

Чикин В.В., Смольяникова В.А., Нефедова М.А.

РОЛЬ БЕЛКОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РОСТ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН, В ФОРМИРОВАНИИ ЗУДА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Минздрава России, 107076, г. Москва, Россия

Одним из основных проявлений атопического дерматита является зуд. Для больных атопическим дерматитом зуд представляет собой наиболее мучительное проявление болезни. Традиционно используемые для терапии зуда антигистаминные препараты, которые блокируют H_1 -рецепторы гистамина, недостаточно эффективны при атопическом дерматите. Это связано с существованием различных медиаторов зуда помимо гистамина. Интенсивность зуда, ощущаемого больными, зависит от выраженности иннервации кожи пруритоцептивными нервными волокнами, которая определяется балансом между факторами, вызывающими рост нервных волокон, и факторами, прекращающими их рост. Росту нервных волокон способствуют фактор роста нервов и эпидермальный фактор роста амфирегулин. Препятствует росту нервных волокон фактор редукции нервов семафорин-3А.

Цель исследования – изучить роль белков, контролирующей иннервацию кожи, в развитии зуда у больных атопическим дерматитом.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 30 больных атопическим дерматитом (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 18 до 43 лет. Для определения степени тяжести заболевания рассчитывали значение индекса SCORAD. Интенсивность зуда определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы. Для лечения больных использовали узкополосную (311 нм) фототерапию. Процедуры проводили с режимом 4 раза в неделю. Перед началом лечения и через 4 нед терапии у больных были получены биоптаты кожи и был определен уровень экспрессии в эпидермисе нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, фактора редукции нервов семафорина-3А и маркера нервных волокон белка PGP9.5 методом непрямой иммунофлюоресценции. Определение маркера нервных волокон белка PGP9.5 проводили для визуализации нервных волокон в коже. Определяли количество, среднюю длину и среднюю интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе. Для изучения готовых препаратов использовали конфокальный лазерный сканирующий микроскоп Olympus IX81SIF-S (Германия), оснащенный фотомикрографической системой, и программное обеспечение Olympus Fluoview Ver. 1.7b. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Результаты. У 7 (23,3%) больных был диагностирован атопический дерматит средней тяжести, у 30 (76,7%) больных – тяжелый атопический дерматит. Значение SCORAD составляло от 29,9 до 82,7, в среднем $52,4 \pm 12,5$ балла. Все больные предъявляли жалобы на зуд. У 2 (6,7%) больных зуд был слабым, у 8 (26,7%) умеренным, у 20 (66,7%) выраженным. Интенсивность зуда варьировала от 2 до 10 баллов, составляя в среднем $7,9 \pm 2,2$ балла.

При исследовании уровня экспрессии факторов роста в эпидермисе было обнаружено, что у больных атопическим дерматитом уровень экспрессии фактора роста нервов $685,9 \pm 153,2$ усл. ед. статистически значимо выше, чем в контрольной группе – $485,5 \pm 109,2$ усл. ед. ($p < 0,05$). Уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе больных – $118,1 \pm 38,1$ усл. ед. был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе – $178,3 \pm 75,3$ усл. ед. ($p < 0,05$). Не обнаружено различий уровня экспрессии амфирегулина в эпидермисе между группой больных атопическим дерматитом и контрольной группой.

Обнаружено, что в эпидермисе больных атопическим дерматитом количество нервных волокон ($6,8 \pm 3,4$) было выше

по сравнению с контрольной группой ($1 \pm 1,8$). Средняя длина нервных волокон в эпидермисе у больных ($20,9 \pm 8,1$ нм) была также выше, чем в контрольной группе – $9,1 \pm 14,3$ нм ($p < 0,05$). Выявлена более высокая средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе больных (1077 ± 290 усл. ед.) по сравнению с контрольной группой ($548,1 \pm 696,0$ усл. ед.); $p < 0,05$.

В результате анализа были выявлены корреляционные связи между интенсивностью зуда и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов ($r = 0,749$; $p = 0,000$), семафорина-3А ($r = -0,522$; $p = 0,000$), количеством ($r = 0,691$; $p = 0,000$), средней длиной ($r = 0,671$; $p = 0,000$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r = 0,665$; $p = 0,000$). Обнаружены корреляционные связи между уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов и показателями иннервации эпидермиса – количеством ($r = 0,713$; $p = 0,000$), средней длиной ($r = 0,676$; $p = 0,000$) и средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r = 0,623$; $p = 0,000$). Установлено наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем экспрессии семафорина-3А и количеством ($r = -0,594$; $p = 0,000$), средней длиной ($r = -0,510$; $p = 0,000$), а также средней интенсивностью свечения нервных волокон ($r = -0,487$; $p = 0,001$).

Всем больным в течение 4 нед провели курс узкополосной (311 нм) фототерапии, состоявший из 16 процедур. Максимальная доза облучения варьировала от 0,3 до 1,37 Дж/см². Курсовая доза облучения составила $7,9 \pm 3,6$ Дж/см².

После проведенного лечения значение SCORAD у больных варьировало от 3,9 до 35,6 балла. Констатировано статистически значимое уменьшение значения SCORAD с $52,4 \pm 12,5$ до $15,4 \pm 8,2$ балла ($p < 0,05$). После курса фототерапии у 10 (33,33%) больных зуд отсутствовал, на слабый зуд жаловались 16 (53,34%) больных, на умеренный зуд 4 (13,33%). Интенсивность зуда у больных уменьшилась с $7,9 \pm 2,2$ до $1,7 \pm 1,6$ балла ($p < 0,05$).

После проведенного лечения уровень экспрессии фактора роста нервов в эпидермисе больных атопическим дерматитом статистически значимо уменьшился с $685,9 \pm 153,2$ до $457,2 \pm 173,1$ усл. ед. (на 33,3%; $p < 0,05$). Уровень экспрессии семафорина-3А в эпидермисе после лечения увеличился с $118,1 \pm 38,1$ до $205,6 \pm 67,6$ усл. ед. (на 74,1%; $p < 0,05$). Уровень экспрессии амфирегулина у больных атопическим дерматитом, получавших фототерапию, значимой динамике не подвергался. Было установлено, что после курса фототерапии уменьшились показатели выраженности иннервации эпидермиса. Количество нервных волокон в эпидермисе больных атопическим дерматитом после курса фототерапии уменьшилось на 41,4% с $6,8 \pm 3,4$ до $4 \pm 3,5$, средняя длина нервных волокон – на 30,9% с $20,9 \pm 8,1$ нм до $14,4 \pm 9$ нм, средняя интенсивность свечения нервных волокон в эпидермисе – на 14,6% с 1077 ± 290 до 920 ± 346 усл. ед. ($p < 0,05$; $p < 0,05$ соответственно).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о связи между интенсивностью зуда у больных атопическим дерматитом и уровнем экспрессии в эпидермисе белков, контролирующей рост нервных волокон – фактора роста нервов и семафорина-3А. Уменьшению интенсивности зуда у больных способствует узкополосная (311 нм) фототерапия, которая способна уменьшать уровень экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, повышать уровень экспрессии семафорина-3А, а также уменьшать выраженность иннервации эпидермиса.