реакции пищевой непереносимости;
- избыточный интестинальный рост оппортунистической микрофлоры, что способствует микогенной и бактериальной сенсibiliзации, а также интоксикации микробными метаболитами;
- нарушения в системе кишечного прайминга, определяемого дисбалансом в системе «кишечный антиген – дендритные клетки – дифференцировка Т-клеток» – угнетает местный и системный иммунный ответ, вызывая склонность к атопическому и аутоиммунному типам воспаления;
- раздражение кишечника, характерное для дисбиоза, приводит к суммированию «кожных» и «кишечных» жалоб, усиливая склонность больных к тревожным и другим невротическим расстройствам.

Выведение эндогенных и экзогенных раздражителей из организма при аллергодерматозах предотвращает дальнейшее развитие кожного патологического процесса, стабилизирует его и способствует выздоровлению [7].

Эндотоксин является биологически активным соединением, содержание которого может использоваться для оценки состояния антиэндотоксинового иммунитета при АД.

Увеличение уровня эндотоксина может наблюдаться при снижении функции печени, нарушениях пристеночного пищеварения, повышенной кишечной проницаемости, дисбиозе и любом патологическом процессе, приводящем к недостаточности эндотоксинэлиминирующих и эндотоксинсвязывающих функций организма [6]. Токсичные продукты, проникая в неизмененные, относительно интактные клетки, вызывают в них нарушение

метаболизма, что сопровождается массивным высвобождением внутриклеточных биологически активных веществ, распределение которых в тканях на фоне прогрессирующего увеличения в организме токсичных метаболитов способно привести к глубоким расстройствам регуляции и повреждению биологических барьеров и процесса всасывания в желудочно-кишечном тракте, что, в конечном результате, ведет к значительной дезинтеграции деятельности человеческого организма.

По степени выраженности СЭИ можно судить о тяжести основного заболевания и прогнозировать его течение. При СЭИ развивается иммуносупрессия, чему способствуют следующие факторы:

- накопление молекул средней массы;
- накопление продуктов перекисного окисления липидов;
- усиление транслокации эндотоксинов и микрофлоры из кишечника в кровь, приводящее к увеличению в крови концентрации липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов и bacteriemia;
- нарушение обмена нуклеиновых кислот в клетках иммунной системы (диснуклеотидоз);
- нарушение цитокинового статуса (существенное преобладание провоспалительных цитокинов) [6].

Представленные патогенетические факторы обладают высокой степенью универсальности, поскольку формируются при самой различной патологии человека. В клинической практике их выделение крайне важно, поскольку на основании их выраженности можно судить о степени СЭИ.

При СЭИ формируется комплекс метаболических расстройств, которые приводят не только к уменьшению объемов органов иммунной системы (инволюция тимико-лимфатического аппарата) и увеличению проницаемости естественных барьеров, но и к нарушению взаимодействия отдельных ее эффекторных звеньев. Все это создает патогенетическую основу для формирования клинических проявления иммуносупрессии и формирования вторичной иммунной недостаточности [1, 3, 6, 7]. Все перечисленное, на наш взгляд, свидетельствует о высокой степени актуальности внедрения комплексного исследования иммунной системы у пациентов с СЭИ в клинической практике.

Параллельное исследование этих показателей с иммунологическим обследованием позволяет судить не только о выраженности СЭИ при АД, но и степени формирующейся иммуносупрессии. Кроме того, показано, что эндоинтоксикация наблюдаемая у 60-80% больных АД способствует фар-

макологической резистентности, что и приводит к снижению эффективности любых методов терапии и требует ее коррекции [4, 6].

Таким образом, наличие СЭИ свидетельствует о патогенетической необходимости адекватной комбинации базисной терапии АД и препаратов со свойствами энтеросорбентов на фоне стимуляции собственных резервов организма уже на самых ранних этапах лечения, что приведет к повышению его эффективности, как за счет активной дезинтоксикации, так и повышения фармакочувствительности. Применение детоксицирующих средств и энтеросорбентов в терапии аллергодерматозов у детей (реамберин, полисорб, энтеросгель, полифепан, энтеродез и др.) приводит к высокому уровню ремиссии процесса (до 86,6%) при снижении SCORAD (индекс «шкалирования тяжести атопического дерматита») в 2,5 раза [6].

