



Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Чернопол  
Донецкий национальный медицинский университет  
имени Максима Горького

## Опыт проактивной терапии больных атопическим дерматитом

### Ключевые слова

Атопический дерматит, проактивная терапия, ингибиторы кальциневрина.

Атопический дерматит (АД) до настоящего времени остается одним из наиболее распространенных аллергических дерматозов у детей, и с каждым годом увеличивается количество больных взрослого возраста [2, 5]. Многолетнее хроническое рецидивирующее течение дерматоза, разнообразие и многочисленность провоцирующих факторов в различные возрастные периоды рождает пессимизм у пациентов и некоторых врачей в отношении возможности эффективной терапии. Нерациональное ведение больных, особенно с дебюта АД, отсутствие преемственности специалистов разного профиля, оказывающих медицинские услуги таким больным (педиатров, аллергологов, дерматологов, семейных врачей), приводит к развитию тяжелых инвалидизирующих форм заболевания и/или «атопического марша» (аллергический ринит, бронхиальная астма) [5].

Наружной терапии и уходу за кожей придают большое значение на всех этапах ведения больных АД [3, 4]. Топические кортикостероиды занимают лидирующее место в наружной терапии дерматоза, однако длительное их применение чревато осложнениями, а хроническое течение иммунозависимого воспаления кожи требует в некоторых случаях пролонгированного базового топического лечения [1, 6]. В связи с этим особый интерес представляет проактивная терапия АД, заключающаяся в длительном интермиттирующем применении топического препарата группы ингибиторов кальциневрина — такролимуса [7]. Обоснованием проактивной терапии АД являются, с одной стороны, особенности патогенеза дерматоза (генетически обусловленное

нарушение барьерной функции кожи, субклиническое воспаление в видимо неизменной коже, повышенная реактивность клеток Лангерганса и экспрессия на их поверхности IgE-чувствительных рецепторов, реагирующих даже на субпороговые раздражители), а с другой — механизмом действия такролимуса, блокирующего экспрессию IgE-чувствительных рецепторов на поверхности клеток Лангерганса, подавляющего образование провоспалительных цитокинов. Это позволяет предупреждать развитие и контролировать течение иммунозависимого воспаления в атопической коже [7].

Цель работы — оценить переносимость и эффективность проактивной терапии у больных АД разного возраста со среднетяжелым течением дерматоза.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 52 больных АД среднетяжелого течения в возрасте от 3 лет до 21 года, в том числе 28 мужчин и 24 женщины. Эффективность лечения оценивали в двух группах сравнения: первая (основная) — 32 больных, которые получали вначале традиционную, а затем — проактивную терапию, включавшую длительное наружное применение топического препарата такролимус — мази «Протопик®» 0,1 % (взрослые) или 0,03 % (дети) в поддерживающем режиме (2 раза в неделю). Вторая (группа сравнения) — 20 больных, которым была назначена только традиционная терапия. Разработанный протокол проведения исследования предусматривал верификацию диагноза, оценку степени выраженности симптомов и тяжести течения

АД, обследование с целью выявления и, при необходимости, лечения соматической фоновой патологии, назначение терапии и мониторинг ее эффективности, информированное согласие и обучение пациента (табл. 1).

Критерии включения в исследование:

- АД среднетяжелого течения (SCORAD от 20 до 40) в стадии обострения;
- возраст от 3 до 45 лет;
- информированное согласие больных или их родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- АД с индексом SCORAD до 20 или свыше 40;
- тяжелая соматическая патология (болезни печени, почек, сердца, легких, аутоиммунные заболевания);
- системные или кожные инфекционные заболевания;
- применение в течение последних 4 нед топических ингибиторов кальциневрина;
- нежелание пациента/родителей сотрудничать.

Дизайн работы: всем пациентам до начала и в процессе лечения, а далее через 1, 3, 6, 12 и 18 мес проводили дерматологический осмотр с определением состояния кожи, степени выраженности симптомов болезни по системе SCORAD.

