

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ширинский В.С., Непомнящих В.М., Леонова М.И.,
Круглеева О.Л., Кожевников В.С., Соловьева Н.Ю.,
Шурлыгина А.В., Литвиненко Г.И., Ширинский И.В.,
Мальшева О.А.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН;

* ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

Резюме. Изучались эффективность и безопасность включения мелатонина в комплексную терапию atopического дерматита. Дизайн исследования: сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах. Пациенты и вмешательство: обследованы 46 больных atopическим дерматитом, в стадии обострения, среднетяжелое течение, третий возрастной период. Больные были рандомизированы к приему комплекса стандартных методов лечения и мелатонина, 3 мг ежедневно в 21.00 в сочетании со стандартной терапией. Основная конечная точка: интенсивность и распространенность поражения кожи по шкале SCORAD через 3 недели. Фармакодинамическая оценка включала содержание и функциональные свойства Т и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, уровня IgE, IL-4, IFN γ в крови в утренние и вечерние часы. Результаты: после завершения лечения клинический эффект зарегистрирован в опытной и контрольной группах, однако в опытной группе он был статистически значимо выше. Так, у пациентов, принимавших мелатонин, распространенность кожных проявлений уменьшилась на 84%, а в контрольной группе на 60%. Включение мелатонина в комплексную терапию снижало относительный риск развития неблагоприятного исхода (определяемого как отсутствие 20% ответа по SCORAD) на 63%. Клинический эффект в опытной группе ассоциировался с повышением содержания CD8⁺ клеток, IgM, показателя Fc-зависимого фагоцитоза моноцитами и нейтрофилами. При этом достоверно снизился уровень IgE и IL-4 в сыворотке крови. В опытной группе выявлены достоверные различия в утреннем и вечернем содержании CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ клеток, сывороточной концентрации IFN γ . Результаты пилотных исследований обосновывают целесообразность проведения клинических испытаний эффективности мелатонина у больных atopическим дерматитом на большей выборке.

Ключевые слова: мелатонин, иммунный статус, atopический дерматит, эффективность лечения.

Shirinsky V.S., Nepomnyashikh V.M., Leonova M.I., Krugleeva O.L., Kozhevnikov V.S., Solovyova N.Yu., Shurlygina A.V., Litvinenko G.I., Shirinsky I.V., Malysheva O.A.

EFFICIENCY AND SAFETY OF MELATONIN ADMINISTRATION IN THE PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Abstract. The objective of this study was to determine efficacy and safety of melatonin administered in addition to conventional atopic dermatitis treatment. Study design: open randomized parallel group study. Patients and treatment: Forty-six patients with exacerbation of moderate-to-severe atopic dermatitis were included into the study. The patients were randomized, to receive either complex conventional treatment, or conventional treatment plus melatonin at a daily dose of 3 mg, being administered at 9 P.M. Primary endpoint of the study: Severity scoring using SCORAD index. Assessment of pharmacological effects included counting functional evaluation of T-cells, B-cells and phagocytes, as well as morning and evening serum levels of IgE, IL-4 and IFN- γ . Results. In melatonin group, a statistically significant SCORAD index reduction was revealed, as compared with conventionally treated group (84% vs 60%). Addition of melatonin to the complex treatment significantly reduced the relative risk of unfavorable outcome (determined as absence of 20% response according to SCORAD) by 63%. Clinical effect in the experimental group was associated with an increase in the content of CD8⁺ cells, IgM, Fc-dependent phagocytosis by monocytes and neutrophils. At the same time, the level of IgE and IL-4 in the serum was significantly lower. In the experimental group, significant differences in the morning and evening levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ cells, and serum concentration of IFN- γ were revealed. Results of pilot studies justify the expediency of clinical trials of melatonin efficacy in atopic dermatitis on a larger sample.

Адрес для переписки:

630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
Ширинскому Валерию Степановичу.
Тел.(факс): (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

tonin to conventional treatment caused a 63 per cent decrease in relative risks of unfavorable outcome, defined as absence of 20 per cent improvement by the SCORAD scale. Clinical improvement in melatonin group was associated with increase in CD8⁺ cell counts, IgM levels and indices of Fc-dependent monocyte and neutrophil phagocytosis. Circulating IgE and IL-4 levels did significantly decrease. In melatonin group, there were significant differences between the morning and evening counts of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ cells, like as levels of circulating IFN- γ . These preliminary data suggest efficacy of melatonin administration in the patients with atopic dermatitis. Further research is needed to confirm these results. (*Med. Immunol.*, 2006, vol.8, № 5-6, pp 707-714)

Введение

Атопический дерматит (АД) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему вследствие его широкого распространения и недостаточности эффективных методов лечения [1]. Патологической основой АД является персистирующее аллергическое воспаление кожи, развивающееся в результате её инфильтрации клетками-эффекторами воспаления и действием их медиаторов [1, 10, 11]. Соотношение содержания эффекторных клеток, их активность и взаимодействие зависят от фазы процесса, которая определяется балансом активности Th1 и Th2 лимфоцитов. Острый период болезни характеризуется активацией Th2 лимфоцитов, обуславливая высокую продукцию IgE-антител, тогда как в хроническую фазу преобладает активность Th1 лимфоцитов [1, 10]. Хроническое воспаление поддерживается рядом неиммунных триггерных факторов, а также инфицированностью поврежденных кожных покровов [3].