Большой интерес представляет собой отечественный эубиотический комплексный препарат Эубикор (ООО «НПК «Базовый Индивидуальный Комплекс», Россия), который предназначен для устранения эндогенной интоксикации и коррекции дисбиоза кишечника. Фармакологическое действие препарата обусловлено уникальными свойствами двух его активных компонентов представляющих собой:

- **Пребиотический комплекс** - нативные и экстрадированные пшеничные отруби, непосредственный источник пищевых волокон, фито-антиоксидантов.

- **Метабиотический комплекс** - дрожжевая культура *Saccharomyces cerevisiae* штамм Y511, с высокой ферментативной и киллерной активностью. Штамм приобретен из Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов.

Эубикор – высокоэффективный избирательный энтеросорбент с мягким физиологичным механизмом действия. Выпускается в виде порошка, который содержит уникальное сбалансированное соотношение растворимых (пектин, ротопектин, камеди, слизи, гуммиарабик, арабиногалактан, пшеничный декстрин, бетаглюканы, инулин, олигофруктоза, фруктоолигосахариды, растительный крахмал) и нерастворимых (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) пищевых волокон, которые особым образом структурированы в многокомпонентной сети целлюлозно-пектинового каркаса эубиотического комплекса Эубикор (табл. 1). Пищевые волокна, входящие в состав Эубикора, являются мощным сорбентом токсичных веществ эндогенного и экзогенного происхождения, вирусов и патогенных микроорганизмов. Пектин, содержащийся в составе Эубикора, при растворении в воде образует

гель, который осуществляет захват токсинов. Благодаря высокой абсорбционной способности, пищевые волокна Эубикора адсорбируют на себе или растворяют токсины, уменьшая опасность их контакта со слизистой оболочкой кишечника, выраженность интоксикационного синдрома и воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Пищевые волокна Эубикора уменьшают уровень свободного аммиака, образующегося в процессе гниения или брожения, а благодаря своим ионообменным свойствам выводят ионы тяжелых металлов (свинца, стронция). Высокий потенциал сорбционной активности позволяет связывать и выводить из организма широкий спектр высоко токсичных бактериальных токсинов, аллергены, медиаторы воспаления, патогенную микрофлору и избыток продуктов обмена в 2500 раз сильнее активированного угля. Препарат способен избирательно стимулировать рост бифидо- и латобактерий, не претерпевая изменений в агрессивной среде желудочного содержимого, ингибирует рост патогенной микрофлоры, уменьшая продукцию токсических веществ и активируя перистальтику кишечника (табл. 2).

Таблица 1. Компоненты, входящие в состав эубиотического комплекса Эубикор.

Содержание веществ, мг/100г	Характеристика
Аланин	не менее 390
Валин	не менее 115
Гистидин	не менее 38
Глицин	не менее 310
Лизин	не менее 270
Метионин	не менее 44
Лейцин	не менее 462
Витамин Е	не менее 0,21
Витамин В1	не менее 0,47
Витамин В2	не менее 0,29
Кальций	не менее 38,4
Медь	не менее 0,48
Железо	не менее 5,2
Цинк	не менее 3,2
Пищевые волокна	не менее 17,5

В процессе ферментации пищевых волокон Эубикора происходит снижение рН содержимого кишечника, благодаря чему подавляется вирулентность патогенной микрофлоры, при этом пектин, содержащийся в препарате оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Оболочка *Saccharomyces cerevisiae (vini)* связывает и выводит патогены и их токсины, а цитоплазма *Saccharomyces cerevisiae (vini)* богата монокинами с антимикотической активностью. Кроме того пищевые волокна и компоненты *Saccharomyces cerevisiae (vini)* являются пищевым субстратом для собственной нормальной микрофлоры кишечника. Цитоплазма дрожжевых клеток богата биологически активными веществами: аминокислотами, ферментами, убихинонами, витаминами, микро- и макроэлементами. Указанные компоненты также оказывают положительное влияние на нормальную микрофлору кишечника (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительное влияние энтеросорбентов и эубиотического комплекса Эубикор.

