Министерство Здравоохранения РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Каримова И.М.

Кафедра кожных и венерических болезней

«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА»

Пособие для врачей дерматовенерологов

Москва 2016

«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА»

Пособие для врачей дерматовенерологов

21 октября 2016 года пособие утверждено на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол №3).

Ученый секретарь МГМСУ,
Заслуженный врач РФ, профессор Ю.А Васюк



ББК:55.831.2я77+57.335.8
К23
УДК: 616.516.5-085(075.9)

Организации-разработчики:
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России», кафедра кожных и венерических болезней.

Автор:
Каримова Илана Металовна — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ.

Под редакцией профессора, д.м.н. Перламутрова Ю.Н. — заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ.

Рецензенты:
Олисова О.Ю. — профессор, д.м.н, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России.

Трофимова И.Б. — профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, д.м.н.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 5

Глава I. Современные представления о механизмах развития атопического дерматита 6

Глава II. Иммуномодулятор нового поколения. Гидролизат плаценты человека — Лаеннек 20

Глава III. Критерии диагностики и диференциальной диагностики атопического дерматита 32

Глава IV. Стандарт медицинской помощи (амбулаторно-поликлинической) больным с атопическим дерматитом (взрослые) 37

Глава V. Общие рекомендации по применению увлажняющих и смягчающих средств 45

Глава VI. Системная терапия атопического дерматита 53

Глава VII. Лечение атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией 61

Глава VIII. Фототерапия 66

Заключение 70

Список литературы 71

ОТ АВТОРА

Уважаемые коллеги, рады представить Вам пособие для врачей дерматологов и иммунологов, которое аккумулирует современное понимание и взгляды на такое междисциплинарное заболевание как «Атопический дерматит (АД)».

В данном пособии вы сможете найти ответы на такие важные вопросы:

- каковы основные механизмы развития АД, понять иммунопатогенез этого заболевания и роль ЖКТ в развитие обострений АД
- факторы, влияющие на иммунные механизмы и иммунный дисбаланс при АД.

Так же читателям будет предоставлена информация апробированного при АД иммуномодулятора и гепатопротектора препарата Лаеннек, будет продемонстрировано за счет чего и на что влияет этот препарат при этом заболевании и как его необходимо включать в стандарты лечения АД.

Так же в данном пособии подробно разберутся алгоритмы наружной терапии с применением смягчающих и увлажняющих средств, глюкокортикостероидных препаратов и фототерапии. Будут представлены схемы лечения различных степеней тяжести данного заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание кожи, имеющее генетическую предрасположенность и сложные механизмы развития, которые приводят к нарушениям иммунного ответа, развитию аллергического воспаления и появлению определенного симптомокомплекса, для которого характерны возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, а также мучительный кожный зуд [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с приказом Минздрава России от 27.05.1997г. № 170 (с изменениями от 12 января 1998г.) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (далее — МКБ X), для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания должна использоваться терминология МКБ X.

МКБ-10
Класс XII: болезни кожи и подкожной клетчатки
Блок L20-L30: дерматит и экзема

Атопический дерматит	Почесуха Бенье	L 20.0
	Другие атопические дерматиты	L 20.8
	Атопический дерматит неуточненный	L 20.9

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание кожи, имеющее генетическую предрасположенность и сложные механизмы развития, которые приводят к нарушениям иммунного ответа, развитию аллергического воспаления и появлению определенного симптомокомплекса, для которого характерны возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, а также мучительный кожный зуд [1].

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Заболеваемость АД растет с каждым годом во всем мире, в особенности среди детского населения: по последним данным им болеет 25% детей и 1-3% взрослых. У 45% детей АД начинается в возрасте от 0 до 6 месяцев, у 60% — в течение первого года и у 85% — в течение первых 5 лет жизни [2]. Персистирующие симптомы АД в младенчестве являются неблагоприятным признаком развития тяжелого АД в последующей жизни. В последнее время все чаще встречаются осложненные формы АД, обусловленные как бактериальной, так и грибковой инфекцией, а также ассоциированные с коморбидными состояниями. Лечение АД представляет сложную задачу, до сих пор нет более эффективных противовоспалительных и противозудных средств, чем системные и топические ГКС, а также топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), хотя исследования последних лет дали обнадеживающие результаты использования биологических препаратов, таких как моноклональные антитела, препараты плацентарного происхождения, цитокины. Эти данные пока недостаточны с позиций доказательной медицины, чтобы включить такие инновационные препараты в алгоритмы терапии АД, требуется дальнейшее изучение этого вопроса [3,4].

Иммунопатогенез АД изучается достаточно интенсивно. На сегодняшний день известны основные генетические и этиологические факторы АД, доказана роль иммунной системы, аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневых грибов, IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания. Последнее десятилетие ознаменовалось открытием гена филаггрина, показана роль мутаций этого гена в нарушении реализации функции эпидермального барьера при АД. Большое внимание уделяется изучению антимикробных пептидов (АМП) и их роли в реализации противомикробной защиты. При АД выявлен дефицит АМП, что является причиной подверженности больных АД развитию микробных осложнений [5,6].

Открыты новые пулы Т-лимфоцитов помимо Th1 и Th2: Th9, Th17 и Th22, которые участвуют в воспалении, инфильтрации кожи эозинофилами и тучными клетками и в развитии субэпителиального фиброза; Th17 являются источником ИЛ17, ИЛ21 и ИЛ22, присутствие их у больных АД коррелировало с тяжестью заболевания; изучение их роли в развитии АтД является перспективным. Согласно последним исследованиям Th9, Th17 и Th22 клетки и их цитокины играют большую роль в патогенезе АД и могут рассматриваться как терапевтические мишени. Также большой интерес может представлять трансформирующий фактор роста бета, который потенциально способен регулировать дифференцировку провоспалительных Th9, Th17 и Th22 клеток, а также Т-регуляторных клеток. Изучение определенных биомаркеров, триггерных факторов и особенностей иммунного ответа при АтД является крайне важным и перспективным не только для понимания причин и механизмов развития болезни, но и в связи с необходимостью разработки новых методов лечения.

Таким образом, сложный патогенез АД и непосредственное участие иммунной системы в механизмах его развития обосновывает поиск новых эффективных терапевтических подходов, направленных на коррекцию иммунных нарушений и, возможно, на полное излечение от этого хронического тяжелого, существенно влияющего на качество жизни, заболевания.

В последние годы по мере совершенствования генетических и иммунологических методов обследования, достигнут огромный прогресс в понимании механизмов аллергических заболеваний, в том числе и АД. Клинические проявления АД принято рассматривать как результат генетически детерминированных нарушений, которые приводят к активации определенных иммунопатогенетических механизмов [5,7] . К сожалению, в последние годы отмечается стойкая тенденция к развитию более тяжёлых, непрерывно рецидивирующих прогрессирующих форм заболевания, устойчивых как к наружной, так и к системной терапии.

В связи с невозможностью в настоящее время повлиять на развитие АД на генетическом уровне, наиболее перспективным с позиции точек приложения терапии является изучение конкретных иммунологических механизмов, биомаркеров и триггеров этого заболевания.

Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, первичные механизмы при АД, которые вызывают воспаление в коже, неизвестны. В настоящее время существует несколько предположений. С одной стороны, воспаление может быть инициировано нейропептидами, которые участвуют в развитии мучительного зуда, и механическим повреждением кожи вследствие расчесывания, которое, в свою очередь, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов кератиноцитами [9]. С другой стороны иммунный ответ может развиваться первично с участием ряда иммунокомпетентных клеток, результатом которого является формирование IgE сенсибилизации в ответ на внешнее воздействие аллергена в условиях нарушения функций эпидермального барьера.

В конце XX века большинство исследований, касающихся АД, было посвящено иммунному ответу; была доказана роль IgE сенсибилизации при этом заболевании [10,11]. Однако, по мнению некоторых авторов наличие IgE–сенсибилизации не является необходимым условием для развития клинической манифестации АД, что привело к введению в практику понятия «IgE-независимый АД». Действительно, в ряде случаев дебют заболевания не сопровождается IgE–зависимой сенсибилизацией, она может сформироваться через несколько недель или месяцев после появления клинических признаков АД, или не развиться на протяжении всей жизни [12]. Таким образом, органом, через который происходит первичная сенсибилизация, может являться именно кожа. В 1990-е годы были проведены исследования, в которых была показана роль нарушений ЭБ в патогенезе АД [13]. Открытие в 2006 году мутаций в гене, кодирующем филаггрин (filament aggregating protein), белок, вырабатываемый кератиноцитами, подтвердило предположение, о том, что первичным звеном в патогенезе АД может быть генетически детерминированное нарушение функций ЭБ [14,15, 16].

В настоящее время существуют две основные гипотезы патогенеза АД:

- Гипотеза, известная как «Outside to Inside — снаружи — внутрь», согласно которой нарушение проницаемости ЭБ и сухость кожи являются первичными в развитии иммунного ответа при АД;

- Гипотеза «Inside to Outside — изнутри — наружу», в соответствии с которой нарушения ЭБ при АД являются вторичными, и происходят вследствие первичных нарушений иммунного ответа.

Данные гипотезы содружественны и скорее дополняют, чем противоречат друг другу. Безусловно, АД является многофакторным заболеванием, и различные сочетания причинных факторов могут определять клиническую картину заболевания.

Наряду с нарушениями функций ЭБ, в иммунопатогенезе АД принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток и разные, нередко противоположные по механизму действия, факторы. Основными участниками иммунного ответа являются Т-лимфоциты, дендритные клетки, кератиноциты, моноциты и эозинофилы, которые взаимодействуют с помощью различных механизмов.

Т-лимфоциты. Двухфазный иммунный ответ при АД

Основными участниками иммунного ответа при АД являются Т-лимфоциты. Иммуногистохимические исследования показывают, что воспалительный инфильтрат в коже преимущественно состоит из CD4+ и CD8+ клеток, при этом их соотношение сопоставимо с таковым в периферической крови. Т-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), который обеспечивает возможность немедленно перемещаться в кожу в случае контакта с чужеродными антигенами. Миграция Т-клеток в кожу определяется взаимодействием CLA с поверхностными структурами антигенов, экспрессированных в сосудах кожи, например, таких как Е-селектин, α6 — интегрин и молекулы клеточной адгезии VCAM1, ICAM1, которые определяются в периферической крови у больных АД [17]. Последующая презентация антигенов дендритными клетками (ДК) и Th0 предшественниками запускает дифференцировку иммунного ответа по Th1- или Th2- типу. В этом отношении АД — клинический пример клеточно-опосредованной гиперактивности. Анализ биоптатов непораженной кожи больных АД показывает увеличение экспрессии мРНК ИЛ4 и ИЛ13, характерной для Th2 — ответа. В то же время, при исследовании пораженных участков кожи при обострении АД не определяется существенного увеличения экспрессии

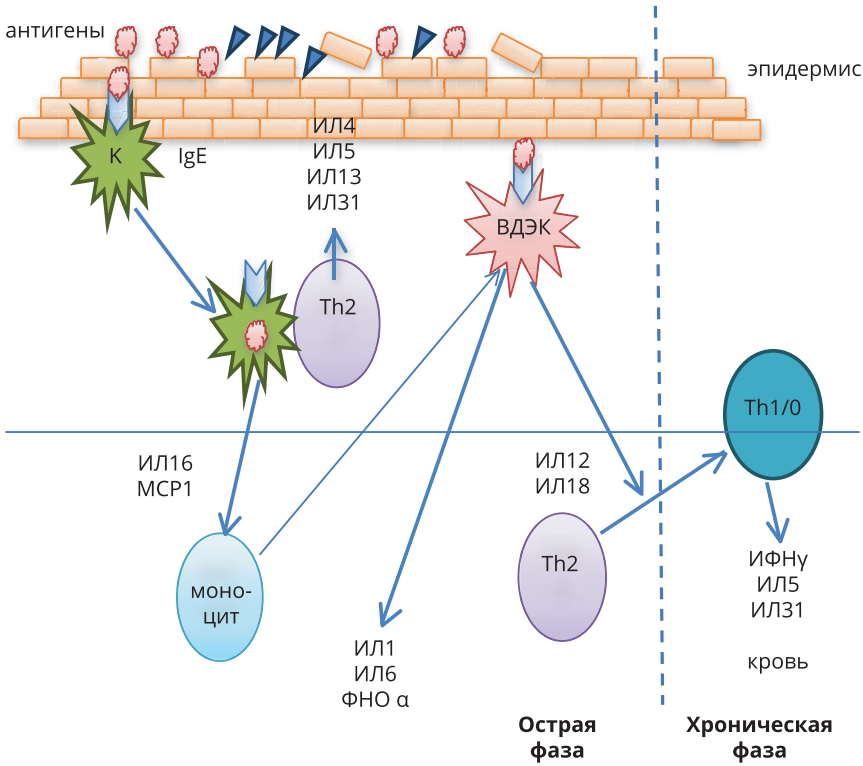
мРНК ИЛ5, ИЛ12, ГМ-КСФ или ИЛ12, а увеличение их уровня происходит при хроническом течении заболевания, в то время как уровень экспрессии мРНК ИЛ4, ИЛ13 уменьшается [18,19]. Данные исследования легли в основу принятой в настоящее время концепции двухфазного иммунного ответа при АД.