В последние годы растет интерес исследователей и врачей различных специальностей к такому эндокринному органу как пинеальная железа (эпифиз). Он обусловлен прежде всего широким спектром биологической активности её основного гормона – мелатонина (МТ), участвующего в регуляции центральной и вегетативной нервной системы, эндокринных органов и иммунной системы, их суточной ритмической активности. Расширяются исследования, посвященные оценке функций мелатонина при различных физиологических и патологических состояниях организма человека. Предпринимаются попытки использования синтетических аналогов МТ в лечении опухолевых заболеваний, ряда заболеваний нервной, эндокринной и иммунной систем [7, 19].

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности включения МТ в комплексную терапию обострений АД.

Обоснованием применения МТ в лечении больных АД послужили следующие данные литературы и результаты собственных исследований:

- у больных АД выявлено отсутствие циркадного ритма содержания МТ в сыворотке крови на фоне низких его значений в утренние и особенно ночные часы [21];

- высокоаффинные рецепторы к МТ имеются на Th1, а не Th2 лимфоцитах [15]; усиление активности Th1 лимфоцитов МТ реализуется также увеличением продукции IL-12 моноцитами [16];

- месячная монотерапия МТ лиц со стресс-индуцированными иммунодефицитами в 12 раз снижала содержание IL-4 в сыворотке крови и в 5 раз – в супернатантах митоген-стимулированных культур мононуклеаров периферической крови (МНК) [14];

- установлена эффективность использования МТ у больных с психовегетативными расстройствами [7], которые встречаются у больных АД в 60% случаев [8].

Материалы и методы

Дизайн исследования

Сравнительное рандомизированное открытое исследование в параллельных группах.

Пациенты и вмешательство

В исследование были включены 49 больных АД, средней тяжести течения, в стадии обострения, 3 возрастной период (18-28 лет). Диагноз АД устанавливали на основании критериев, предложенных авторами Российского национального согласительного документа по АД. С помощью генератора случайных чисел, интегрированного в программу EP16 (CDC, USA), больные были рандомизированы к приему комплекса стандартных методов лечения (кетотифен 0,001 г 2 раза в день, энтеросорбент полифепан по 1 столовой ложке 3 раза в день, топические глюкокортикостероиды – крем целестодерм В) и препарата мелатонина (Мелаксен, Unifarm, США) в дозе 0,003 г ежедневно в 21-00 в сочетании со стандартной терапией. Распределение в группы происходило по критерию «четное-нечетное». Четное число в списке случайных чисел определяло каждого последовательного пациента в группу опыта, нечетное - в группу контроля.

Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование являлись:

- подписанная форма информированного согласия на участие в исследовании;

- возраст от 18 до 28 лет;

- АД, установленный не менее, чем за 6 месяцев до включения в исследования, в фазе обострения (индекс SCORAD [22] более 40 баллов);

- Отсутствие приема вегетотропных, психокоррирующих препаратов, системных глюкокортикостероидов в течение последних 3 месяцев.

Критериями исключения были:

- беременные женщины или кормящие матери;
- органические заболевания нервной, эндокринной систем, активные инфекционные заболевания;
- выраженные клинические проявления стафилодермии или другой вторичной инфекции;
- любое другое сопутствующее заболевание, которое могло бы помешать участию в исследовании.

Основная конечная точка: интенсивность и распространенность кожного поражения через 3 недели лечения по шкале SCORAD.

Оценка фармакодинамики

Фармакодинамические оценки включали определение содержания и функциональных свойств Т и В лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, уровня общего IgE, IL-4 и IFN γ в периферической крови, а также суточных вариаций перечисленных параметров (заборы крови проводились в 9 и 22 часа).

Идентификацию популяций лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител, количественный учет проводили на иммуноцитометре FACS-Calibur (Becton Dickinson, США). Исследование продукции перекиси водорода фагоцитами проводили в 96-луночных планшетах для иммуноферментного анализа. Стимуляцию продукции перекиси водорода выражали как показатель активации нейтрофилов (ПАН) в пробах с лейкоцитами и показатель активации моноцитов (ПАМ) в пробах с мононуклеарами с помощью ИФА-ридера Multiscan MS (Labsystems, Финляндия). Функция моноцитов периферической крови также оценивалась по Fc-опосредованному фагоцитозу. Активность эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в условиях стимуляции миграции клеток субоптимальной дозой митогена учитывали как индекс миграции (ИМ), ингибицию миграции оптимальной дозой митогена учитывали как индекс ингибиции миграции (ИИМ), интегральную активность ГЗТ-эффекторов учитывали как показатель эффекторных

функций (ПЭФ) [6]. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов определяли методом скоростной нефелометрии на иммунохимическом анализаторе (ISC 2, Beckman, США).