Свойства	Энтеросорбенты	Эубикор
Влияние на микрофлору	Только если в составе пре- или пробиотик	Да
Нормализация стула	Только при диарее	Да, при диарее и при запорах
Сорбционные свойства	Да	Да
Провоцирует запор	Да	Нет
Применение у беременных	не у всех, часто нет данных	Да

В качестве фактора, воздействующего на кожный покров человека, с целью запуска и стимуляции механизмов активации метаболизма и регенерации поврежденных тканей, мы применяли метод общей аэрокриотерапии. Метод общей криотерапии известен более 35 лет и является одним из методов превентивной медицины для формирования неспецифического иммунитета организма с использованием собственных резервов организма [8]. Аэрокриотерапия представляет собой воздействие на тело человека паров азота температурой -130°C , для чего используется специальная термоизолированная криокапсула закрытого типа, разработанная компанией Гранд-Крио (Россия), которая позволяет достичь максимального криотерапевтического эффекта при равномерном охлаждении 98% тела, включая и волосистую часть головы. В капсуле абсолютно исключен контакт дыха-

тельных путей с холодными парами азота, а автоматическое компьютерное управление гарантирует безопасность процедур. К 2015 году накоплен 30-летний опыт успешного использования различных криомедицинских методик в области дерматологии [8, 9, 10].

Общая аэрокриотерапия усиливает выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, также стимулируется выброс катехоламинов и активизируется процесс липолиза в жировой ткани. Общая криотерапия оказывает воздействие на мышечный тонус, влияя на деполяризационные свойства нервно-мышечных структур [8]. Спазмолитический эффект криотерапии обеспечивается экстрарецепторным аппаратом кожи и выраженным торможением функции гамма-мотонейронной системы, которое влечет за собой снижение активности веретеновидных структур мышц. Холод эффективен как для снятия мышечного спазма, так и для повышения мышечного тонуса. Миорелаксирующий эффект низких температур также связан с выраженным торможением гамма-мотонейронной функции. Происходит улучшение психоэмоционального состояния пациентов: уже после первой процедуры отмечается улучшение настроения, появление ощущения небольшой эйфории. Снижение депрессии проявляется в уменьшении уровня реактивной и личностной тревожности, эмоциональной подавленности, напряженности [9]. К числу наиболее известных эффектов дозированного многократного воздействия холодом относится общетренирующий (закаливающий) эффект, основанный на перестройке деятельности сердечно-сосудистой, нервной и нейро-эндокринной систем [9, 10]. Наряду с изменениями капиллярного и артериального кровообращения происходит улучшение венозного и лимфатического оттока, а также стимуляция лимбической системы головного мозга, что приводит к усилению выработки эндорфинов, обладающих мощным седативным и анальгезирующим действием [10]. В механизме воздействия холода на организм выделяют 2 сосудистые фазы: вазоконстрикция и вазодилатация. Вазоконстрикция – короткая фаза максимального сужения сосудов кожи происходит в течение 1-2 минут, сопровождаясь снижением температуры кожи до 0°C. Длительность этой фазы продолжается 20 минут, далее наступает фаза вазодилатации, в виде выраженного расширения периферических артериальных сосудов, что приводит к активной стойкой гиперемии кожных покровов, длящейся от 1 до 3х часов. При криотерапии энергетический расход за 1 процедуру составляет до 300 ккал, что используется и при лечении ожирения и метаболического синдрома.

Таким образом благодаря курсовому воздействию низких температур на кожные покровы человека, происходит не только усиление процессов метаболизма, активации эндорфинных структур, стимуляция липолиза, регенерации тканей, но и реализуются иммуномодулирующий и иммуностимулирующий эффекты на местном и системном уровнях. Перед процедурой каждого пациента принимает врач-физиотерапевт для выявления противопоказаний к процедуре: холодовая аллергия, лихорадка, онкологические заболевания, ранний постинфарктный период, беременность, лактация, варикозная болезнь 4 стадии, тромбоз, тромбофлебит, гипертонический криз клаустрофобия.

Мы применяли эубиотический комплекс Эубикор и метод общей аэрокриотерапии, в качестве наружного физиотерапевтического воздействия, в комплексной терапии АД у 50 больных в возрасте от 17 до 23 лет, (27 – мужчин, 23 – женщин) с легким и средним и средне-тяжелым течением процесса (основная группа). Группа сравнения состояла из 15 человек с АД (7– мужчин, 8 – женщин) с легким, средним и средне-тяжелым течением процесса, получавших стандартную терапию. Выборочно мы провели комплексное микробиологическое обследование кала на содержание количества *Bifidobacterium spp.*, наличия *Echerichia coli* (гемолизин +) и *Staphylococcus aureus* до и после лечения у 20 пациентов с АД, получающих эубиотический комплекс Эубикор и криотерапию, из основной группы (Э+) и 10 пациентов из группы сравнения (Э-). В исходном бактериологическом анализе кала были выявлены дисбиотические нарушения различной степени выраженности у всех пациентов обеих групп, которые проявлялись в виде дефицита *Bifidobacterium spp.* ($8,6 \pm 0,6$ КОЕ/г) на фоне изменений видового соотношения условно-патогенных бактерий и обнаружения *Staphylococcus aureus* и гемолитической *Echerichia Coli*, что соответствовало второй степени микробиологических нарушений.