В острую фазу АД при непосредственном воздействии на кожу больного причинно-значимого аллергена происходит активация антиген-представляющих клеток (АПК), а именно — клеток Лангерганса (КЛ) и дендритных клеток (ДК), инфильтрирующих эпидермис и несущих на своей поверхности FcεR1 рецепторы (высокоаффинные рецепторы к IgE). Последние связываются с КЛ посредством высокоаффинного и низкоаффинного CD23-рецептора. Вспомогательная стимуляция при распознавании МНС-антигена обеспечивается взаимодействием рецептора CD28 Т-клеток и молекулы В7-2 на В-лимфоцитах и КЛ. Экспрессия В7-2 на клетках у больных АД выше, чем у здоровых, и повышается под влиянием ИЛ4 и ИЛ13 . Активированные КЛ инициируют высвобождение хемокинов и миграцию их и клеток-предшественников ДК в лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит активация Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины аллергического воспаления в коже: ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13 [18,19,20]. Последние необходимы для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE ответ, они вызывают экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), определяющих миграцию эозинофилов и мононуклеаров непосредственно в очаг воспаления. Мононуклеары у больных АД отличаются повышенной активностью cAMP-фосфодиэстеразы, способствующей продукции ИЛ4, ИЛ10, простагландина Е2 и IgE. Кроме того, при АД кератиноциты способны продуцировать ИЛ7-подобный тимусо-стромальный лимфопоэтин (TSLP), который дает сигнал ДК активировать Т клетки в направлении Th2 [21]. С помощью выработки большого количества провоспалительных цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), и хемокинов в иммунный ответ также могут вовлекаться механизмы адаптивного иммунного ответа, что приводит к изменению фенотипа циркулирующих моноцитов и к увеличению продукции простагландина Е2 [22]. Все эти факторы обеспечивают сигналы, необходимые для развития Th2–иммунного ответа и выработ-

ки специфических IgE В-клетками. Активация синтеза IgE антител – это ведущее патогенетическое звено в возникновении клинических проявлений АД.

При хроническом течении АД вследствие постоянного воздействия экзогенных факторов, хронического повреждения кожных покровов (зуд, расчесывание), высвобождения внутриклеточных белков, которые действуют как аутоантигены, воспалительный процесс приобретает хроническое течение, для которого характерно преобладание активности Th1-ответа, тогда как количество мРНК цитокинов Th2-профиля резко сокращается. Для этого этапа характерно повышение синтеза ИЛ12 макрофагами и эозинофилами, повышение уровня ИЛ5, ИЛ8 и ИФНγ, которые являются маркерами хронического воспаления в коже, а при длительном аллергическом процессе — также ИЛ3 и ГМ-КСФ. При хронической стадии доминирует активация макрофагов и эозинофилов, которые продуцируют ИЛ12. Доказано, что рецептор к ИЛ12 экспрессируется только на Th2 лимфоцитах. Повышенная продукция IFNγ отмечается у 80% больных, что коррелирует с тяжестью заболевания, но снижается при успешном лечении [23]. Выявленный дисбаланс между субклассами Т-хелперов и установление его роли в развитии поражения кожи при АД изменили представление о диагностическом значении повышения числа Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/ Т-супрессоры). Иммунопатогенез АД характеризуется, прежде всего, не количеством Т-хелперов и Т-супрессоров, а изменением дифференцировки Т-лимфоцитов (Th0) и профиля их цитокиновой секреции. Схематически двухфазный иммунный ответ представлен на **рис. 1.**

Рисунок 1. Острая и хроническая фазы АД [24, Bieber Th, 2008]



В острую фазу при воздействии на кожу аллергенов происходит активация антиген-представляющих клеток КЛ, несущих на своей поверхности высокоаффинные FcεR1 рецепторы. КЛ продуцируют МСР1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1) и ИЛ16. В результате происходит активация Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины аллергического воспаления в коже: ИЛ 4, ИЛ5, ИЛ13, 31, которые необходимы для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE ответ. Кроме того происходит миграция моноцитов в кожу, которые дифференцируются в воспалительные дендритные эпидермальные клетки (ВДЭК), продуцирующие провоспалительные цитокины ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα. При длительном воспалении и хронизации процесса постоянная продукция ИЛ12, ИЛ18 приводит к переключению иммунного ответа на Th1-профиль с соответствующей секрецией цитокинов ИФНγ, ИЛ5, ИЛ31.

Роль Th17 и Th22 в патогенезе АД

Th17 и Th22, определяемые как PORC+IL-17 и IL-17-IFN-γ-IL-22+ клетки, относятся к не так давно идентифицированному классу лимфоцитов, участвующих в контактах с клетками неиммунной системы. Th17 и Th22 клетки вовлечены в патогенез многих иммуноопосредованных кожных заболеваний, в том числе и АД. ИЛ17 и ИЛ22 активируют кератиноциты, таким образом защищая кожу от воздействия патогенов. Th17 и Th22 клетки различны по своим провоспалительным функциям. Провоспалительные функции Th17 клеток зависят от их взаимодействия с ИФНγ и ИЛ17 на клетках мишенях. Вместе с ИФНγ, ИЛ17 увеличивает экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, что усиливает адгезию Т-лимфоцитов и кератиноцитов, а также Т-клеточную цитотоксичность в результате апоптоза кератиноцитов. Напротив, Th22 клетки обеспечивают интеграцию непосредственно в органе мишени — коже, индуцируя не адгезию, а пролиферацию и миграцию кератиноцитов. Также, при наличии воспаления Th22 клетки могут способствовать усилению иммунного ответа путем вовлечения ФНОα, цитокинов и хемокинов, высвобождаемых кератиноцитами.

В последние годы получены данные, которые убедительно доказывают участие ИЛ17 и ИЛ22 в развитии аллергических реакций, в том числе и при АД [25,26]. ИЛ17А — это основной цитокин, продуцируемый Th17 лейкоцитами. ИЛ17 могут высвобождать и другие Т-лимфоциты, происходящие из тканей, в том числе Th1 (ИФНγ) и Th2 (ИЛ4) — клетки. ИЛ22 известен как цитокин Т-клеточного происхождения, преимущественно высвобождаемый Th17 лимфоцитами, относится к семейству ИЛ10 [27].

Дендритные клетки (ДК)

ДК представляют собой гетерогенную популяцию антиген-презентирующих клеток (АПК) костно-мозгового происхождения. Впервые ДК были описаны Полом Лангергансом в 1868 году. У человека выделяют две субпопуляции дендритных клеток: миелоидные дендритные клетки (mDCs), происходящие из общего миелоидного гемопоэтического предшественника, и плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs).

Миелоидные ДК не экспрессируют маркеры других клеток иммунной системы, таких как CD14 (моноциты, макрофаги и нейтрофилы), CD3 (Т-лимфоциты), CD19, CD20 (В-лимфоциты), CD56, CD57 (естественные киллеры), CD66b (гранулоциты). В ответ на стимуляцию индукторами созревания, миелоидные дендритные клетки продуцируют преимущественно цитокины Th1 спектра, включая ИЛ6, ИЛ12, ФНО-альфа и ИНФγ. Плазмоцитоидные дендритные клетки (pDCs) лимфоидного происхождения морфологически напоминают плазматические клетки, они способны захватывать микроорганизмы, чужеродные белки путем фаго- и пиноцитоза и экспрессировать антигены в комплексе с молекулами MHC II класса. Затем ДК мигрируют в регионарные лимфоузлы, где стимулируют пролиферацию и дифференцировку антиген-специфических Т-лимфоцитов. Клетки этого типа способны секретировать в больших количествах интерфероны I типа (α и β), а также ИЛ4 и ИЛ10, которые переключают дифференцировку Th0- в Th2- лимфоциты [28].

В коже ДК плазмоцитоидного происхождения практически отсутствуют [29], в основном они представлены 2 субпопуляциями миелоидного происхождения: КЛ и воспалительными дендритными эпидермальными клетками (ВДЭК) [30]. Последние считаются незрелыми дендритными клетками моноцитарного происхождения и от КЛ отличаются отсутствием гранул Бирбека и более слабой экспрессией CD1a. ВДЭК, в отличие от КЛ, практически не определяются в здоровой коже.

При АД эпидермальные ДК экспрессируют на своей поверхности высокоаффинный рецептор FcεR1 к IgE, при АД они представлены на обоих типах клеток [31]. При связывании высокоаффинного рецептора FcεR1 с IgE КЛ продуцируют ИЛ16, который вызывает миграцию CD4+ лимфоцитов в кожу. Кроме ИЛ16 КЛ продуцируют небольшое количество хемокинов и практически не продуцируют провоспалительных цитокинов [32]. После взаимодействия с аллергеном КЛ инициируют развитие Th2–иммунного ответа, а активация ВДЭК приводит к развитию Th1-ответа, сопровождающегося продукцией ИЛ12, ИЛ18 и провоспалительных цитокинов. В исследовании Kerschenlohr с соавт. [33] показано, что у больных с АД через 72 часа после постановки аппликационного теста с причинно-значимыми аллергенами в биоптатах кожи выявлено значительное увеличение числа ВДЭК в коже, и установлена способность

ВДЭК и КЛ связываться с помощью высокоаффинного рецептора FcεR1 со специфическими IgE.

Таким образом, роль ДК при АД очень важна, именно они презентируют антигены Т-клеткам, и от них зависит их дальнейшая дифференцировка. Под действием антигенов недифференцированные Т-клетки активируются цитокинами ИЛ12, ИЛ18, или ИЛ4, которые, соответственно, и направляют их дифференцировку в сторону Th1 или Th2 лимфоцитов.

Моноциты

Роль моноцитов в развитии атопии обсуждается достаточно давно. Известно, что моноциты больных с атопическими заболеваниями способны высвобождать некоторые растворимые медиаторы и обладают высокой устойчивостью. Увеличение гидролиза цАМФ, генетически детерминированной повышением активности фосфодиэстеразы в моноцитах, приводит к увеличению продукции ряда медиаторов, в том числе ИЛ10 [34]. Его действие противоположно действию основных провоспалительных цитокинов, он снижает образование интерферонов, ФНО, ИЛ6, ИЛ1. ИЛ10 регулирует Th-ответ, устанавливая баланс между Th1 и Th2, и, наряду с увеличением продукции ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6 Т-клетками, простагландина Е2, уменьшает выработку ИФНγ, увеличивает продукцию IgE — антител и ослабляет клеточно-опосредованный иммунитет.

В исследовании Novak N. показано повышение поверхностной экспрессии высоко- и низкоаффинных рецепторов для IgE и ИЛ4r α цепи при АД, в отличие от доноров без признаков атопии, у которых экспрессия этих рецепторов низкая [35].

Эозинофилы

Эозинофилия и увеличение эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в периферической крови свидетельствуют об их важной роли при АД. Важнейшим свойством эозинофилов является — экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для IgE. Кроме того, эозинофилы способны поглощать и связывать гистамин и другие медиаторы и при необ-

ходимости высвобождать эти вещества, подобно базофилам. На эозинофилах, выделенных у больных с АД, определяется функциональный CD137 рецептор, который стимулирует активацию и дифференцировку Т-клеток [36]. ЭКП — один из четырех основных гранулярных белков, его повышение в периферической крови у больных с АД коррелирует с тяжестью заболевания [37]. Значительное повышение количества ЭКП определяется в поврежденной коже у больных АД [38].

Кератиноциты

Кератиноциты представляют собой основную массу клеток ороговевающего эпидермиса. Нарушение передачи в эпидермисе иммунного сигнала приводит к нарушениям иммунного ответа. У больных с АД описано увеличение экспрессии мРНК ФНОα, ИЛ1β, и ИЛ12 в коже после контакта с аэроаллергенами [39]. Кроме того, наряду с эпителиальными и стромальными клетками, кератиноциты продуцируют ИЛ7 — тимус подобный стромальный лимфопоэтин (TSLP), который характеризуется прямым действием на ДК, экспрессируя молекулы семейства B7, которые далее превращают регионарные CD4+ CD25+ потенциально аутореактивные Т-клетки в CD4+ CD25+ FOXP3+ регуляторные Т-клетки. У сенсибилизированных лиц кератиноциты также синтезируют TSLP в коже, где он действует на клетки Лангерганса (CD1a+ незрелые дендритные клетки), которые затем мигрируют в регионарные лимфатические узлы и экспрессируют B7-2/CD86, CD83, MHC-II и TARC. TARC привлекает наивные CD4+ Т-клетки к активированным TSLP клеткам Лангерганса, и это взаимодействие индуцирует Th2–иммунный ответ. TSLP-индуцированные Th2 клетки продуцируют в большом количестве ИЛ13, ИЛ5 и ФНОα, и при стимуляции экспрессии TSLP уровень сывороточного IgE и эозинофилов намного возрастает [40].