Содержание в сыворотке крови IL-4 и IFN γ определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов Вектор-БЕСТ (Россия) на ИФА-ридере Multiscan MS (Labsystems, Финляндия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного пакета SPSS for Windows, версия 11. Размер клинического эффекта определяли в соответствии с рекомендациями [9, 20].

Результаты

Базовые характеристики пациентов в сравниваемых группах представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что по демографическим показателям распространенности и степени интенсивности изменений кожи больные опытной и контрольной групп были сопоставимы.

В обеих группах после завершения лечения зарегистрирован клинический эффект (табл. 2), однако в опытной группе он был статистически значимо выше. Так, в группе больных, получавших наряду со стандартной терапией МТ, интенсивность и распространенность кожных проявлений по шкале SCORAD уменьшилась на 84%, тогда как у пациентов контрольной группы – на 60%. Эффект лечения в контрольной группе зарегистрирован у 70% больных, а в опытной – на 18% больше. Клинически значим размер эффекта включения МТ в комплексную терапию АД: снижение относительного риска развития неблагоприятного исхода (определяемого как отсутствие 20% улучшения по шкале SCORAD) составило 63%. Таким образом, использованный комплекс показателей демонстрирует более высокую эффективность комбинированной терапии АД с использованием МТ. Следует отметить, что в опытной группе пациентов наиболее быстро претерпели положительную динамику такие клинические состав-

Табл. 1. БАЗОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Контрольная группа n=23	Опытная группа n=26
Возраст (лет)	24,3 ± 2,1	22,6 ± 1,8
Пол (ж/м)	16/7	19/7
SCORAD (баллы)	46,9 ± 2,9	48,6 ± 2,1

Табл. 2. ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ВКЛЮЧЕНИЯ МТ В ЛЕЧЕНИЕ АД

Показатель	Контрольная группа		Опытная группа	
	до	после	до	после
SCORAD (баллы)	46,9 ± 2,9	18,7 ± 3,1 *	48,6 ± 2,1	7,9 ± 1,9 *
Частота клинического эффекта, % (доверительный интервал %)		70,0 ± 10,0 (47-87)		88,0 ± 6,0 (70-98)
Снижение относительного риска неблагоприятного исхода	63 %			

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

ляющие индекса SCORAD, как нарушения сна и кожный зуд.

Нежелательные явления, возможно, связанные с приемом МТ, зарегистрированы у 4 больных опытной группы. Трое пациентов в течение первой недели приема препарата жаловались на утреннюю сонливость, а один больной – на головную боль.

В табл. 3 представлены показатели иммунного статуса у больных АД до и после лечения. Заметим, что результаты обследования получены после забора крови в утренние часы.

Установлено, что содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, активность фагоцитирующих клеток, эффекторов ГЗТ в группах больных АД до лечения практически не отличались от показателей здоровых людей. Выявлено 5-кратное увеличение уровня IL-4 в сыворотке крови больных обеих групп до лечения в сравнении со здоровыми людьми и статистически значимое увеличение общего IgE у больных опытной группы.

В конце лечения у больных контрольной группы статистически значимо увеличилось содержание CD20⁺ лимфоцитов и Fc-зависимый фагоцитоз моноцитов. Более выраженные изменения в иммунном статусе после завершения лечения зарегистрированы у больных опытной группы. На фоне увеличения количества лимфоцитов повысилось относительное и абсолютное содержание CD8⁺ лимфоцитов, иммуноглобулина М, Fc-зависимый фагоцитоз моноцитами и нейтрофилами. При этом достоверно снизился уровень IgE, IL-4 в сыворотке крови, а содержание IFN γ не претерпело изменений.

Известно, что ритм-регулирующее действие эндогенного МТ обусловлено его четким суточным ритмом продукции, 80% которой приходится на ночное время [4]. Суточный ритм свойственен и субпопуляционному составу пула иммунокомпетентных клеток здоровых людей, состоянию их рецепторного аппарата и активности [5, 13]. Неясно, существуют ли вариации содержания и активности иммунокомпетентных клеток в суточном цикле «сон-бодрствование» у больных АД, и может ли экзогенный МТ изменять эти вариации.