Лечение больных предусматривало два этапа. Первый этап — активная терапия обострения АД, проводили всем 52 больным одинаково. Наружная терапия включала назначение базового лечебного ухода за кожей, в зависимости от степени выраженности сухости кожи применяли «Локобейз® Липокрем» или «Локобейз® Рипеа». На очаги микробного воспаления назначали «Пимафукорт®» крем 2 раза в сут в течение 7—10—14 дней, затем при сохранении воспалительной инфильтрации или лихенификации, а также изначально при отсутствии микробного компонента — гидрокортизона-17 бутират («Локоид®») в лекарственной форме, адекватной морфологии сыпи: крем (при остром воспалительном процессе), липокрем или мазь (при лихенификации, воспалительной инфильтрации), крело (на высыпания в складках, волосистой части головы или при экссудативном воспалении). После регресса островоспалительных явлений на места «фиксированных» высыпаний (воспалительной инфильтрации и лихенификации) использовали топический ингибитор кальциневрина — такролимус — мазь «Протопик®» 0,03 % (детям) и 0,1 % (взрослым) 1 раз в сутки вечером в течение 2—4 нед, до полного регресса воспалительных явлений. Системная терапия включала антигистаминные препараты второго или третьего поколения и стабилизаторы мембран тучных клеток

Таблица 1. **Последовательность лечебно-диагностических мероприятий**

Показатель	Визиты						
	до лечения	14 дней	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес	18 мес
Верификация диагноза	+						
Оценка симптомов (SCORAD) и тяжести течения	+	+	+	+	+	+	+
Обследование	+						
Критерии включения	+						
Критерии исключения	+						
Назначение лечения	+						
Мониторинг эффективности лечения		+	+	+	+	+	+
Проактивная терапия			+	+	+		
Анализ дневника пациента		+	+	+	+	+	+

Таблица 2. **Распределение больных атопическим дерматитом в группах сравнения по возрасту**

Возраст, годы	Основная группа	Группа сравнения	Всего абс. (%)
От 3 до 7	8	6	14 (26,9)
С 7 до 18	14	6	20 (38,5)
Старше 18	10	8	18 (34,6)
Всего	32	20	52 (100)

(левоцитеризин, кетотифен, дезлоратадин), сорбенты, пребиотики, гепатопротекторы.

Второй этап лечения — проактивная терапия, проводили только больным основной группы. На места «фиксированных» высыпаний они продолжали использовать в поддерживающем режиме мазь «Протопик®» 0,03 % (дети) и 0,1 % (взрослые): 1 раз в сут вечером 2 раза в нед 3—6 мес.

Эффективность терапии оценивали по динамике регресса симптомов болезни, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 18 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка результатов проведена по стандартной методике на персональном компьютере.

### Результаты и обсуждение

В исследовании несколько больше было больных АД в возрастной группе от 7 до 18 лет — 20 (38,5 %) больных (табл. 2).

В исследование были включены больные только со среднетяжелым течением АД, с индексом

Таблиця 3. Розподілення хворих в вікових групах в залежності від тяжкості течення atopічного дерматиту

Вік, роки	Основна група (кількість хворих/ індекс SCORAD)	Група порівняння (кількість хворих/ індекс SCORAD)	Всього (кількість хворих/ індекс SCORAD)
Від 3 до 7	8/29,2 ± 1,15	6/28,9 ± 2,1	14/29,1 ± 1,95
С 7 до 18	14/38,8 ± 1,45	6/37,4 ± 1,91	20/38,1 ± 1,21
С 18 і старше	10/39,6 ± 1,25	8/38,4 ± 1,5	18/39,1 ± 1,35
Всього (кількість хворих/ індекс SCORAD)	32/35,9 ± 1,35	20/34,9 ± 1,6	52/35,4 ± 1,5

Таблиця 4. Продовжителіть ремісії в групах порівняння

Продовжителіть ремісії	Основна група (n = 32), абс. (%)	Група порівняння (n = 20), абс. (%)
3 місяці	1 (3,1)	8 (40,0)
6 місяців	12 (37,7)	9 (45,0)
12 місяців	11 (34,4)	3 (15,0)
18 місяців	8 (15)	—

Таблиця 5. Продовжителіть ремісії в різних вікових групах при проведенні проактивної терапії такролімусом

Продовжителіть ремісії	Вік, роки		
	3–7 (n = 8)	7–18 (n = 14)	Старше 18 лет (n = 10)
3 місяці (n = 1)	—	—	1
6 місяців (n = 12)	1	8	3
12 місяців (n = 11)	1	5	5
18 місяців (n = 8)	6	1	1

SCORAD від 26,6 до 39,8 бала (в середньому (35,4 ± 1,5) бала), який був найбільш вираженим в віковій групі 18 років і старше (в середньому (39,1 ± 1,35) бала) (табл. 3). Обидві групи були репрезентативні за цим показником.