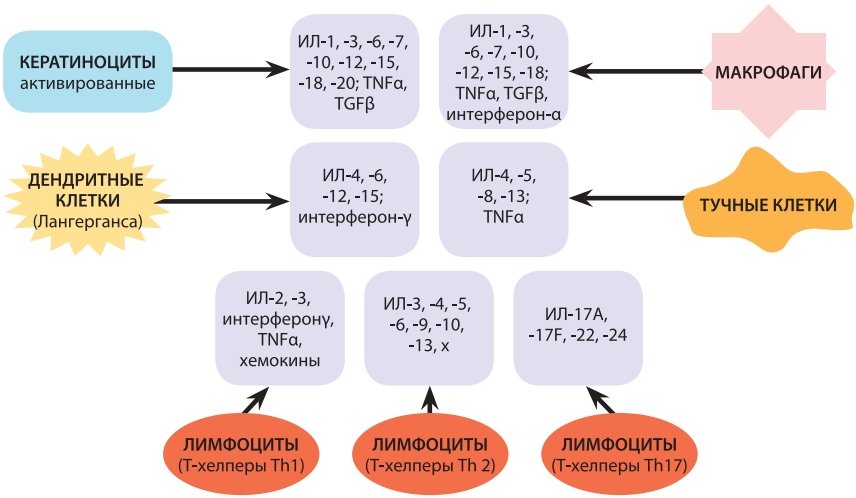
Роль некоторых цитокинов в иммунопатогенезе АД

Цитокины представляют собой группу низкомолекулярных полипептидных медиаторов межклеточных взаимодействий, участвующих в формировании защитных реакций организма при внедрении аллергенов и

патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций. В настоящее время описана структура и биологические эффекты основных цитокинов, участвующих в иммунном ответе кожи: более 30 интерлейкинов, интерферонов α, β, γ, λ, колониестимулирующих факторов, факторов роста, факторов некроза опухолей [41,42].

Как видно из вышеизложенного, цитокиновая регуляция при АД не ограничивается хорошо изученными ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13, и ее полноценными участниками являются и другие цитокины, определение которых еще не вошло в клиническую практику. На **рис. 2** представлены основные цитокины кожи, которые участвуют в развитии иммунного ответа при АД.

Рисунок 2. Основные цитокины кожи, участвующие в механизмах развития АД.



Таким образом, в регуляции иммунного ответа участвует огромное количество цитокинов, обладающих разнонаправленным действием. Роль некоторых из них, таких как ИЛ 4, ИЛ5, ИЛ12, ИФНγ изучена достаточно хорошо. В то же время участие целого ряда Т-клеточных цитокинов, таких, как ИЛ17, ИЛ22 и ИЛ23 пока еще изучено недостаточно. Также

появляются отдельные работы по изучению роли таких цитокинов, как ИЛ25, ИЛ31, ИЛ10 при АД.

Исследование роли цитокинов в механизмах развития АД является перспективным методом для дальнейшего изучения, так как именно нарушения в этой системе могут служить мишенью для разработки новых методов лечения данного заболевания.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Клиническая, гистологическая, а в последнее время – и иммунологическая картина АД рассматривается в контексте острой и хронической стадий заболевания по сравнению с участками неизменной кожи **(таб. 1)**.

***Таблица 1.** Характеристики острой и хронической стадий АД*

Показатели	**Внешне здоровая кожа**	**Острая стадия**	**Хроническая стадия**
Клинические проявления	Нет (сухость кожи)	Зуд, эритема, мокнутие, инфильтрация	Инфильтрация, лихенификация
Гистологическая картина (эпидермис)	Умеренный гиперкератоз	Спонгиоз, Т-клеточный инфильтрат	Гиперкератоз, умеренный спонгиоз, повышенное содержание клеток Лангерганса
Гистологическая картина (дерма)	Слабая Т-клеточная инфильтрация	Т клеточная (CD3+ CD45RO+ CLA+) и умеренная моноцитарная инфильтрация	Макрофагальная, базофильная, эозинофильная и умеренная Т клеточная инфильтрация
Экспрессия генов цитокинов	ИЛ-4/ИЛ-13 в норме	Много ИЛ-4/ ИЛ-13, ИЛ-16. умеренно ИЛ-5, снижена ГМ-КСФ	Много ИЛ-4/ ИЛ-13 и ИЛ-5, умеренно ИНФ, ИЛ-12, ИЛ-16 и ГМ-КСФ

Часть больных АД имеет клинико-иммунологическую картину. Отличную от классической формы заболевания. Во многих случаях АД постоянно протекает без повышения уровня IgE в крови. Состав инфильтрата и картина периферической крови у части больных также иные. Эти данные привели разных исследователей к гипотезе о гетерогенности АД и наличии разных клинико-иммунологических форм и вариантов заболевания **(таб. 2**).

***Таблица** 2. Иммунологическая классификация АД*

Варианты классификации			
Тип течения АД	Ю.В. Сергеев, 1989	Н.В. Кунгуров, 1998	Fabrizi et al., 1999
Преобладает Т-клеточный иммунитет	Повышение CD8+ Норм. IgE <1 тип>	Повышение CD8+, уровня ИЛ-2, ИЛ-10, экспрессии HLA-DR <пролиферативный тип>	Норм. IgE, положительный patch-тест, отрицательный prick-тест <3 группа>
Преобладание IgE реакции	Повышение IgE, Норм. CD4+, CD8+ <2 тип>	Повышение IgE, IgA, уровня ИЛ-4, снижение CD3/ CD22 <гиперергический тип>	Повышение IgE, отрицательный patch-тест, положительный prick-тест <1 группа>
Смешанный тип	Повышение (вар.) IgE, повышение CD4+ <3 тип>	Повышение IgG, ФАН, уровня ИЛ-1, ИНФ, снижение CD4+ <инфекционный тип>	Повышение IgE, положительный patch-тест, положительный prick-тест <2 группа>
Недифференцированный тип	Вариабельные уровни IgE, снижение CD4+ и CD8+ <4 тип>	Сочетание разных признаков первых 3 типов <неуточненный тип>	Норм. IgE, отрицательный patch-тест, отрицательный prick-тест <4 группа>

ГЛАВА II. ИММУНОМОДУЛЯТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ. ГИДРОЛИЗАТ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА — ЛАЕННЕК

Иммунокоррекция при АД, направленная на регуляцию иммунной системы, предполагает проведение аллергенспецифической иммунотерапии, плазмафереза, применение иммунокорригирующих препаратов, а также иммунодепрессантов. Показанием к использованию иммунотропных препаратов являются тяжелые формы АД, в особенности, осложненного вторичной бактериальной и грибковой инфекцией, торпидные к традиционным методам терапии.

В последние годы были разработаны различные методы иммунокоррекции при АД с включением в терапию препаратов различных групп, однако строго контролируемые испытания при АД проводились лишь с отдельными иммунокорректорами. Вследствие этого, применение новых иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии АД является чрезвычайно актуальным.

Одним из новых препаратов, обладающих иммунотропным и дезинтоксикационным действием, является Лаеннек (гидролизат плаценты человека) «Japan Bio Products Industry Co., Ltd», Япония.

СОСТАВ ЛАЕННЕК:

- **Активные центры факторов роста**
  Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1)
  Трансформирующий фактор роста β1 (TGF-1)
  Фактор роста гепатоцитов (HGF)
  Фактор роста колоний макрофагов (M-CSF)
  Фактор роста васкулярного эндотелия (VEGF)
  Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)
  Колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF)
  Фактор роста фибробластов (FGF)

Эпидермальный фактор роста (EGF)
Фактор роста нервной ткани (NGF)

- **Иммунорегуляторные пептиды**
  Интерлейкины-1α, 1β, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12
  Интерферон-γ
- **Другие биологически активные вещества:**
  Аминокислоты: аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, пролин, глицин, аланин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин
  Пептид DHEA
  Лептин
- **Витамины:** B1, B5, B6, B12, C, K, A, E
- **Макроэлементы:** N ,P ,C ,S ,Na ,Mg ,Ca , K
- **Микроэлементы:** Zn, Br, Si, Fe, Mn , Sc, Se, Cr, V ,Cu ,Li ,B , Co

В России препарат Лаеннек зарегистрирован с 2002 г как гепатопротектор и с 2009 г как иммуномодулятор.

По данным, полученным О.Н. Минушкиным (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, г. Москва) в клиническом исследовании, лекарственный препарат Лаеннек:

- стимулирует регенерацию гепатоцитов,
- снижает отложения липидов и холестерина в гепатоцитах,
- повышает активность тканевого дыхания,
- снижает развитие соединительной ткани в печени,
- обладает противовирусной активностью (латентное состояние).

Эти результаты подтвердил в своем исследовании А.В. Калинин (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ).

По данным профессора Максимова В.А. (д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии медико-технических наук (РАМТН):

- у 100% больных наблюдается положительная динамика ультразвуковых и лабораторных показателей при жировой дистрофии печени

- оказывается стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчевыделения
- наблюдалась положительная динамика на моторную функцию билиарного тракта и сократительную способность желчного пузыря
- Лаеннек положительно влиял на основные показатели концентрации и соотношение компонентов желчи
- Лаеннек восстанавливает функцию печеночной клетки.

С целью изучения иммуномодулирующей способности препарата Лаеннек с 2004 по 2008 год были проведены доклинические исследования в «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России заведующим отделением иммунодиагностики и иммунокоррекции Пинегиным Б.В.

В опытах in vivo и in vitro исследовано действие Лаеннека на факторы врожденного (фагоцитоз и естественные киллеры) и адаптивного (клеточный и гуморальный иммунитет, продукция цитокинов) иммунитета, а также исследованы некоторые молекулярные механизмы активации клеток иммунной системы под влиянием Лаеннека. В заключении данного исследования было следующее:

- Для изучения гуморального иммунитета был использован метод локального гемолиза в агаре по Ёрне и Нордину, позволяющий количественно оценить этот показатель иммунитета. С помощью этого метода определяется количество антителообразующих клеток в селезёнке мышей, иммунизированных эритроцитами барана. Установлено, что предварительное введение Лаеннека в низких дозах достоверно активирует, а высоких дозах подавляет антителообразование. Уже одного этого факта достаточно для отнесения препарата в разряд биологически активных веществ с иммунотропной активностью.
- При исследовании влияния препарата Лаеннек на образование активных форм кислорода, регистрируемых с помощью хемилюминесценции, установлено, что препарат обладает способностью стимулировать люминолзависимую и люцегининзависи-

мую хемилюминесценцию, т.е. образование мембранной формы перекиси водорода и супероксидного аниона. При индукции хемилюминесценции опсонизированным зимозаном после активации лейкоцитов препаратом Лаеннек обнаружено, что препарат снижает последующее развитие люминолзависимой и люцегининзависимой хемилюминесценции, индуцированную опсонизированным зимозаном, что является, вероятно, следствием перехода лейкоцитов из стадии возбуждения после воздействия исходного препарата в стадию торможения.

- Другим важным свойством, является способность препарата Лаеннек при его непродолжительном культивировании с клетками усиливать внутриклеточную гибель золотистого стафилококка (стадия завершенного фагоцита), поглощенного лейкоцитами периферической крови здоровых доноров. Завершённость фагоцитоза является главным показателем эффективности этой важнейшей защитной реакции организма. От этого свойства в конечном итоге зависит элиминация внеклеточных бактерий из организма и оно, в первую очередь, страдает при различных патологиях фагоцитарной системы. Так, при хронической гранулематозной болезни, тяжелом генетическом дефекте фагоцитоза, нейтрофилы нормально поглощают стафилококк, но не способны его убивать. Известно, что гибель в фагоците поглощённых бактерий обусловлена кислородозависимыми и кислородонезависимыми механизмами. В первом случае гибель зависит от образования активных форм кислорода (синглетного кислорода, перекиси водорода, супероксидного аниона и др.), во втором случае – от комплекса внутриклеточных бактерицидных белков и пептидов (лизоцим, дефензины, каталецидины и др.) В настоящее время мы можем сказать, что одной из причин повышенной гибели захваченных фагоцитами бактерий под влиянием препарата Лаеннек может быть образование в НАДН-оксидазозависимой реакции мембранной перекиси водорода и супероксидного аниона, регистрируемых с помощью люминололзависимой и люцегенинзависимой хемилюминесценции. Однако нельзя исключить и возможности активации препаратом Лаеннек и кислородонеза-

висимых механизмов бактерицидности. Для такого утверждения нужны более углубленные молекулярно-клеточные исследования. Нельзя также исключить и прямое влияние ИФНγ, ФНОα и ИЛ-6 на фагоцитарные клетки, синтез которых под влиянием Лаеннека несколько увеличивается. Хорошо известно, что все эти цитокины являются мощными активаторами клеток врожденного иммунитета, таких как нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

- При исследовании функциональной активности естественных киллеров (NK-клетки) путем определения их способности разрушать клетки-мишени миелобластоидной линии К-562 установлено, что препарат Лаеннек стимулирует в низких дозах цитотоксическую активность NK-клеток, а в высоких дозах не оказывает достоверного влияния, Активация NK-клеток может быть результатом прямого действия препарата на функциональные свойства этих клеток и опосредованной, через цитокины. Как известно,в результате активации цитокиновой сети развивается цепь последующих событий, втягивающих в процесс активации практически все клетки иммунной системы, ИФНγ и ФНОα являются мощными активаторами естественных киллеров. (NK-клеток), что и было нами зарегистрировано с помощью радиометрического метода по их способности убивать клетки перевиваемой миелобластоидной линии К562, являющейся классической моделью для определения функциональной активности NK-клеток. Эти клетки играют важную роль в защите организма от внутриклеточных возбудителей (дистерий, микобактерий, сальмонелл, хламидий, патогенных грибов и простейших, риккетсий, вирусов и др.) и опухолевых клеток осуществляют в организме иммунологический надзор и осуществляют элиминацию клеток, несущих признаки чужеродной генетической информации.