На рисунках 1, 2 и 3 представлены суточные колебания содержания и активности иммунокомпетентных клеток у больных АД в динамике лечения. Видно, что относительное содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови в утреннее и вечернее время до лечения в обеих группах больных не отличается. До лечения не выявлено различий в показателях Fc-зависимого фагоцитоза нейтрофилами и моноцитами утром и вечером. Высокий уровень IL-4 и низкий IFN γ зарегистрирован как утром, так и вечером. После лечения у больных контрольной группы выявлены достоверные различия Fc-зависимого фагоцитоза моноцитами в утреннее и вечернее время.

У пациентов, принимавших МТ, в конце лечения установлены статистически значимые различия ряда показателей иммунного статуса в утреннее и вечернее время. Так, в вечерние часы, в сравнении с утренними, снизилось содержание CD3, CD4, CD8⁺ лимфоцитов, а содержание CD20⁺ и CD16⁺ лимфоцитов повысилось (рис. 1). В утреннее и вечернее время возросли показатели Fc-зависимого фагоцитоза

Табл. 3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ АД ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ (M \pm m)

Показатель	Здоровые n=40	Контрольная группа n=23		Опытная группа n=26	
		до	после	до	после
Лимфоциты /мм ³	2100 \pm 320,1	1672,8 \pm 59,8	1850,0 \pm 71,7	1766,5 \pm 84,2	2700,7 \pm 131,4**
CD3 ⁺ %	69 \pm 1,2	67,5 \pm 1,5	69,7 \pm 1,4	66,3 \pm 2,6	68,1 \pm 1,51
CD4 ⁺ %	42 \pm 1,4	42,2 \pm 1,3	43,2 \pm 1,3	40,2 \pm 1,4	42,1 \pm 0,67
CD8 ⁺ %	28 \pm 1,2	33,2 \pm 1,0	33,4 \pm 1,1	30,3 \pm 2,4	38,7 \pm 1,45 **
ИРИ	1,5 \pm 0,12	1,3 \pm 0,1	1,4 \pm 0,1	1,3 \pm 0,11	1,1 \pm 0,05
CD20 ⁺ %	12 \pm 1,8	11,5 \pm 1,3	16,7 \pm 1,0 **	10,6 \pm 2,3	10,2 \pm 0,2
CD16 ⁺ %	16 \pm 1,3	14,2 \pm 1,0	10,2 \pm 1,0	13,0 \pm 1,7	11,1 \pm 0,4
Fc-фагоцитоз моноцитов %	66 \pm 1,8	59,0 \pm 1,5	65,5 \pm 1,3 **	60,7 \pm 2,4	67,2 \pm 1,2 **
Fc-фагоцитоз гранулоцитов %	72 \pm 1,6	67,5 \pm 1,6	69,5 \pm 0,7	65,4 \pm 1,9	77,5 \pm 1,8 **
ПАМ	3,4 \pm 0,3	2,95 \pm 0,4	3,0 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1	2,7 \pm 0,12
ПАН	3,9 \pm 0,4	3,22 \pm 0,4	4,35 \pm 0,5	3,8 \pm 0,5	3,89 \pm 0,1
ИМ ФГА	1,1 \pm 0,12	1,1 \pm 0,1	0,96 \pm 0,9	1,1 \pm 0,1	1,14 \pm 0,04
ИИМ ФГА	0,3 \pm 0,02	0,58 \pm 0,02	0,57 \pm 0,04	0,56 \pm 0,02	0,41 \pm 0,02
ПЭФ	4,1 \pm 0,26	2,68 \pm 0,3	2,97 \pm 0,2	2,6 \pm 0,05	2,83 \pm 0,08
IgM г/л	1,62 \pm 0,12	1,72 \pm 0,1	1,83 \pm 0,1	1,6 \pm 0,04	2,73 \pm 0,2 **
IgA г/л	1,45 \pm 0,11	1,58 \pm 0,1	1,6 \pm 0,04	1,52 \pm 0,09	2,2 \pm 0,29
IgG г/л	9,9 \pm 0,36	10,1 \pm 0,2	10,4 \pm 0,4	9,2 \pm 0,2	9,43 \pm 0,24
IgE МЕ/мл	313,1 \pm 41,1	366,5 \pm 40,7	303,0 \pm 65,3	442,1 \pm 40,9 *	340,9 \pm 27,6 **
IL-4	20,7 \pm 7,6	109,0 \pm 21,0 *	81,0 \pm 12,3	113,8 \pm 28,1 *	41,3 \pm 17,9 **
IFN γ	12,6 \pm 3,0	10,9 \pm 2,8	2,0 \pm 0,7	9,28 \pm 2,2	9,5 \pm 1,2

* - p<0,05 в сравнении со здоровыми, ** - p< 0,05 до и после лечения. ИРИ - иммуно-регуляторный индекс (CD4/CD8).

гранулоцитами, тогда как показатели Fc-фагоцитоза моноцитами вечером стали ниже, чем утром (рис. 2). Зарегистрировано 2-кратное снижение IL-4 утром и вечером и увеличение в 2 раза концентрации IFN γ вечером в сравнении с утром (рис. 3).