Эубиотический комплекс Эубикор назначался всем пациентам по 2 порошка 3 раза в день за 1 час до еды и приема других лекарственных препаратов, курс лечения составлял 3 недели. Процедуры общей криотерапии проводились через день (курс 15 процедур). В процессе комплексной терапии основной группы пациентов (Э+) отмечалось купирование клинических проявлений (зуд, сухость, гиперемия) в более короткие сроки (7-10 дней) против 15-20 при стандартной терапии у группы сравнения (Э-).

Отмечено, что в легких случаях у 7 пациентов, удалось купировать развитие обострения дерматоза монотерапией Эубикором в течение 3 недель

приема. Пациенты отмечали удобство применения, отсутствие побочных эффектов и неприятных ощущений при приеме препарата. Применение эубиотического комплекса Эубикор в комплексной терапии атопического дерматита различной степени тяжести, особенно отличающихся фармако-резистентностью, позволяет значительно повысить эффективность терапии АД (особенно сочетанных форм), снизить сроки пребывания пациентов в стационаре, повысить качество жизни. Препарат обладает хорошей переносимостью и комплаентностью. Он может быть рекомендован для применения и в амбулаторных условиях с целью увеличения сроков ремиссии и коррекции эндотоксемии при АД. По нашим оценкам, опыт применения эубиотического комплекса Эубикор и курса общей криотерапии продемонстрировал не только повышение эффективности стандартной терапии атопического дерматита на 25-50%, а при легкой и средней степени тяжести течения - на 60-75%, но и убедительную динамику увеличения содержания количества *Bifidobacterium spp.* (с $8,60 \pm 0,6$ КОЕ/г до $10,2 \pm 0,5$ КОЕ/г), в основной группе (Э+), в то время как в группе, не получающей Эубикор (Э-), количество *Bifidobacterium spp.* даже уменьшилось (рис. 1). Показатели содержания *Staphylococcus aureus* и *Echerichia coli* (гемолизин+) после лечения эубиотическим комплексом в группе (Э+) демонстрировали снижение и даже их отсутствие, в группе (Э-) выраженной положительной динамики не отмечено (рис. 2, 3).

Применение эубиотического комплекса Эубикор и курса общей криотерапии могут быть рекомендованы в качестве базисной составляющей современной персонализированной патогенетической терапии атопического дерматита и целого ряда иммунозависимых аллергодерматозов.

Рис. 1. Количество бифидобактерии до и после лечения у группы пациентов с АД, получавших эубиотический комплекс Эубикор (Э+) и группы сравнения (Э-).

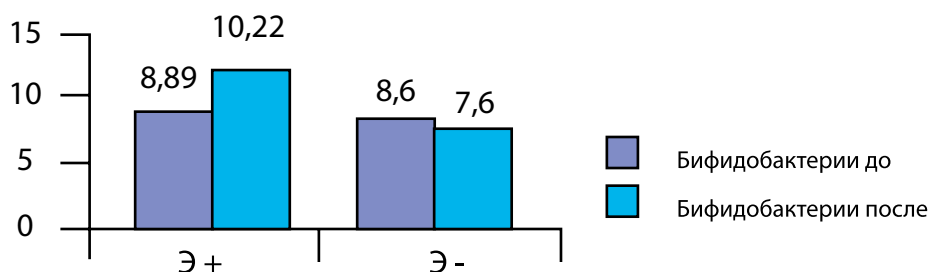


Рис. 2. Содержание E.coli (гемолизин+) до и после лечения пациентов с АД, получавших эубиотический комплекс Эубикор (Э+) и группы сравнения (Э-).