- Были изучены молекулярные механизмы активации клеток иммунной системы с помощью Лаеннека. При определении внутриклеточной перекиси водорода и внутриклеточного кальция (показателей активации клетки) с помощью специальных флюорохромных зондов в проточной лазерной цитометрии не

было получено однозначных результатов, вскрывающих механизм действия этого препарата. Убедительными являются только данные о стимуляции внутриклеточной перекиси водорода в нейтрофилах, что может объяснить повышение бактерицидности этих клеток по отношению к стафилококку и образование ими мембранных форм активного кислорода. Микромолярные количества перекиси водорода являются мощными активаторами клеток иммунной системы. Этот эффект перекиси водорода связан с активацией одного из важнейших цитоплазматических транскрипционных факторов NF-kB, который после расщепления инактивирующего его белка отправляется в ядро, где активирует транскрипцию около 120 генов воспаления и иммунного ответа. Следствием этого, как мы полагаем, и могут быть все те иммуностимулирующие эффекты, которые мы наблюдали в процессе выполнения НИР.

На основании способности стимулировать гуморальный иммунный ответ, повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров можно сделать вывод, что препарат Лаеннек является биологически активным иммунотропным препаратом.

С 2009 года после клинических исследований, проведенных в институте иммунологии ФМБА России на пациентах с рецидивирующим герпесов и атопическим дерматитом, препарат Лаеннек зарегистрирован как иммуномодулятор.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК

Результаты исследования клинической эффективности применения препарата Лаеннек у больных АД (Институт иммунологии ФМБА России)

Все 30 больных АД группы 1, включенных в исследование, получили полный курс лечения (10 инъекций Лаеннека). После окончания курса у большинства пациентов отмечен положительный эффект от проведен-

ного лечения. У 5 (16,7%) пациентов клинический эффект расценен как отличный, у 15 50%) как хороший, у 8 (26,7%) как удовлетворительный, и лишь у 2 (6,6%) пациентов как неудовлетворительный. Следует отметить, что у этих 2 пациентов отмечалось крайне тяжелое течение АД (IGA 5 баллов); у одной из этих пациенток тяжесть заболевания была связана с беременностью, а затем с периодом лактации, когда пациентка не получала терапии, в том числе и наружной. У 2–го пациента тяжелое течение АД было обусловлено множественной сопутствующей патологией ЖКТ, эндокринной системы, а также отсутствием адекватной терапии и ухода за кожей в течение длительного времени. [41+]

В **таблице 3** представлены средние значения основных клинических критериев, а также абсолютное и относительное число пациентов, которые имели потребность в АГ и ТГКС на фоне введения препарата Лаеннек.

***Таблица** 3. Изменение клинических критериев при проведении курса лечения препаратом Лаеннек у больных АД.*

Критерии	**Номер инъекции**										
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
IGA	3,9± 2,1	3,9± 2,1	3,6± 2,1	3,4± 1,9	3,2± 1,8	3,4± 1,8	2,9± 1,7	2,8± 1,8	2,6± 2,1	2,1± 1,6*	1,7± 0,9*
Тяжесть зуда	2,6± 1,4	2,6± 1,4	2,5± 1,9	2,1± 1,2	1,8± 1,2	1,6± 0,9	1,8± 0,8	1,4± 0,7	1,2± 0,9*	1,0± 1,0*	0,7± 0,8*
Субъективная оценка пациента	2,1± 2,1	1,9± 0,9	1,8± 0,9	2,0± 1,0	1,8± 0,9	2,0± 1,0	1,6± 0,8	1,4± 0,9	1,2± 0,9*	1,2± 0,9*	0,9± 0,7*
SCORAD	48± 9,2										23± 12,0*
Потребность в АГ	20	18	18	17	15	11	13	10	10	6**	7**
АБС/ %	66,7	60	60	56,7	50	36,7	43,3	33,3	33,3	20	23,3
Потребность в ТГКС, число	28	28	28	28	24	16	14	9	9	8**	4**
АБС/ %	93,3	93,3	93,3	93,3	80	53,3	46,7	30	30	26,7	13,3

**** — p <0,05, различия достоверны по сравнению с показателями на 0 день исследования.***

***** — различия достоверны (по критерию χ2, p <0,01)***

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, в процессе лечения отмечалось уменьшение основных симптомов АД (зуда, сухости кожи, количества папулезных высыпаний и т.д.), что отражалось в уменьшении среднего значения IGA уже после 5-й инъекции Лаеннека. Достоверное уменьшение среднего значения данного показателя отмечено после 8-й инъекции препарата Лаеннек, которое сохранялось после 9-й и 10-й инъекций.

Достоверное уменьшение индекса тяжести кожного зуда и показателей субъективной оценки пациента отмечено после 7-й инъекции препарата Лаеннек.

При оценке индекса SCORAD отмечено его достоверное уменьшение после курса лечения до 23±12,0 по сравнению с данным показателем до начала лечения. До начала лечения препаратом Лаеннек потребность в антигистаминных препаратах отмечалась у 66,7% пациентов, тогда как к окончанию курса лечения потребность в антигистаминных препаратах сохранялась лишь у 13,3% пациентов.

До начала лечения препаратом Лаеннек потребность в топических ГКС отмечалась у 93,3% пациентов, а уже после 5-ой инъекции — у 46,7% пациентов, а после 10 инъекции препарата — лишь у 13,3% пациентов с тяжелым течением АД.

Таким образом, применение препарата Лаеннек в дозе 10 мл при десятикратном введении с интервалом между инъекциями в 2 дня в составе комплексной терапии больных АД приводит к стойкому уменьшению основных симптомов заболевания уже после 5-ой инъекции препарата. Клинический положительный эффект от проведенного лечения отмечен у 28 из 30 пациентов (93,3% пациентов). У 5 (16,7%) пациентов клинический эффект расценен как отличный, у 15 50%) как хороший, у 8 (26,7%) как удовлетворительный, и лишь у 2 (6,6%) пациентов как неудовлетворительный.

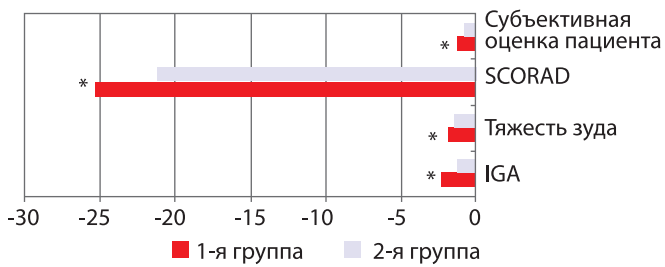
Результаты исследования клинической эффективности применения препарата Лаеннек при сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию АД

На фоне проведения стандартной терапии у пациентов группы 2 также отмечалось уменьшение основных симптомов АД. Стандартная медикаментозная терапия заключалась в ежедневном использовании ТГКС средней степени активности (мометазона фуроат, или гидрокортизона 17 бутират однократно в сутки), индифферентных смягчающих и увлажняющих средств по уходу за кожей, антигистаминных препаратов 1 и 2 поколений.

В обеих исследуемых группах отмечено достоверное уменьшение средних значений IGA, индекса SCORAD, индекса кожного зуда и субъективной оценки пациента на 28 день лечения, по сравнению с результатами на 0 день исследования. В течение дальнейшего периода наблюдения в течение 3 месяцев отмечается умеренное увеличение средних значений данных показателей, более выраженное в группе 2.

Для сравнения клинической эффективности лечения в группах 1 и 2 мы рассчитали разности (между оценкой к окончанию исследования и начальной оценкой) показателей в группе больных, получавших препарат Лаеннек (группа 1) и в контрольной группе, получавшей стандартную терапию (группа 2) **(рис. 3)**.

Рисунок 3. Сравнение клинической эффективности лечения по разности (между оценкой к 28 дню исследования и начальной оценкой) основных показателей у больных с АД, получавших Лаеннек (группа 1) и стандартную медикаментозную терапию (группа 2)



** — p <0,05, различия достоверны*

Таким образом, при оценке разности по индексу SCORAD и IGA и оценкой индекса кожного зуда и субъективной оценкой пациента между их средними значениями на 0 и 28 дни лечения у больных с АД, получавших препарат Лаеннек (группа 1) и стандартную терапию (группа 2), выявлены достоверные различия (p <0,05), что свидетельствует о более выраженном уменьшении основных клинических симптомов АД при включении в схему лечения препарата Лаеннек по сравнению с применением стандартной фармакотерапии.

При сравнении потребности в медикаментозной терапии у больных АД обеих групп выявлено, что до начала лечения 20 (66,7%) пациентов группы 1 и 21 70%) пациентов группы 2 использовали различные антигистаминные препараты, на 28 день лечения только у 4 (13,3%) пациентов из группы 1 и 11 (36,7%) из группы 2 сохранилась такая потребность. Таким образом, потребность в АГ уменьшилась у большего числа пациентов группы 1, чем группы 2.

При сравнении потребности в ТГКС у больных обеих групп выявлено, что до начала лечения 28 (93,3%) пациентов группы 1 и 29 (96,7%) пациентов группы 2 использовали ТГКС, а к 28 дню лечения только 4 (13,3%) пациента из группы 1 и 11 (36,7%) из группы 2 продолжали использовать ТГКС. Таким образом, потребность в ТГКС уменьшилась у большего числа пациентов в группе 1, чем в группе 2.

Таким образом, применение препарата Лаеннек в комплексной терапии больных АД позволяет достигнуть более выраженного уменьшения основных симптомов АД по сравнению с применением стандартной фармакотерапии. Также включение препарата Лаеннек в комплексную терапию больных АД приводит к уменьшению потребности в ТГКС и АГ препаратах у больных АД.

Результаты иммунологического обследования у больных АД при применении препарата Лаеннек

При применении препарата Лаеннек у больных АД изменения содержания субпопуляций лимфоцитов, изменениям фагоцитарного индекса и содержания иммуноглобулинов классов IgG,IgA,IgM отмечено не было.

Следует отметить, что исходные средние значения данных показателей существенно не отличались от нормальных величин. При применении данного препарата отмечена тенденция к уменьшению уровня IgE общего, что может являться критерием уменьшения аллергического воспаления. В **таб. 3** представлены средние значения показателей иммунного статуса у пациентов группы 1 до начала исследования и на 28 день исследования (через 5 дней после последней инъекции Лаеннека).

Клиническая эффективность

Пациенты получали стандартную терапию АД за исключением системных глюкокортикостероидов (ГКС): топические ГКС, индифферентные смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты и препарат Лаеннек. В результате терапии было показано, что применение препарата Лаеннек в комплексной терапии АД приводит к более выраженному уменьшению основных клинических симптомов АД по сравнению с применением стандартной терапии. Препарат Лаеннек безопасен и хорошо переносится больными с АД и может быть рекомендован для лечения обострений хронического АД в составе комплексной терапии [44] .

Как пример эффективности применения Лаеннека при АД представляем фотографии больной В. 1975 г.р., страдающей АД с 8-месячного возраста, (волнообразное, рецидивирующее течение в течение всей жизни). За время болезни неоднократно получала курсы как системных, так и ТГКС, десенсибилизирующую терапию с непродолжительным эффектом. Сопутствующие аллергические заболевания: бронхиальная астма, атопическая форма, легкого течения. Аллергический ринит, персистирующая форма. Сенсибилизация к бытовым, эпидермальным аллергенам, аллергенам пыльцы деревьев, сорных, злаковых трав.

В схему лечения был включен нами препарат Лаеннек по 10 мл в/в капельно по схеме через 2 дня на 3 № 10, что привело к стойкой и длительной ремиссии заболевания.

Фото 1 и 2 демонстрируют динамику клинического состояния больной В. На фоне комплексного лечения с применением препаратом Лаеннек.

Фото больной В. До лечения







Фото больной В. После лечения







ГЛАВА III. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

J. Hanifin и W. Lobitz (1979), а позднее J. Hanifin и J. Rajka (1980) разработали и предложили диагностические критерии АД, которые нашли всеобщее признание и широко распространены во всем мире. В последующем эти критерии расширялись и совершенствовались рядом исследователей (**см. таб. 4**).

На этой основе разработаны международные диагностические критерии АД, предусматривающие выделение основных (обязательные) и дополнительных (второстепенные) диагностических признаков. Их различное сочетание (например, три основных и три дополнительных) является достаточным для постановки диагноза.

Однако наш опыт показывает, что диагноз, особенно на ранних этапах и при скрытом течении, необходимо ставить на основании минимальных признаков и подтверждать его тщательно собранным анамнезом и современными методами лабораторной диагностики. Это позволяет своевременно ставить правильный диагноз, проводить профилактические мероприятия и предупреждать прогрессирование заболевания в его крайние формы.

Таблица 4. Клинические и лабораторные критерии диагностики атопического дерматита.