Обсуждение

Достигнутый прогресс в понимании многофакторных механизмов формирования персистирующего воспаления кожи при АД, выявление большого числа провоцирующих обострение агентов, оценка роли инфекции в поддержании процесса, несомненно, способствовали совершенствованию комплексного лечения больных [1, 11, 12]. Однако это пока не

привело к появлению принципиально новых методов лечения, основанных на глубоком понимании ключевого звена патогенеза АД – иммунных нарушений, которые могли бы не только эффективно помогать в период обострения, но и профилактировать их рецидивы, контролируя течение воспалительного процесса [11].

Одними из подходов к разработке новых методов лечения могут быть «точечные» вмешательства, подобные анти-TNF, анти-IL-1 терапии ревматоидного артрита, других аутоиммунных заболеваний, используемые в виде монотерапии или в сочетании с другими локальными, системными противовоспалительными средствами. Другой подход связан с применением соединений, в том числе, эндогенного про-

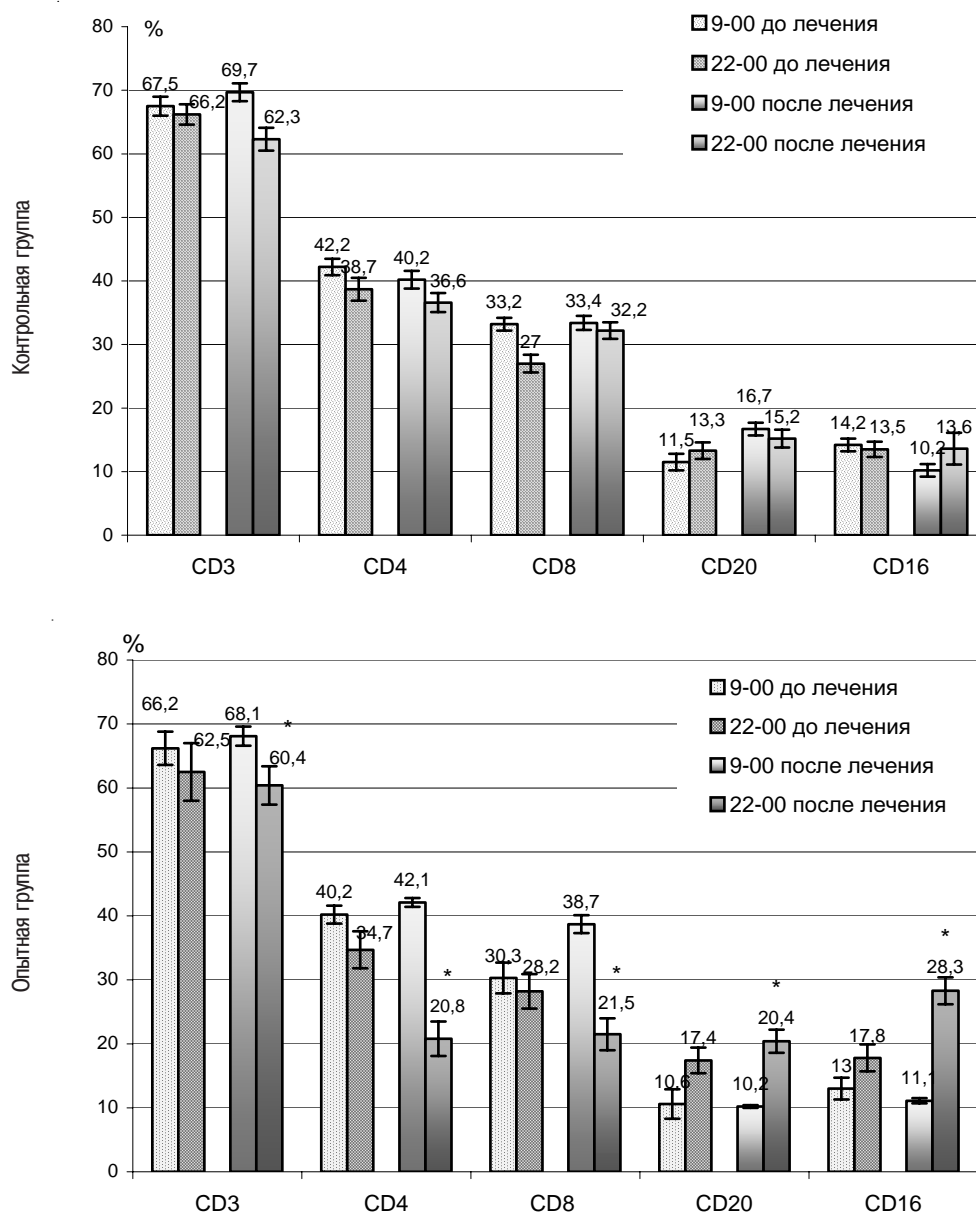


Рис. 1. Суточные колебания содержания лимфоцитов периферической крови у больных АД до и после лечения.