Переносимість atopічного інгібітора кальцієврини — «Протопіка®» — у всіх пацієнтів була задовільною. Аллергічні або інші реакції, що вимагають відміни препарату, не спостерігалися ні у одного з 52 пацієнтів. 4 хворих відзначали незначительний дискомфорт у вигляді легкого пощипування, жження в перші 3–5 днів застосування «Протопіка®». Ці відчуття проходили спонтанно і не вимагали корекції терапії або відміни препарату. В той же час майже всі пацієнти при довготривалому

використанні відзначали додаткові заспокоюючі ефекти лікарської форми «Протопіка®», що призвело до зменшення потреби в застосуванні заспокоюючих засобів.

Оцінка найближчих результатів лікування не виявила принципових відмінностей в групах порівняння. Так, терапевтичний ефект встановлено вже в кінці першої тижня у всіх хворих в обох групах. Індекс SCORAD після лікування зменшився на 80–100 % у 43 (82,7 %) хворих: у 27 (84,4 %) — з основної групи, у 16 (80 %) — з групи порівняння. На 50–79 % індекс SCORAD зменшився у 3 (9,4 %) пацієнтів основної групи і у 3 (15 %) — в групі порівняння. Менше 50 % індекс SCORAD становив у 2 (6,2 %) випадках основної групи і в 1 (5 %) — в групі порівняння.

Клінічна ремісія через 2 тижні досягнута у 14 (43,8 %) хворих основної групи і у 12 (60 %) — в групі порівняння, через 4 тижні — у 30 (93,8 %) і 19 (95 %) пацієнтів відповідно. Аналіз найближчих результатів лікування в групах не виявив суттєвих відмінностей в його ефективності через місяць. Більш показовими були віддалені результати.

Найбільш виразно ефективність проактивної терапії такролімусом спостерігалася при наступному веденні пацієнтів в течение 18 міс. Стійка клінічна ремісія в течение 1,5 років спостереження відзначена у 8 (25 %) хворих основної групи і ні у одного з 20 хворих групи порівняння. Клінічна ремісія в течение року зберігалася у 11 (34,4 %) пацієнтів основної групи і лише у 3 (15 %) — в групі порівняння. Шестимісячна ремісія відзначена у 12 (37,7 %) випадках в основній групі і в 9 (45 %) — в групі порівняння. Короткочасна ремісія, в течение 3 міс, досягнута у 8 (40 %) хворих групи порівняння і лише у 1 (3,1 %) — в основній групі (табл. 4).

Особливий інтерес представляє аналіз ефективності проактивної терапії в різних вікових групах хворих АД (табл. 5, 6).

Таблиця 6. **Продолжительность ремиссии в разных возрастных группах при проведении традиционной терапии**

Продолжительность ремиссии	Возраст, годы		
	3–7 (n = 6)	7–18 (n = 6)	Старше 18 лет (n = 8)
3 месяца (n = 8)	3	2	3
6 месяцев (n = 9)	1	4	4
12 месяцев (n = 3)	2	—	1
18 месяцев (n = 0)	—	—	—

Так, 6 из 8 больных АД со стойкой клинической ремиссией в процессе проактивной терапии такролимусом были из возрастной группы 3–7 лет и лишь по 1 больному относились к старшим возрастным группам. Вероятно, раннее начало проактивной терапии в сочетании с обучающими программами (коррекция рациона питания, отслеживание и исключение триггерных факторов) позволяют изменить течение АД и мотивировать пациентов и/или их родителей к выполнению рекомендаций врача. Обострения АД, которые наблюдали у 24 (75 %) пациентов этой группы, наиболее часто были связаны с погрешностями в питании — у 8 (33,3 %), ОРВИ на фоне хронической респираторной инфекции — у 11 (45,8 %), стрессами — у 9 (37,5 %). Степень выраженности воспалительной реакции кожи во всех этих случаях была во много раз меньше, чем при предшествующем течении дерматоза. Индекс SCORAD во всех наблюдениях не превышал 10 и в среднем составил  $(9,6 \pm 0,8)$  балла.