Основные	Зуд Морфология и локализация высыпаний: • в раннем детстве — эритема и шелушение в области лица,туловища и разгибательных поверхностей конечностей • в старшем детском и юношеском возрасте — появление лихенификаций на симметричных участках сгибательных поверхностей конечностей и шеи

	• у взрослых — диффузная лихенизация,преимущественно у взрослых — пруригинозные плотные изолированные папулы Хроническое и рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии Наличие сопутствующей атопии; астмы, аллергического (атопического) ринита Возникновение первых признаков заболевания в детском возрасте Наличие наследственной предрасположенности и семейной атопии (в том числе атопического дерматита)
Второстепенные	• Ксеродерма • Ихтиоз • Ладонная гиперлинейность, усиление рисунка (атопические ладони) • Фолликулярный кератоз • Стафилодермии и другие инфекции кожи • Склонность к дерматитам на коже кистей (артифициальным) и стоп (микогенным) • Стойкий белый дермографизм • Чувствительность к герпес-вирусной инфекции • Хейлит • Рецидивирующий конъюнктивит • Дерматит грудных сосков • Передняя субкапсулярная катаракта • Лекарственная аллергия • Крапивница • Потемнение кожи глазниц • Продольная складка нижнего века (линия Денье—Моргана) • Бледность или эритема лица • Кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре) • Белый лишай • Складчатость передней поверхности кожи шеи • Зуд при потоотделении • Перифолликулярные уплотнения кожи • Сетчатая пигментация — симптом «грязной шеи» • Провоцирующее влияние эмоциональных, пищевых, климатических и других экзогенных факторов, включая инфекционные заболевания • Сезонность заболевания: обострения весной и в осенне-зимний период, ремиссии в летние солнечные месяцы • Разрежение наружной части бровей

	• Рецидивирующие заеды • «Географический» язык • Наличие вторичной лейкодермы
Лабораторные признаки АД	1. Наличие IgE антител к различным аллергенам, повышенный уровень общего IgE, положительные кожные и/или провокационные тесты с аллергенами 2. Эозинофилия крови 3. Изменения в иммунном статусе: снижение уровня CD3-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, дисиммуноглобулинемия, снижение презентирующей активности фагоцитов, увеличение поглотительной, уровня ЦИК 4. Обсеменение кожи стафилококками, грибами (Trichophyton rubrum, Candida abbicans и C. parapsilosis, Malassezia spp. и т. д.) 5. Другие виды исследований способствуют дифференциальной диагностике и выявлению сопутствующих заболеваний (риниты, астма, заболевания кишечника и т. д.)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Таблица 5.

Метод	Содержание
I. Анамнез	Аллергологический анамнез: а) аллергические (атопические) заболевания в семье в прошлом и настоящем; б) перенесенные ранее аллергические (атопические) заболевания; в) реакции на введение сывороток, вакцин, медикаментов; г) сезонность заболевания; д) влияние климата на течение заболевания; е) факторы, провоцирующие обострение (влияние погоды,отрицательные эмоции, респираторные заболевания, пищевые, бытовые, профессиональные, физические факторы и т. д.) Начало заболевания в раннем детстве Хроническое рецидивирующее течение Склонность к кожным инфекциям (герпес, вирусные бородавки, пиодермия и т. д.) Рецидивирующий конъюнктивит Антенатальные и постнатальные факторы риска

II. Общий статус	Общие свойства кожи: ксероз, ихтиоз, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный кератоз, белый лишай, бледность кожи лица, периорбитальное затемнение и т. д. (кожный статус бессимптомного атопического больного) Лимфоузлы Миндалины, уши, нос Легкие Желудочно-кишечный тракт Почки Глаза
III. Локальный статус	Характер поражения кожи (воспалительный — острый, подострый, хронический) Локализация (лицо, разгибательные поверхности — в детстве; сгибательные поверхности, голова, шея – у взрослых) Элементы сыпи (лихеноидные полигональные и фолликулярные папулы, мелкие пруригонозные папулы, папуловезикулы, лихенификация) Субъективные ощущения (зуд —выраженный, сильный, умеренный)
IV. Дермографизм	Белый, стойкий (красный)
V. Тяжесть течения	Легкая, среднетяжелая, тяжелая Тяжесть по индексу SCORAD
VI. Общий анализ крови (1 раз в 10 дней)	Общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин, фибриноген, СРБ, глюкоза (повторное по показаниям)
VIII. Инструментальное обследование	Эзофагогастродуоденофиброскопия ЭКГ УЗИ, рентгенологическое обследование — по показаниям
IX. Специфическое Аллергологическое обследование	Выявление аллергенспецифичных IgE-антител (RAST, MAST, ИФА и т. д.) Скарификационные (или prick тест) кожные тесты с бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, грибковыми и пищевыми аллергенами Внутрикожное тестирование с бактериальными и грибковыми аллергенами Провокационные тесты по необходимости (назальные, конъюнктивальные, пероральные) Ведение пищевого дневника

X. Оценка иммунного статуса	Иммуноглобулины E, A, M, G в сыворотке крови CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD22+, CD25+, CD71+, CD72+, CD95+, B-IgG, B-IgM, B-IgA Фагоцитоз ЦИК Выявление бактериальных и вирусных антигенов Интерфероны и цитокины
XI. Анализ мочи	Общий анализ крови (по показаниям — по Нечипоренко)
XII. Анализ кала	Общий анализ кала (копрограмма) Исследование кала на яйца глистов и простейших Анализ кала на дисбактериоз
XIII. Микробиологическое обследование	Посев на флору и определение чувствительности к антибиотикам с очагов поражения или пиодермии Обследование на патогенные грибы Вирусологическое обследование
XIV. Диагностическая биопсия	Исключение морфологических признаков лимфомы (по показаниям)
XV. Консультации у специалистов	Терапевт (педиатр) Аллерголог-иммунолог Дерматолог Диетолог Отоларинголог, гастроэнтеролог,эндокринолог, психоневролог, офтальмолог – по необходимости
XVI. Психологическое обследование	По показаниям

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Дифференциальная диагностика АД проводится с такими дерматозами, как себорейный дерматит, контактный дерматит, иммунодефицитные заболевания (синдром Вискотта — Олдрича и гипериммуноглобулинемии Е), микробная экзема, розовый лишай, нарушение обмена триптофана, чесотка и лимфома кожи.

ГЛАВА IV. СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ) БОЛЬНЫМ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (ВЗРОСЛЫЕ)

Цель лечебных мероприятий:

1. Устранение или уменьшение воспалительных изменений на коже и кожного зуда.
2. Восстановление структуры и функции кожи (улучшение микроциркуляции и метаболизма в очагах поражения, нормализация влажности кожи).
3. Предотвращение развития тяжелых форм заболевания, приводящих к снижению качества жизни больного и инвалидизации.
4. Лечение сопутствующих заболеваний (санация ЖКТ, гепатопротекция).
5. Достижение клинико-лабораторной ремиссии.

Факторы риска влияющие на успешность лечения

1. Наследственность по аллергологическим заболеваниям.
2. Осложненное течение беременности;
3. Искусственное вскармливание;
4. Частые инфекционные заболевания;
5. Дисбактериоз;
6. Патология ЖКТ
7. Иммунодефицитные состояния

При лечении больных атопическим дерматитом широкое применение нашел ступенчатый подход для выбора адекватной терапии.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Всем больным атопическим дерматитом (без исключения) вне зависимости от тяжести, распространенности, остроты кожного процесса, наличия или отсутствия осложнений и даже во время ремиссии назначается базовая терапия — регулярное использование смягчающих и увлажняющих средств, снижение антигенной нагрузки.

В период обострения при легком течении заболевания назначают глюкокортикостероидные препараты для наружного применения умеренной степени активности и/или топические блокаторы кальциневрина, при этом продолжая применять базовую терапию.

После купирования обострения топические глюкокортикостероидные препараты и блокаторы кальциневрина отменяются, и пациент продолжает использовать только базовую терапию.

При среднетяжелом течении атопического дерматита в период обострения применяют наружную терапию глюкокортикостероидными препаратами разной степени активности в зависимости от возраста и локализации очагов поражения и/или топические блокаторы кальциневрина.

Дополнительно назначаются различные методы фототерапии. Вместе с этим продолжается базовая терапия.

При достижении положительного клинического эффекта топические глюкокортикостероидные препараты отменяют.

В случае использования топического блокатора кальциневрина такролимуса пациент может продолжать использовать этот препарат интермиттируюшим (2 раза в неделю) курсом для предотвращения развития последующих обострений (для иных препаратов группы блокаторов кальциневрина возможность интермиттирующего применения не изучалась), а также продолжает проводить базовую терапию с применением увлажняющих и смягчающих средств.

Терапия больных с тяжелым течением атопического дерматита включает помимо наружных средств системную медикаментозную или фототерапию. В качестве системного лечения могут назначаться циклоспорин и/или системные глюкокортикостероидные препараты коротким курсом.

Базовую терапию продолжают вне зависимости от выбранного метода лечения.

Вне зависимости от стадии и тяжести течения атопического дерматита вместе с наружной терапией применяют дополнительные мегоды лечения — системную терапию, которые включают в себя антигистаминные препараты, иммуномодуляторы, гепатопротекторы, препараты восстанавливающие биоциноз кишечника, десенсибилизирующие препараты (глюконат кальция, тиосульфат натрия), стабилизаторы клеточных мембран, седативные препараты. При присоединении вторичной микрофлоры, грибов или вирусов подключается антибактериальные, противовирусные, антимикотические средства (после получения лабораторных результатов при посеве на микрофлору пораженных участков кожи).

На всех этапах ведения больных рекомендовано осуществление обучающих программ психореабилитационной направленности, а так же психологическая помощь.

Группы препаратов используемых в терапии АД разной степени тяжести

Тяжесть течения	**Группы используемых препаратов**					
Тяжелое течение Среднетяжелое течение Легкое течение Ремиссия	Смягчающие средства	Глюкокортикостероиды (наружные)	Топические блокаторы кальценеврина	Фототерапия	Циклоспорин	Системные ГКС

Препараты, применяемые вне зависимости от стадии и тяжести течения (Препараты базовой терапии)

Антигистаминные препараты	Иммуномодуляторы	Гепатопротекторы	Десенсибилизирующие препараты	Стабилизаторы клеточных мембран	Успокоительные средства	Противовирусные, антибактериальные и антимикотические препараты

Принципы ведения больных атопическим дерматитом требуют динамического наблюдения больного с регулярной оценкой остроты, тяжести и распространенности кожного процесса во время каждого визита пациента к врачу. Терапия может меняться как с усилением (переход на более высокую ступень лечения) при утяжелении клинических проявлений, так и с применением более щадящих методов терапии (понижение ступени лечения) в случае положительной динамики заболевания.

Предпочтительными являются монокомпонентные наружные средства: топические глюкокортикостероидные препараты, ингибиторы кальциневрина.

Комбинированные глюкокортикостероидные препараты, содержащие антибиотики и/или антимикотики, показаны только при клиническом и/или лабораторном подтверждении бактериальной и/или грибковой инфекции.

Необоснованное применение многокомпонентных наружных средств может способствовать развитию дополнительной сенсибилизации.

Показания к госпитализации больных атопическим дерматитом:

- отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях;
- тяжелое течение атопического дерматита, требующее системной терапии;
- присоединение вторичной инфекции, не купируемой в амбулаторных условиях;
- в случае развития вирусной инфекции (герпетическая экзема Капоши).

Больным атопическим дерматитом при наличии сенсибилизации к различным аллергенам возможно проведение консультации аллерголога-иммунолога для дополнительных аллергологических исследовании, а также по показаниям консультации гастроэнтеролога, оториноларинголога и других специалистов.

Терапия легкого течения АД

Терапевтическая группа	Препарат выбора	Терапевтическая доза
Смягчающие средства	По рекомендациям врача, в зависимости от типа препарата	3-4 раза в день
Глюкокортикостероиды (топические)	По рекомендациям врача, в зависимости от типа препарата	1 раз в сутки, при необходимости до 2-3 раз
Топические блокаторы кальциневрина	Пимекролимус или такролимус, в соответствии с предписаниями врача	2 раза день
Антигистаминные препараты	Клемастин	Внутрь по 1 мг 2 раза в сутки, либо в/м 2 мг, 2 раза в сутки, 7-10 дней
	Хлоропирамин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, либо в/м 20-40 мг, 1-3 раза в сутки, 7-10 дней
	Хифенадин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, 7-10 дней
	Сехифенадин	Внутрь по 50-100 мг 2-3 раза в сутки, 5-15 дней
Иммуномодуляторы	Гидролизат плаценты человека	10 мл в/в, 2-3 раза в неделю, № 10
Десенсибилизирующие препараты	Тиосульфат натрия	10 мл, 30% р-ра, через день, №10
	Глюконат кальция	5-10 мл, 10% р-ра, каждый день или через день, №10
Препараты стабилизирующие клеточные мембраны	Кетотифен	1 мг, 2раза в сутки, 3 мес.

Терапия среднетяжелого течения АД

Терапевтическая группа	Препарат выбора	Терапевтическая доза
Фототерапия	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа метода	3-5 раз в неделю
Смягчающие средства	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа препарата	3-4 раза в день
Глюкокортикостероиды (топические)	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа препарата	1 раз в сутки, при необходимости до 2-3 раз
Топические блокаторы кальциневрина	Пимекролимус или такролимус, в соответствии с предписаниями врача	2 раза день
Антигистаминные препараты	Клемастин	Внутрь по 1 мг 2 раза в сутки, либо в/м 2 мг, 2 раза в сутки, 7-10 дней
	Хлоропирамин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, либо в/м 20-40 мг, 1-3 раза в сутки, 7-10 дней
	Хифенадин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, 7-10 дней
	Сехифенадин	Внутрь по 50-100 мг 2-3 раза в сутки, 5-15 дней
Иммуномодуляторы	Гидролизат плаценты человека	10 мл в/в, 2-3 раза в неделю, № 10
Десенсибилизирующие препараты	Тиосульфат натрия	10 мл, 30% р-ра, через день, №10
	Глюконат кальция	5-10 мл, 10% р-ра, каждый день или через день, №10
Препараты стабилизирующие клеточные мембраны	Кетотифен	1 мг, 2раза в сутки, 3 мес.