* - $p < 0,05$ при сравнении показателя утром и вечером

исхождения, обладающих широким спектром биологической и иммуномодулирующей активности.

К числу таких соединений относится МТ, интерес к которому не ослабевает почти 50 лет после его открытия в 1958 году [17]. Достаточно простое по своей химической структуре вещество МТ синтезируется не только в эпифизе, но и различных клетках других органов и тканей организма человека и животных, в том числе, в клетках иммунной системы. Физиологическим свойствам, патогенетическому значению при ряде заболеваний, применению МТ в клинике посвящен ряд обзоров [2, 7, 14, 18, 19]. Мы ограничимся кратким изложением основополагающих сведений.

МТ является адаптационным гормоном, выполняя ключевую роль межклеточного нейроэндокринного регулятора многих взаимосвязанных биологических процессов. Он является мощным антиоксидантом,

предохраняя белки субклеточных структур, ядерную и митохондриальную ДНК от оксидативного повреждения. Влияние МТ на клетки иммунной системы условно подразделяются на антиген-зависимые и антиген-независимые, оно может быть прямым или опосредованным. Прямое обусловлено наличием на Th1 лимфоцитах и, в меньшей степени, на моноцитах, CD8⁺ и CD4CD8⁺ клетках рецепторов к МТ. Мелатонин регулирует NK-активность путем влияния на продукцию IL-2, IFN γ . В развитии иммунного ответа на антиген действие МТ реализуется через активацию и контроль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-гонадной оси. Важно подчеркнуть, что МТ обладает иммунопотенцирующими свойствами только при назначении в вечернее время.

Учитывая данные литературы о том, что у 80% пациентов АД регистрируются низкие значения сы-