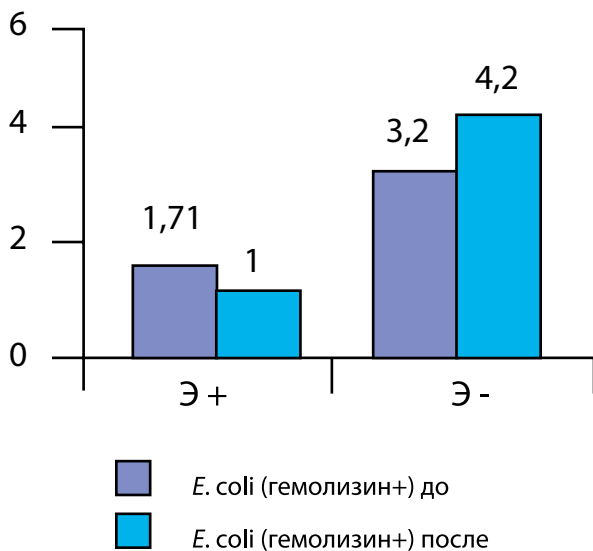
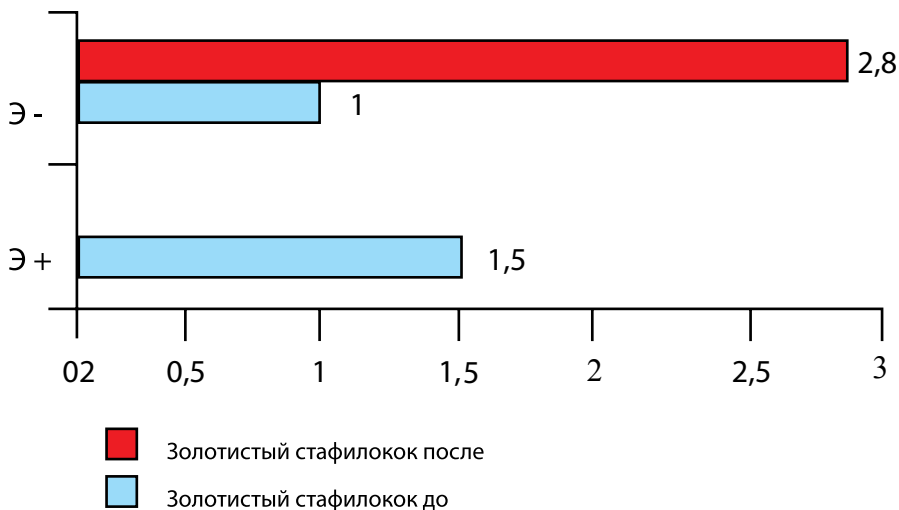


Рис. 3. Содержание золотистого стафилококка до и после лечения у пациентов с АД, получавших эубиотический комплекс Эубикор (Э+) и группы сравнения (Э-).



Литература

1. Землякова С.С., Иванов О.Л., Львов А.Н., Феденко Е.С. Аллергический контактный дерматит и ассоциированные аллергодерматозы: современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010, №4, с. 47- 50.
2. Пампура А.Н. Современные методы аллергодиагностики, применяемые у детей, больных атопическим дерматитом . Вестник дерматологии и венерологии. 2010, № 4, с. 10-17.
3. Бурместер Г.Р., Пецутто А., с участием Улрихса Т., Айхер А. Наглядная иммунология. Перевод с англ., под ред. проф. Л.В. Козлова, М., Бином, 2007, с. 210-212.
4. Дубняк Н.С., Юцковский А.Д., Палагина М.В., Дубняк И.Н, Сингур Л.Г., Кулагина Л.М. Хронические дерматозы, ассоциированные с патологией внутренних органов. Российский журнал кожных и венерических болезней. М., 2010, №4, с. 30-32.
5. Джорджиева О.В., Тогоева Л.Ш., Мельниченко О.О., Корсунская И.М. Изучение микробиоциноза кожи и кишечника у больных атопическим дерматитом. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. М., Медфорум, 2012, №1, с. 32-36.
6. Шамов Б.А., Газиев А.Р., Шамова А.Г. Совершенствование терапии атопического дерматита у детей с эндотоксемией. Российский журнал кожных и венерических болезней. М., 2006, № 6, с. 16- 20.
7. Олисова О.Ю. Новые возможности в лечении атопического дерматита. Российский журнал кожных и венерических болезней. М., 2015 №6, с. 38-41.
8. Zagrobelny Z., Halawa B., Jezierski C., Wawrowska A. Effect of a single cooling of the entire body in the cryogenic chamber on selected hemodynamic parameters and blood serum hormone levels in healthy subjects. Pol. Tyg. Lek. 1993., Vol. 48., № 14-15, p. 303-305.
9. Портнов В.В. Новые технологии криотерапии в спортивной медицине. Медицина и спорт. 2006, № 1, с. 34-35.
10. Героева И.Б., Глушков В.П., Крылова Н.А. Первые результаты использования общей воздушной криотерапии. Курортные ведомости. 2005, № 6, с. 38-39.