При рецидиве дерматоза больным назначали коротким курсом топические кортикостероиды (комбинированный — при инфицировании, или монокомпонентный — при отсутствии микробного компонента), после снятия острого воспаления возвращались к применению «Протопика®».

Анализ результатов традиционного подхода к ведению больных АД показал, что у 17 (85 %) больных обострения сохранялись в течение 6 месяцев. Наиболее часто они были связаны: с ОРВИ на фоне хронической респираторной инфекции — у 9 (52,9 %), с погрешностями в питании — у 6 (35,3 %), со стрессом — у 4 (23,5 %). При этом

степень выраженности воспалительной реакции в большинстве случаев была такой же, как и при предшествующих обострениях, индекс SCORAD варьировал от 22,4 до 36,2 балла и в среднем составил  $(30,1 \pm 1,2)$  балла.

Таким образом, применение проактивной терапии «Протопиком®» показало хорошую переносимость и высокую эффективность у больных АД во всех возрастных группах, особенно в случаях ее начала в раннем возрасте. Уникальный механизм действия такролимуса, блокирующего активацию Т-лимфоцитов и продукцию ими провоспалительных цитокинов, являющихся сигнальными молекулами воспаления [7], независимо от того, какой триггер действует — экзогенный или эндогенный, позволяет предупредить развитие иммунозависимого воспаления в данном участке кожи и/или уменьшать степень его выраженности. Именно с этим связана возможность изменения течения дерматоза. В то же время многофакторность обострений АД в разные возрастные периоды обуславливает необходимость выявления и элиминации всех возможных триггерных факторов воздействия на барьерные ткани (кожа, слизистые оболочки) при каждом обострении дерматоза, а также активного внедрения обучающих программ для пациентов с целью мотивирования их к изменению образа жизни. В этом случае результатом будет возможность «перерасти» болезнь и достичь стойкой ремиссии на годы и десятилетия.

### Выводы

Применение топических ингибиторов кальциневрина — такролимуса — при атопическом дерматите эффективно и хорошо переносится больными.

Проактивная терапия — длительное применение такролимуса («Протопик®») в режиме 2 раза в неделю способствует достижению и сохранению стойкой и длительной клинической ремиссии (более 12 мес) у 49,4 % больных со среднетяжелым течением АД в сравнении с традиционным лечением — лишь у 15 % больных.

Проактивная терапия такролимусом может быть вариантом длительной монотерапии атопического дерматита, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением дерматоза.

### Список литературы

1. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии.— М.: Издательский дом ГЭО-ТАРД-МЕД, 2011.— 1242 с.
2. Калужная Л.Д. Современная концепция повседневной терапии атопического дерматита // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 3.— С. 56–60.
3. Проценко Т.В. Дифференцированный подход к выбору средств наружной кортикостероидной терапии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2009.— № 2.— С. 31–34.
4. Смирнова Г.И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита // Иммунопатол., аллергол., инфектол.— 2003.— № 3.— С. 75–82.
5. Akdis C., Akdis M., Bieber T. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adult // J. Allerg. Clin. Immunol.— 2007.— N 118.— P. 152–159.
6. Eichenfield I., Charles N., Ellis M. et al. Evaluation of Adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0.1 % in treating children with atopic dermatitis // Pediatric Dermatology.— 2007.— N 24.— P. 81–84.
7. Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensenat M.A. et al. Proactive disease management with 0,03 % tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study // Br. J. Dermatol.— 2008.— N 159.— P. 1348–1356.

Т.В. Проценко, О.А. Проценко, А.С. Черново  
**Досвід проактивної терапії хворих  
 на атопічний дерматит**

Представлено досвід і доведено ефективність проактивної терапії із застосуванням інгібітора кальциневрину — такролімусу — в комплексному лікуванні дітей та дорослих, хворих на атопічний дерматит.

T.V. Protsenko, O.A. Protsenko, A.S. Chornovol  
**Experience of proactive therapy for patients  
 with atopic dermatitis**

The article presents the experience and proves the effectiveness of proactive therapy with calcineurin inhibitor — tacrolimus — in complex treatment of children and adults with atopic dermatitis. □