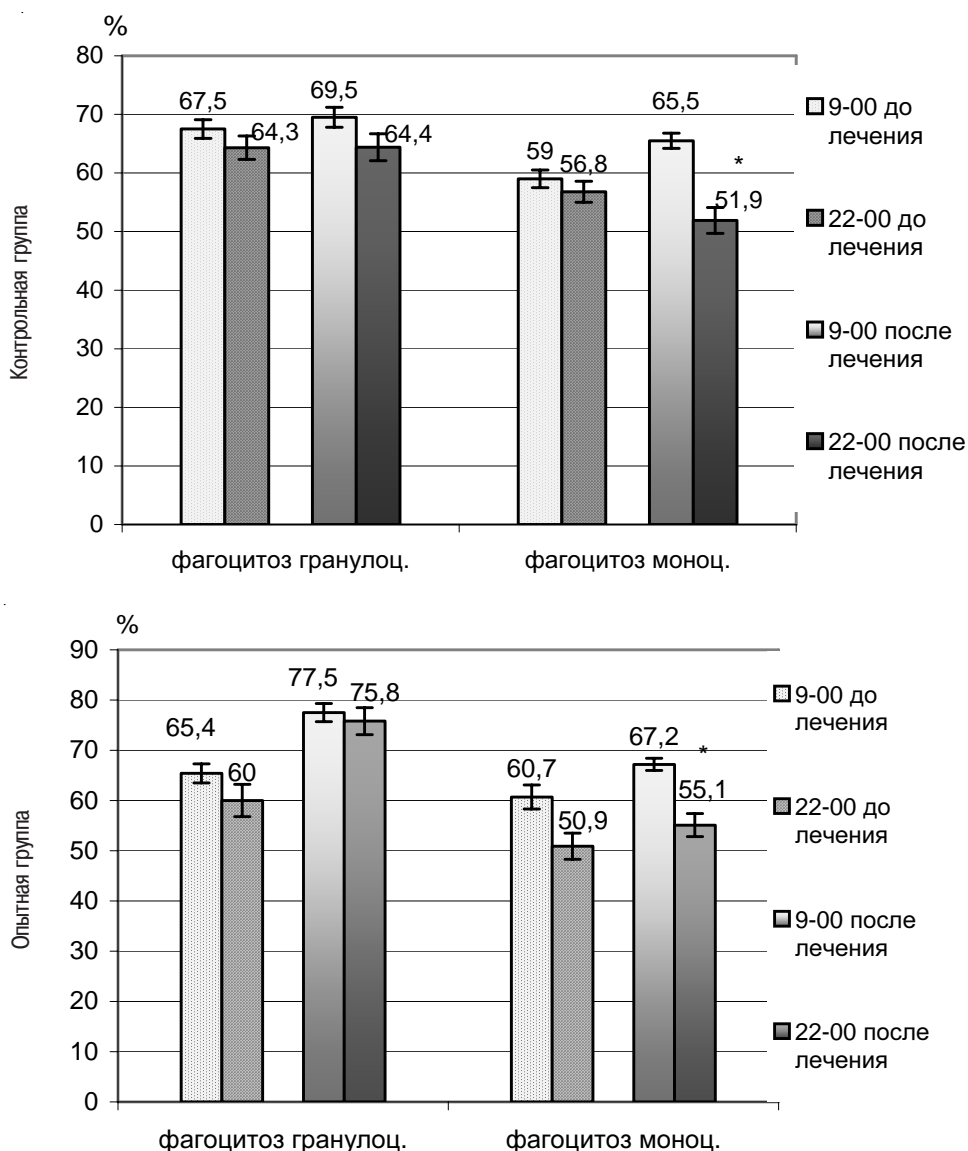


Рис. 2. Суточные колебания активности фагоцитоза у больных АД до и после лечения.

* $p < 0,05$ при сравнении показателя утром и вечером.

вороточного уровня МТ, как в утренние, так и в ночные часы, отсутствует циркадный ритм его содержания [21], «заместительный» прием МТ вечером, направленный на восстановление его суточного ритма и усиление функции Th1 лимфоцитов и моноцитов [15, 16], преимущественно в ночное время, представлялся логически обоснованным. Примечательно, что на фоне приема МТ по ряду показателей, характеризующих содержание и функциональные свойства Т-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток, уровня $IFN\gamma$, зафиксировано появление суточных колебаний. Известно, что у здоровых людей повышенное содержание МТ вечером и ночью ассоциируется с усилением активности Th1 лимфоцитов и продукции ими $IFN\gamma$ [5]. Возможно, реализация клинического эффекта у больных АД при назначении МТ осуществляется преимущественно в первую фазу цикла «сон-бодрствование».

Таким образом, установлена эффективность и безопасность применения МТ в комплексной терапии обострения АД, которая, вероятно, обусловлена сни-

жением активности Th2 лимфоцитов, некоторым увеличением функции Th1 лимфоцитов, восстановлением суточных колебаний содержания и активности ряда субпопуляций Т-лимфоцитов и фагоцитирующих клеток. Причем, размер клинического эффекта достаточно высокий и мог бы служить основанием для применения МТ в практике. Однако мы далеки от мысли незамедлительно рекомендовать использование МТ в лечении IgE-опосредованных обострений АД, поскольку результаты пилотных исследований рожают больше вопросов, чем ответов. Насколько стойким будет эффект от приема МТ? Учитывая современные представления о двухфазном изменении соотношения активности Th1/Th2 лимфоцитов в острую и хроническую стадии болезни, не будет ли прием МТ способствовать усилению мононуклеарно-инфильтративного Th1-опосредованного воспаления в коже? Возможна ли эффективная комбинация приема МТ с противовоспалительными средствами для того, чтобы взять под контроль хроническое течение болезни? Может ли