Терапия тяжелого течения АД

Терапевтическая группа	Препарат выбора	Терапевтическая доза
Иммунодепрессивные препараты	Циклоспорин	2,5 мг/кг в стуки, в крайне тяжелый случаях доза может быть увеличена, вплоть до максимальной 5 мг/кг в сутки
Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон	1 день/первые два дня – 90 мг в первой половине дня, два последующих дня – 60 мг в первой половине дня, затем при необходимости - 30 мг, в течение 2-3 дней с последующей отменой
Фототерапия	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа метода	3-5 раз в неделю
Смягчающие средства	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа препарата	3-4 раза в день
Глюкокортикостероиды (топические)	В соответствии с предписаниями врача, в зависимости от типа препарата	1 раз в сутки, при необходимости до 2-3 раз
Топические блокаторы кальциневрина	Пимекролимус или такролимус, в соответствии с предписаниями врача	2 раза день
Антигистаминные препараты	Клемастин	Внутрь по 1 мг 2 раза в сутки, либо в/м 2 мг, 2 раза в сутки, 7-10 дней
	Хлоропирамин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, либо в/м 20-40 мг, 1-3 раза в сутки, 7-10 дней
	Хифенадин	Внутрь по 25 мг 1-2 раза в сутки, 7-10 дней
	Сехифенадин	Внутрь по 50-100 мг 2-3 раза в сутки, 5-15 дней

Иммуномодуляторы	Гидролизат плаценты человека	10 мл в/в, 2-3 раза в неделю, № 10
Десенсибилизирующие препараты	Тиосульфат натрия	10 мл, 30% р-ра, через день, №10
	Глюконат кальция	5-10 мл, 10% р-ра, каждый день или через день, №10
Препараты стабилизирующие клеточные мембраны	Кетотифен	1 мг, 2раза в сутки, 3 мес.

Таблица 6. Типы смягчающий и увлажняющих средств

Тип	Описание
Смягчающие кремы и мази	Предназначены для нанесения на кожу. кремы лучше проникают в кожу, мази обладают более глубоким и продолжительным действием
Моющие средства со смягчающими компонентами	Содержат смягчающие компоненты в сочетании с очень мягкими эмульгаторами. Применяются вместо мыла и прочих детергентов
Смягчающие, частично диспергируемые средства для ванн	Содержат масла и эмульгаторы, обеспечивающие диспергирование масла в воде. Могут использоваться в качестве очищающего средства при легком втирании в кожу
Недиспергируемые смягчающие масла для ванн	Содержат масла без эмульгаторов. Образуют пленку на поверхности воды, которая после принятия ванны распределяется по коже
Смягчающие средства с дополнительными компонентами	Некоторые смягчающие средства содержат дополнительные компоненты – например, противозудные, антисептические и т.д.

ГЛАВА V. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ УВЛАЖНЯЮЩИХ И СМЯГЧАЮЩИХ СРЕДСТВ:

- Больным атопическим дерматитом необходимо постоянно использовать увлажняющие и смягчающие средства.
- Увлажняющие и смягчающие средства наносят на влажную кожу после водных процедур и в течение суток по мере необходимости (в среднем 3–4 раза в день).
- Наиболее выраженный эффект увлажняющих и смягчающих препаратов наблюдается при их постоянном использовании. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 граммов в неделю
- Постоянное использование увлажняющих/смягчающих средств позволяет устранить сухость, зуд, воспаление кожи, тем самым ограничить применение топических глюкокортикостероидных препаратов. Примерно в 10 раз объем применяемых увлажняющих и смягчающих средств должен превышать объем используемых топических глюкокортикостероидов. При необходимости назначают смягчающие средства с дополнительными компонентами для обеспечения противозудного, кератолитического, гидратирующего, противовоспалительного эффектов.
- Эффект смягчающих средств становится более выраженным при условии соответствия липидного состава применяемых средств липидам здоровой кожи. В связи с этим предпочтительно использование увлажняющих и смягчающих средств, по своему составу максимально приближенных к физиологическому соотношению липидов.
- В связи с риском развития контактной сенсибилизации желательно отсутствие парфюмерной композиции (отдушки) в составе увлажняющих смягчающих средств.

- После нанесения глюкокортикостероидных препаратов на очаги поражения средства базовой терапии (увлажняющие, смягчающие средства) могут использоваться не ранее чем через 30 минут.
- Смягчающие средства можно применять сразу после нанесения пимекролимуса. После нанесения такролимуса нельзя использовать смягчающие и увлажняющие средства в течение 2 часов. Однако после водных процедур эмоленты следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина.

Наружные лекарственные средства, применяемые в терапии больных атопическим дерматитом.

В соответствии с клиническими проявлениями заболевания и локализацией очагов поражения могут использоваться следующие лекарственные формы: водные растворы, эмульсии, лосьоны, аэрозоли, пасты, кремы, мази.

Таблица 7. Классификация глюкокортикостероидов по степени активности

Международное название	**Торговое название**
I Класс – слабой степени активности	
Гидрокортизона ацетат Преднизолон	Гидрокортизон Преднизолон
II Класс – умеренной степени активности	
Флуметазона пивалат Триамцинолона ацетонид Алклометазона дипропионат	Лоринден, Фторокорт, Триакорт, Афлодерм
III Класс – высокой степени активности	
Метилпреднизолона ацепонат Бетаметазона дипропионат Флутиказона пропионат Гидрокортизона бутират Флуоцинолона ацетонид Бетаметазона валерат Мометазона фуроат	Адвантан, Акридерм, Кутивейт, Локоид, Флуцинар,Синафлан,Синодерм, Элоком, Унидерм, Момат
IV Класс – очень высокой степени	
Клобетазола пропионат	Дермовейт

Общие рекомендации по применению топических глюкокортикостероидных препаратов:

- В целях безопасности глюкокортикостероидные препараты наружного применения должны назначаться непродолжительными курсами в соответствии со степенью тяжести заболевания и учетом локализации очагов поражения.
- Непрерывное использование глюкокортикостероидных препаратов в период обострения заболевания не должно превышать 1 месяц, у детей — не более 7–10 дней.
- Пациенты, использующие топические глюкокортикостероид¬ные препараты средней или высокой степени противовоспалительной активности, должны находиться под постоянным наблюдением врача для контроля развития местных и системных побочных эффектов.
- Не следует глюкокортикостероидные препараты использовать в качестве увлажняющих и смягчающих средств.
- Использовать увлажняющие и смягчающие средства можно не ранее чем через 30 минут после нанесения глюкокортикостероидных препаратов.

Побочные эффекты

Побочные эффекты возникают в случаях неконтролируемого длительного применения глюкокортикостероидных препаратов без учета локализации очагов поражения и проявляются в виде атрофии кожи, стрий, стероидных акне, гирсутизма, инфекционных осложнений, а при нанесении на обширные участки кожи — системного действия в результате трансдермальной абсорбции препаратов.

Беременность/тератогенность/кормление грудью

Топические глюкокортикостероидные препараты не оказывают тератогенного действия. Глюкокортикостероидные препараты для наружного

применения назначают короткими курсами в период обострения атопического дерматита у беременных. При этом необходимо учитывать, что использование наружных глюкокортикостероидов высокой активности на большие участки кожи в течение длительного времени в период беременности может приводить к внутриутробной задержке роста и угрозе подавления функции коры надпочечников плода.

Противопоказания/ограничения:

- бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи;
- розацеа, периоральный дерматит;
- местные реакции на вакцинацию;
- гиперчувствительность.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы препараты группы топических блокаторов кальциневрина — пимекролимус в форме 1% крема и такролимус в форме 0,03% и 0,1% мази.

Механизм действия блокаторов кальциневрина основывается на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, что приводит к невозможности дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию про воспалительных цитокипов (таких как IL-2, INFy, IL-4, IL-5, IL-IO, TNFa, ГМ-КСФ).

Общие рекомендации по применению топических блокаторов кальциневрина:

- Такролимус применяется в виде 0,03% и 0,1% мази у взрослых и только 0,03% мази у детей старше 2 лет для лечения атопического дерматита (среднетяжелых и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа на традиционную терапию иными наружными средствами (в т. ч. глюкокортикостероидами) или наличия противопоказаний к глюкокортикостероидной терапии, прежде всего ее непереносимости.
- Такролимус можно использовать для поддерживающей терапии атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) у пациентов с частыми обострениями (свыше 4 эпизодов в год) с целью предупреждения новых обострений и продления периода ремиссии. Данная терапия показана только тем пациентам, у которых ранее наблюдался ответ на лечение такролимусом по схеме 2 раза в день продолжительностью не более 6 недель (т. е. лечение привело к полному или почти полному разрешению кожного процесса).
- Блокаторы кальциневрина могут назначаться на участки кожи, на которых длительное применение глюкокортикостероидных препаратов нежелательно.
- Не рекомендуется назначать топические блокаторы кальциневрина при бактериальной и/или вирусной инфекции.
- В период лечения блокаторами кальциневрина следует избегать искусственного или избыточного естественного ультрафиолетового облучения кожи.
- Топические ингибиторы кальневрина нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты.
- Смягчающие и увлажняющие средства можно применять сразу после нанесения пимекролимуса. После нанесения такролимуса нельзя использовать смягчающие и увлажняющие средства в

течение 2 часов. После водных процедур смягчающие/увлажняющие средства следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина.

- Несмотря на то что клинический эффект топических блокаторов кальциневрина развивается медленнее, чем при применении топических глкжокортикостероидов, эти группы препаратов сопоставимы по противовоспалительному действию — так, эффективность такролимуса аналогична сильным глюкокортикостероидам, пимекролимуса — глюкокортикостероидам слабой и средней силы.

Дозы и схемы применения

Препараты блокаторов кальциневрина наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза вдень.

Лечение следует начинать при первых проявлениях заболевания и продолжать до полного исчезновения симптомов. Учитывая очень незначительное системное всасывание ингибиторов кальциневрина, ограничений общей суточной дозы наносимого препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи и длительности лечения не существует. Препараты можно наносить на любые участки кожного покрова, включая голову, лицо, шею, кожные складки. Не следует наносить препараты на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. При сохранении выраженности симптомов заболевания в течение 6 недель применения препаратов необходима повторная консультация врача-дерматовенеролога для уточнения диагноза атопического дерматита.

При лечении такролимусом у взрослых необходимо начинать с применения 0,1% мази два раза в сутки и продолжать до полного исчезновения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшить частоту нанесения 0,1% мази или использовать 0,03% мазь. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение такролимусом в виде 0,1 % мази дважды в день. При улучшении клинической картины следует снизить частоту применения препарата либо использовать такролимус в форме 0,03% мази.

Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями атопического дерматита в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия такролимусом. При поддерживающей терапии такролимус следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, на которых наиболее часто возникают очаги поражения. Промежуток времени между нанесением препарата должен составлять не менее 2–3 дней. У взрослых и подростков в возрасте 16 лет и старше используется такролимус в виде 0,1 % мази, у детей от 2 до 16 лет — 0,03% мази. При появлении признаков обострения следует перейти к ежедневному использованию такролимуса.

Через 12 месяцев поддерживающей терапии необходимо у взрослых оценить динамику клинических проявлений и решить вопрос о целесообразности продолжения использования такролимуса.

СРЕДСТВА С АНТИСЕПТИЧЕСКИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Активированный пиритион цинка

Активированный пиритион цинка (Скин-кап 0,2% аэрозоль, 0,2% крем и 1% шампунь), является нестероидным препаратом, обладающим широким спектром фармакологических эффектов. Ею применение сопровождается снижением количества расширенных сосудов, плотности периваскулярного инфильтрата, нормализацией рогового слоя, увеличением активности апоптоза клеток-эффекторов воспаления.

Препарат снижает колонизацию кожи Malassezia.spp, другими грибами, а также S. aureus, участвующими в патогенезе атопического дерматита. Показано, что использование активированного пиритиона цинка при атопическом дерматите у детей сопровождается быстрым и выраженным клиническим эффектом, длительными ремиссиями, сокращением продолжительности обострений, сроков пребывания в стационаре, снижением потребности в использовании ТКС и антигистаминных

препаратов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК.

ДРУГИЕ НАРУЖНЫЕ СРЕДСТВА

Средства природного происхождения

В настоящее время в лечении больных атопическим дерматитом по-прежнему используются препараты нафталана, дегтя, ихтиола. Они применяются в различных лекарственных формах: пасты, кремы, мази. Концентрация действующего вещества зависит от остроты и степени выраженности клинических проявлений заболевания. В условиях стационара могут использоваться влечении атопического дерматита в качестве симптоматического лечения.

ГЛАВА VI. СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Общие рекомендации:

- Для больных атопическим дерматитом в период обострения со значительным нарушением сна, уртикарным дермографиз¬мом или аллергическим риноконъюнктивитом могут быть назначены блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов с целью купирования зуда. Терапевтическая ценность антигистаминных препаратов первого поколения заключается, главным образом, в их седативных свойствах за счет нормализации ночного сна и уменьшения интенсивности зуда.
- Антигистаминные препараты используют в качестве симптоматической терапии по показаниям. Отсутствуют достоверные исследования об эффективности антигистаминных препаратов второго поколения, не обладающих седативным эффектом, в лечении больных атопическим дерматитом.

Дозы и схемы применения препаратов блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов первого поколения у детей и взрослых представлены в **таб. 8**.

Таблица 8.