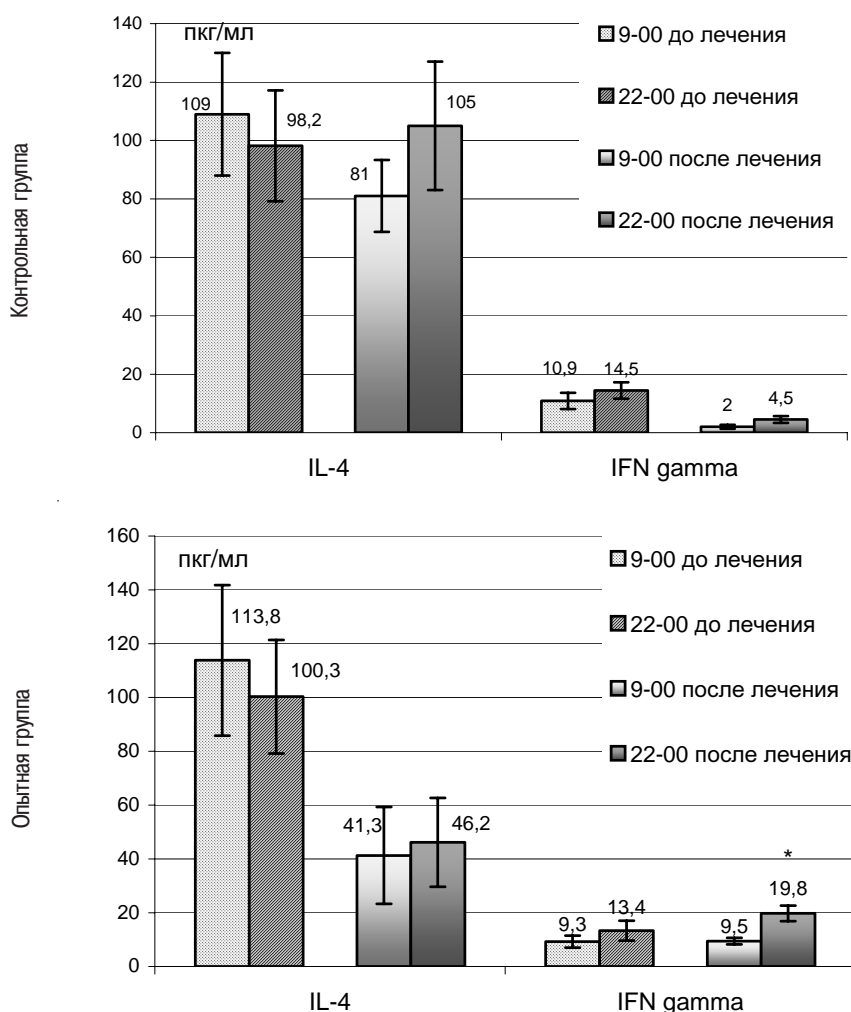


Рис. 3. Суточные колебания содержания цитокинов в сыворотке крови больных АД до и после лечения. $p < 0,05$ при сравнении показателя утром и вечером.

прием МТ способствовать профилактике вторичной инфекции кожи у больных АД? На эти и многие другие вопросы ответы могут быть даны только в хорошо организованных клинических исследованиях.

Примечание

По результатам исследования 27 января 2006 г. зарегистрирован патент на изобретение № 2268737 «Способ лечения атопического дерматита», приоритет от 16 февраля 2004 г.

Список литературы

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей (Российский согласительный документ по АД) // М.: «Фармарус Принт». – 2002. – 192 с.
2. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. – 1997. – Т. 29. – № 3. – с. 212-237.
3. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль *Staphylococcus aureus* в патогенезе атопического дерматита // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 17-21.
4. Кветная Т.В., Князкин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии // «Дсан». – 2005. – 144 с.
5. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Малышева О.А., Кудаева О.Т., Ширинский В.С., Козлов В.А., Труфакин В.А. Изучение суточных вариаций содержания мелатонина в слюне и иммунокомпетентных клеток в крови у здоровых людей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133. – № 5. – С. 578-580.
6. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методы оценки клеточных эффекторных функций ГЗТ (методические рекомендации МЗ СССР) // Москва. – 1990. – 11 с.
7. Малышева О.А., Леонова М.И., Непомнящих В.М., Ширинский В.С. Характеристика вегетативного и иммунного статуса у больных АД // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3. – № 3. – С. 421-426.
8. Малышева О.А., Ширинский В.С. Клинико-иммунологическая эффективность применения гормона эпифиза мелатонина у больных с вегетативной патологией // Int. J. Immunol. – 1998. – № 9. – P. 80-92.
9. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Умеренков М.Г., Батаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение АД // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 58-61.
10. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов че-

ловека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 10-23.

11. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: от патогенеза к эффективной терапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 3. – С. 47-53.

12. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Дергачева Т.И., Литвиненко Г.И. Суточный ритм пула иммунокомпетентных клеток. Циркадные вариации метаболических реакций лимфоцитов крови людей на гормональные стимулы в норме и при развитии ИД // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – Т. 199. – № 2. – С. 181-183.

13. Феденко Е.С., Ильина Н.И. Аллергические заболевания кожи в клинической практике // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 55-67.

14. Ширинский И.В. Психонейроиммунные нарушения при хроническом стрессе и методы их медикаментозной коррекции // Автореф. дисс. к.м.н. – Новосибирск, 2003. – 20 с.

15. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R., Rafii-El-Idrissi M., Sanchez-Margalet V., Goberna R., Guerrero J.M. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159 (2). – P. 574-581.

16. Garcia-Maurino S., Pozo D., Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Guerrero J.M. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production // Life Sci. – 1999. – Vol. 65. – P. 2143-2150.

17. Lerner A., Case J., Takahashi J. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // J. Amer. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 81. – P. 6084-6086.

18. Maestroni G.J.M., Conti A., Pierpaoli W. Role of pineal gland in immunity // J. Neuroimmunol. – 1986. – Vol. 13. (1). – P. 19-30.

19. Maestroni G.J.M. Mini-review: The immunoneuroendocrine role of melatonin // J. Pineal Res. – 1993. – Vol. 14. – P. 1-10.

20. McQuay H.G., Moore R.A. Использование цифровых результатов систематических обзоров в клинической практике // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – Т. 7. – С. 16.

21. Schwarz W., Birau N., Hornstein O.P., Heubeck B., Schonberger A., Meyer C., Gottschalk J. Alteration of melatonin secretion in atopic eczema // Acta Derm. Venerol. – 1988. – Vol. 68 (3). – P. 224-229.

22. Stalder J.F., Taieb A. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis // Dermatol. – 1993. – Vol. 186. – P. 23-31.

поступила в редакцию 12.05.2006
отправлена на доработку 19.06.2006
принята к печати 27.06.2006