Международное название	Торговое название	Пероральное применение	Парентеральное применение	Длительность применения
Клемастил	Тавегил	По 1мг 2 раза в сутки	в/м по 2мг 2 раза в сутки	7-10 дней
Хлоропирамин	Супрастин	По 25 мг 1-2 раза в сутки	в/м по 2мг 2 раза в сутки	7-10 дней
Хифенадин	Фенкарол	По 25мг 1-2 раза в сутки		7-10 дней
Сехифенадин	Фенкарол	По 50-100мг 2-3 раза в сутки		5-15 дней

ИММУННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ГИДРОЛИЗАТ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА — ЛАЕННЕК

Данный препарат целесообразно назначать при любой степени тяжести атопического дерматита, в сочетании с любыми системными препаратами на любом этапе терапии.

Во-первых он нормализует иммунологические отклонения при данном заболевании (подтверждено клиническими исследованиями в институте иммунологии у больных с различной степенью тяжести АД) ,во вторых нормализует функции гепатобиллиарной системы (является истинным гепатопротектором), что опосредованно влияет и на биоциноз кишечника и на все виды обменных процессов в организме, восстанавливая их, и в третьих за счет факторов роста входящих в его состав способствует регенерации кожных покровов, обладает противовоспалительным и заживляющим действием, способствует быстрому регрессу кожных высыпаний.

Схема лечения:

Лаеннек 10 мл (5 амп) в 250 мл физ раствора в/в капельно в течение 1,5 часа — 2–3 раза в неделю №10.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, а так же дети до 18 лет, гиперчувствительность к компонентам препарата.

ЦИКЛОСПОРИН

Циклоспорин рекомендуется назначать только при тяжелом те¬чении атопического дерматита.

Циклоспорин опосредованно ингибирует кальциневрин-зависимые пути, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов и угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов.

Принцип лечения заключается в назначении наиболее низкой эффективной дозы за короткий период времени в связи с тем, что частота

развития нежелательных явлений находится в прямой зависимости от дозы и длительности приема препарата. Несмотря на эффективность циклоспорина влечении атопического дерматита, из-за развития возможных побочных эффектов, в частности нефротоксичности, его использование должно быть ограничено у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, следует учитывать противопоказания, а также проводить постоянный мониторинг артериального давления и лабораторных показа гелей.

Длительная поддерживающая терапия циклоспорином позво¬ляет пациентам поддерживать состояние ремиссии. При этом, несмотря на возможное развитие обострения после окончания лечения, выраженность клинических симптомов заболевания обычно не достигает той степени, которая отмечалась до начала терапии.

Дозы и схемы применения

Начальная доза циклоспорина составляет 2,5 мг/кг/в сутки в 2 приема с 12-часовым интервалом. В тяжелых случаях при необходимости доза препарата может быть увеличена до максимальной — 5 мг/кг/в сутки — в зависимости от индивидуального состояния пациента. При достижении положительного результата дозу необходимо постепенно снижать до полной отмены.

При назначении циклоспорина достоверная исходная концентрация креатинина сыворотки должна быть установлена как минимум в двух измерениях, предшествующих лечению. Концентрацию креатинина следует контролировать с двухнедельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина остается стабильной, измерение следует проводить ежемесячно.

Если сывороточный креатинин увеличивается на 30–50% (даже в пределах нормы), то дозу циклоспорина снижают на 25% и повторно определяют креатинин в течение 30 дней. Если он остается повышенным на 30% и более, циклоспорин отменяют. Если уровень креатинина увеличивается более чем на 50%, то дозу снижают по крайней мере в два раза.

Концентрацию креатинина определяют в течение 30 дней. Если она остается повышенной по крайней мере на 30% по сравнению с исходной, лечение циклоспорином прекращают.

Побочные реакции/безопасность

При лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей, особенно кожи. Частота их в первую очередь зависит от степени и длительности сопутствующей и предыдущей иммуносупрессии (например, фототерапия).

Могут наблюдаться следующие побочные реакции: гиперплазия десен, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гепатотоксичность (повышение активности трансаминаз, билирубина), гиперлипидемия, повышение артериального давления (часто бессимптомное), нефропатия (часто бессимптомная; интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, гематурия), гипомагниемия, гиперкалиемия, отеки, гипертрихоз, тремор, головная боль, парестезии, миопатия, повышенное чувство усталости, жжение в кистях рук и ступнях ног, нарушение менструального цикла у женщин, анафилактические реакции.

Противопоказания/ограничения

Гиперчувствительность (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу), злокачественные новообразования, предраковые заболевания кожи, беременность, период лактации.

Особые указания

В процессе лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль артериального давления, калия и магния в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, «печеночных» ферментов, амилазы и липидов в сыворотке крови (**таб. 9**).

В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать гипотензивное лечение. Необходимо снижение дозы на 25–50% пациентам, у которых на фоне лечения отмечается повышение артериального давления, гиперкреатининемия (более чем на 30% от исходного значения). При невозможности проконтролировать побочный эффект или в случае тяжелого нарушения функции почек препарат отменяют.

Доброкачественная лимфоаденопатия обычно связана с внезапными обострениями атопического дерматита. Она проходит либо самостоятельно, либо на фоне общего улучшения течения заболевания. Сохраняющееся, несмотря на уменьшение активности заболевания, увеличение лимфатических узлов требует проведения диагностической биопсии лимфатического узла для исключения лимфопролиферативного заболевания.

Таблица 9. Контроль лабораторных показателей во время лечения циклоспорином

Методы	Интервал в неделях						
	д 0	2	4	6	8	10	12
Общий анализ крови*	x	x	x		x		x
Показатели функции печени**	x	x	x		x		x
Электролиты***	x	x	x		x		x
Сывороточный креатинин	x	x	x	x	x	x	x
Мочевина	x	x	x		x		x
Анализ мочи	x		x		x		x
Мочева кислота	x		x		x		x
Анализ мочи на беременность	x						
Холестерин, триглицериды****	x		x				
Магний*****	x		x				

** Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты;*

*** Аминотрансферазы, щелочная фосфата-за, гамма-ГТ, билирубин;*

**** Натрий, калий;*

***** Рекомендуется определить за 2 не¬дели до и в день назначения терапии (натощак);*

****** Только при наличии показаний (судороги в мышцах).*

На фоне лечения циклоспоринами на любом этапе целесообразно подключать терпию препаратом Лаеннек (гепатопротектор и имммуномодулятор), значительно уменьшает выраженность побочных явлений от этой терапии.

Лаеннек 10 мл (5 амп) в 250 мл физ раствора в/в капельно в течение 1,5 часа — 2 раза в неделю №10.

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Системные глюкокортикостероидные препараты используют в терапии больных атопическим дерматитом только для купирования обострений при тяжелом течении заболевания у взрослых и крайне редко у детей. Такая тактика назначения связана в первую очередь с возможностью развития обострения заболевания после отмены препарата. Также при длительном приеме системных глюкокортикостероидов развиваются побочные эффекты, такие как остеопороз, нарушение роста, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко — Кушинга.

При купировании обострений атопического дерматита способ введения и режим дозирования системных глюкокортикостероидных препаратов определяется индивидуально и зависит от степени тяжести заболевания. Применяют один из ниже перечисленных препаратов. При назначении пероральных форм системных глюкокортикостероидных препаратов необходимо учитывать циркадный ритм продукции кортизола, поэтому прием препарата осуществляется преимущественно в утренние часы.

Для купирования обострения назначают в/в введение преднизо-лона по следующей схеме: 1 день/первые два дня — 90 мг в первой половине дня, два последующих дня — 60 мг в первой половине дня, затем при необходимости возможно введение преднизолона в дозе 30 мг еще в течение 2–3 дней с последующей отменой.

Побочные реакции/безопасность

Со стороны эндокринной системы: синдром Иценко — Кушинга, «стероидный» сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, «стероидная» язва желудка и 12-перстной кишки, эрозивный эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ.

Со стороны нервной системы: эйфория, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, бессонница.

Со стороны обмена веществ: гипокальциемия, гипернатриемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: замедление роста и процессов окостенения у детей, остеопороз, «стероидная» миопатия.

Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: истончение кожи, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

На фоне лечения системными кортикостероидами на любом этапе целесообразно подключать терапию препаратом Лаеннек (гепатопротектор и имммуномодулятор), значительно уменьшает выраженность побочных явлений от этой терапии.

Лаеннек 10 мл (5 амп) в 250 мл физ раствора в/в капельно в течение 1,5 часа — 2 раза в неделю №10.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ:

Перечисленные препараты целесообразно применять в сочетании с основной системной терапией, включая наружную терапию:

1. Десенсибилизирующие препараты

   - Глюконат кальция — Кальция глюконат в таблетках принимают перед приемом пищи или через 1-1,5 ч после еды. Запивают таблетки молоком. Взрослые принимают один-три грамма 2-3 р/день. Нельзя принимать больше, чем 9 гр кальция глюконат в сутки. Внутривенно препарат необходимо вводить медленно, так же как и уколы кальция глюконат — их делают на протяжении двух-трех минут. Взрослым вводят 5-10 мл 10% раствора каждый день, через один день или два дня №10
   - Или Тиосульфат натрия — Внутривенно тиосульфат натрия вводят в дозировке 10мл раствора 30% через день №10

2. Препараты стабилизирующие клеточные мембрана

   - Кетотифен — внутрь, во время еды, взрослым — по 1 мг 2 раза/сут утром и вечером 3 мес

3. Препараты нормализующие биоциноз кишечника

   - Примадофилус Бифидус — внутрь во время еды по 1 капсуле 1 раз в день — 4 недели
   - И Хилак форте — по 40 капель в стакане воды 3 раза в день 1 мес

4. Успокоительные препараты

   - Ново–пассит — по 1 кап 3 раза в день 1 мес
   - Или Персен — по 1 кап 3 раза в день 1 мес

ГЛАВА VII. ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

- Кожные покровы больных атопическим дерматитом из-за сниженной антимикробной резистентности отличаются высоким показателем колонизации золотистым стафилококком. У больных атопическим дерматитом достоверно чаше встречается колонизация кожи грибами родов Malassezia и Candida, которые также могут служить источниками сенсибилизации.
- Другие вторичные инфекции, вызванные дрожжеподобными гриба, дерматофитами или стрептококками, могут рассматриваться как триггерные факторы при атопическом дерматите.
- Из-за дефекта функции кожного барьера больные атопическим дерматитом подвержены более высокому риску рецидивирующей бактериальной инфекции кожи. Применение как системных, так и топических антибактериальных препаратов повышает риск развития бактериальной резистентности.
- Антибиотики как системные, так и топические временно сокращают колонизацию S. aureus на коже.

АНТИМИКРОБНЫЕ И АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Общие принципы:

- Признаками бактериальной инфекции являются:

  – появление серозных или серозно-гнойных корок, пустулизации;
  – внезапное ухудшение общего состояния.

- Назначение антимикробных препаратов для наружного применения необходимо только при наличии признаков вторичного инфицирования.
- Антимикробные препараты для наружного применения используются для лечения локализованных форм вторичной инфекции (**таб. 10**).
- Микробиологическое исследование целесообразно проводить больным атопическим дерматитом при отсутствии эффекта от применения антибактериальных препаратов для наружного применения с целью идентификации устойчивых к антибиотикам штаммов S. aureus или для определения дополнительной стрептококковой инфекции.
- Топические комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства в сочетании с антибактериальными, антисептическими, противогрибковыми препаратами, могут использоваться короткими курсами (обычно в течение 1 недели) при наличии признаков вторичного инфицирования кожи.
- Антимикробные препараты для наружного применения наносятся на пораженные участки кожи 1–4 раза в сутки, продолжительность до 2 недель с учетом клинических проявлений.

Таблица 10. Противобактериальные препараты для наружного применения

Международное непатентованное наименование	**Тогровоеи наименование**
Антибактериальные препараты для наружного применения	
Мупироцин	Бактробан
Неомецина сульфат + Бацитрацин	Банеоцин
Фузидиевая кислота	Фуцидин
Эритромицин	Эритромицин
Препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства и антибиотики	
Бетаметазон + Гентамицин	Целестодерм-В с гарамицином Белогент, Акридерм Гента
Флуоциналон + Неомицин	Флуцинар Н

Гидрокортизон + Окситетрациклин	Гиоксизон Оксикорт
Гидрокортизон + Хлорамфеникол	Кортомицетин
Триамцинолон + Тетрациклин	Полькортолон
Гидрокортизона ацетат + Фузидиевая кислота	Фуцидин Г
Бетаметазон + Фузидиевая кислота	Фуцикорт
Препараты, содержащие глюкокортикостероидные и противогрибковые средства	
Дифлукортолон + Изоконазол	Травокорт
Беклометазон + Клотримазол	Кандид Б
Препараты, содержащие глюкокортикостероидные, антибактериальные и противогрибковые средства	
Гидрокортизон + Неомицин + Натамицин	Пимафукорт
Бетаметазон + Гентамицин + Клотримазол	Акридерм ГК Тридерм
Препараты, содержащие глюкокортикостероидные средства и антисептики	
Флуметазон + Клиохинолон	Лоринден С

Меры профилактики вторичного инфицирования:

- Избегать длительного применения антибактериальных препаратов для наружного применения с целью исключения развития бактериальной резистентности.
- Избегать загрязнения препаратов для наружного применения:

  – тубы с мазями не должны храниться открытыми;

  – при нанесении кремов необходимо соблюдать гигиенические процедуры — использование чистых спонжей, удаление остатков крема с поверхности банки.

Также с целью предупреждения и устранения вторичного инфицирования на местах экскориаций и трещин применяют, особенно у детей, анилиновые красители: фукорцин, 1–2% водный раствор метиленового синего. Кратность применения 1–2 раза в сутки в течение 5–10 дней.

СИСТЕМНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Показания для назначения системной антибактериальной терапии:

- повышение температуры тела;
- регионарный лимфаденит;
- пациенты с наличием иммунодефицитного состояния;
- распространенные формы вторичного инфицирования.

Общие принципы:

- Системные антибактериальные препараты используются в лечении рецидивирующей или распространенной бактериальной инфекции.
- Как правило, применяются с высокой эффективностью ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины первого или второго поколения и макролиды. Ориентировочная продолжительность системной антибактериальной терапии составляет 7–10 дней.
- В случае наличия в анамнезе развития аллергии на препараты пенициллинового ряда или группы цефалоспоринов возможно применение препаратов из группы макролидов.
- До назначения системных антибактериальных препаратов желательно проведение микробиологического исследования с целью идентификации возбудителя и определения чувствительности к антибиотикам.
- До получения результатов микробиологического исследования в большинстве случаев начинают лечение антибактериальными препаратами широкого спектра действия, активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей, в первую очередь S.aureus.
- Нельзя проводить поддерживающую терапию системными антибактериальными препаратами в связи с возможностью развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

СИСТЕМНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одним из тяжелых и жизнеугрожающих осложнений атопического дерматита является развитие герпетической экземы (Капоши) при инфицировании кожи вирусом простого герпеса I типа, которое требует назначения системной противовирусной терапии с использованием ацикловира или других противовирусных препаратов (**таб. 11**).

Таблица 11. Дозы и схемы применения системных противовирусных препаратов

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Пероральное применение	Длительность применения
Ацикловир	Ацикловир Зовиракс	200мг 5 раз в сутки	5-10 дней
Валоцикловир	Валтрекс	500мг 2 раза в сутки	5-10 дней
Фамцикловир	Фамвир	250 мг 3 раза в сутки	5-10 дней

При присоединение вторичной инфекции помимо этиотропной терапии рекомендована терапия иммуномодуляторами. Наиболее эффективным в этом случае является применение препарата Лаеннек по 5 амп (10мл) в 250 мл физ раствора, в/в капельно в течение 1,5 часов 2-3 раза в неделю №10.

ГЛАВА VIII. ФОТОТЕРАПИЯ

Таблица 10. Методы фототерапии, применяемые в лечении АД.

Название метода	Диапазон волны
Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия	310-315 нм
Ульрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапозона	340-400 нм
Селективная фототерапия ультрафиолетового диапазона	280-320

Фототерапия проводится как в стационарных, так и в амбулаторных условиях в виде монотерапии или в комплексе с медикаментозным лечением.

Для лечения атопического дерматита применяют несколько методов ультрафиолетовой терапии: узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, ультрафиолетовую терапию дальним длинноволновым диапазоном (диапазон УФА-1 с длиной волны 340–400 нм), селективную фототерапию (широкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию (диапазон УФВ с длиной волны 280–320 нм) **(таб. 3**).

Среди перечисленных методов фототерапии наиболее эффективными считаются узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм и УФА-1 терапия.

Все указанные методы ультрафиолетовой терапии могут назначаться взрослым; детям старше 7 лет возможно назначение узкополосной фототерап и и.

Общие рекомендации

Перед назначением лечения для выявления противопоказаний проводят клинико-лабораторное обследование больного: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (с включени-

ем в исследование показателей функции печени и почек), консультацию терапевта, офтальмолога, эндокринолога, гинеколога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов.

Начальную дозу облучения назначают исходя из индивидуальной чувствительности больного к фототерапии или в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика) и степени загара. Для определения индивидуальной чувствительности у пациента с помощью биодозиметра Горбачева-Денфальда на участках незагорелой кожи (на предплечье, нижней части живота, спине или ягодице) проводят фототестирование с определением минимальной эритемной дозы (МЭД). Результаты фототестирования оценивают через 24 часа.

В прогрессирующую стадию заболевания фототерапию следует назначать после разрешения островоспалительных явлений, с осторожностью повышая последующие разовые дозы. При проведении фототерапии наружные средства следует применять спустя 2–3 часа после облучения.

Узкополосная фототерапия 311 нм

Для проведения узкополосной фототерапии 311 нм используют лампы, генерирующее узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне 310–315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм.

Начальная доза облучения составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,05–0,2 Дж/см^2 (**таб. 2**). Процедуры проводят 3–4 раза в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру на 5–30%, или на 0,05–0,2 Дж/см^2, при появлении слабовыраженной эритемы дозу оставляют постоянной. На курс назначают 15–35 процедур.

УФА-1 терапия

УФА-1 терапия заключается в облучении кожи дальним длинноволновым диапазоном с длиной волны 340–400 нм. Облучение начинают с дозы 5–20 Дж/см^2, последующие разовые дозы повышать на 5–15 Дж/см^2 до максимальной разовой дозы 20–30 Дж/см2. Процедуры проводят 3–5 раз в неделю; на курс 25–35 процедур.

Селективная фототерапия

Селективная фототерапия (широкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия) основана на облучении кожи ультрафиолетовым средневолновым светом с длиной волны 280–320 нм. Начальная доза облучения составляет 50–70% от МЭД. При дозировании облучения в зависимости от типа кожи и степени загара больного облучение начинают с дозы 0,01–0,02 Дж/см2. Процедуры проводят с режимом 3–5 раз в неделю. При отсутствии эритемы разовую дозу увеличивают каждую вторую-третью процедуру на 5–30%, или на 0,01–0,02 Дж/см2. На курс назначают 15–25 процедур.

Побочные реакции

Основными ранними побочными реакциями фототерапии являются эритема, зуд, сухость и гиперпигментация кожи. Описаны некоторые другие осложнения фототерапии (пузырные высыпания, фолликулит, кератит, конъюнктивит и др.), однако в практике они встречаются сравнительно редко.

Отдаленные побочные реакции фототерапии окончательно не установлены. Длительная фототерапия может вызывать преждевременное старение кожи, сведения о возможности ее канцерогенного действия противоречивы.

Профилактика и лечение побочных реакций и осложнений

Нежелательные явления обычно связаны с развитием эритемы различной степени выраженности, возникающей в результате передозировки. В связи с этим пациенты во время фототерапии должны находиться под тщательным наблюдением медицинского персонала. Умеренная эритема обычно разрешается в течение нескольких дней после уменьшения дозы облучения или временной отмены процедур, после чего лечение возобновляют с дозы, сниженной наполовину. При наличии выраженной эритемы, отека и пузырей проводится симптоматическое лечение. В отдельных случаях при развитии тяжелых фототоксических реакций назначаются наружные и системные кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

При проведении фототерапии необходимо соблюдать следующие меры предосторожности:

- в течение всего курса лечения пациенты должны избегать пребывания на солнце и защищать кожу открытых участков тела от солнечных лучей одеждой или фотозащитным кремом;
- во время сеанса фототерапии необходимо использовать фотозащитные очки с боковой защитой, применение которых позволит избежать развития кератита, конъюнктивита и катаракты;
- губы, ушные раковины, соски, а также области, подвергающиеся хроническому солнечному облучению (лицо, шея, тыльная поверхность кистей), в случае отсутствия на них высыпаний рекомендуется защищать во время процедур одеждой или фотозащитными средствами;
- следует исключить или ограничить использование фотосенсибилизирующих препаратов: тетрациклина, гризеофульвина, сульфаниламидов, тиазидовых диуретиков, налидиксовой кислоты, фенотиазинов, антикоагулянтов кумаринового ряда, производных сульфонилмочевины, метиленового синего, антибактериальных и дезодорирующих средств, ароматических масел и др.

Противопоказания/ограничения:

- непереносимость ультрафиолетового излучения;
- наличие фоточувствительных заболеваний: альбинизм, дерматомиозит, пигментная ксеродерма, системная красная волчанка, синдром Горлина, синдром Блюма, синдром Кокейна, трихотиодистрофия, порфирии, пузырчатка, буллсзный пемфигоид;
- наличие в анамнезе или на момент лечения меланомы или других предраковых и раковых заболеваний кожи, диспластических меланоцитарных невусов;
- сопутствующая иммуносупрессивная терапия (в том числе циклоспорином);
- применение фотосенсибилизирующих препаратов и средств (в том числе пищевых продуктов и косметических средств);
- лечение в прошлом мышьяком или ионизирующим излучением;
- сопутствующие заболевания, при которых противопоказаны методы физиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Огромный прогресс в понимании иммунопатогенеза АЗ, в том числе АД, привел к развитию новых иммунологически-обоснованных методов лечения, к которым относятся не только традиционные фармакологические агенты, но и биологические агенты — цитокины, входящие в состав плацентарных препаратов, таких как Лаеннек. Эффективность Лаеннека («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония) доказана многолетним (с 2009 г.) клиническим использованием у больных с АД, в результате которого можно сделать следующие выводы:

1. Препарат Лаеннек эффективен в лечении АД средне-тяжелого и тяжелого течения и приводит к клинической ремиссии АД в течение 3 месяцев.
2. Применение препарата Лаеннек в комплексной терапии АД приводит к более выраженному уменьшению основных симптомов АД по сравнению с контрольной группой.

3. Включение препарата Лаеннек в комплексную терапию больных АД приводит к уменьшению потребности в ТГКС и антигистаминных препаратах у больных АД.
4. Препарат Лаеннек безопасен и хорошо переносится больными с АД и не оказывает негативного влияния на клинические и лабораторные показатели.
5. Препарат Лаеннек может быть рекомендован для лечения обострений хронического АД в комплексной терапии в соответствии с медицинской инструкцией к применению препарата при АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа: 2009
2. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368:733 -743.
3. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Aug; v. 26(8), p.1045-60.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Aug; v. 26(8), p.1176-93.
5. Bieber Th. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy. 2012; 67, p. 1475–1482.
6. Schauber J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J. Allergy Clin. Immunol., 2008; 122(2): 261–266.
7. Bieber Thomas, M.D., Ph.D. Mechanisms of Disease Atopic Dermatitis. N Engl J Med., 2008, v.358, p.1483-94.
8. Белова О.В., Арион В.Я. Иммунологическая функция кожи и нейроиммунокожная система. Аллергология и иммунология, 2006, т. 7 (4), стр. 492-497.
9. Steinhoff M., Bienenstock J., Schmelz M. Neurophysiological, neuroimmunological and neuroendocrine basis of pruritus. J. Invest. Dermatol., 2006. - V. 126. - P. 1705-1718

10. Leung D. Pathogenesis of atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1999, v. 104, suppl. p. 99-108.

11. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis.Lancet 2003;361:151-60.

12. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:925-31.

13. Elias P.M., Menon G.K. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermial permeability barrier. In: Skin Lipids, Advances in Lipid Research, 1991, San Diego, Academic Press Inc, 26 c.

14. Proksch E, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema, J Dermatol Sci, 2006, v. 43(3), p. 159-69.

15. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M., Guy R.H., Macgowan A.L., Tazi-Ahnini R., Ward S.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2009;129(8):1892-1908.

16. Elias P.M. , Eichenfield L.F., Fowler J.F. Jr., Horowitz P., McLeod R.P. Update on the structure and function of the skin barrier: atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications. Semin. Cutan. Med. Surg. 2013; 32(2 Suppl 2): 21-24.

17. Hwang S.T. Mechanisms of T-cell homing to skin. Adv. Dermatol 2001, v.17, p. 211-241

18. Grewe M, Gyufko K., Schopf E et al Lesional expression of interferon gamma in atopic eczema. Lancet 1994, 343:25-6

19. Novak N, Valenta R, Bohle B. et al. Fcepsilon RI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dend¬ritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and differ¬ent T-cell phenotypes in vitro. J. Allergy Clin. Immunol., 2004, v. 113, p. 949–957.

20. Mudde G.C., Van Reijsen F.C., Boland G.J. et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. Immunol. 1990; 69: 41- 335

21. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol 2002; 3: 673-80.

22. Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DY. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. J Clin Invest 1995;95:211-8.

23. Wistokat-Wulfing A, Schmidt P., Darsow U et al Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte – mediated allergen specific responses in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1999, 29: 513-521

24. Bieber Thomas. Mechanisms of disease Atopic Dermatitis. N Engl J Med, 2008, v. 358, 1483-94

25. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg ML., de Joing EC. IL17 and IL22 in atopic allergic deseases Curr Opin Immunol 2010, v. 22, p. 821-826

26. Korn T, Betelli E, Oukka M. Kuchroo V.K : IL17 and Th17 cells Ann. Rev. Immunol 2009, v.27, p. 485-517.

27. Wolk K, Kunz S., Witte E., Friedrich M., Asadulach K et al. IL22 increases the innate immunity of tissues. Immunity 2004; v. 21, p. 241-254

28. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;53:Suppl 2, p.171-176.

29. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a newcutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol 2002, v.119, p.1096-102.

30. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D,Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. J Invest Dermatol 1996; v.106, p.446-53.

31. Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). Immunobiology 2007;212:499-503.

32. Reich K, Heine A, Hugo S, et al. Engagement of the Fc epsilon RI stimulates the production of IL-16 in Langerhans cell-like dendritic cells. J Immunol 2001; 167:6321-9.

33. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:869-74.

34. Gantner F., Gotz C., Gekeler V et al. Phosphodiesterase profile of human B lymphocytes from normal and atopic donors and the effects of PDE inhibition on B cell proliferation. Br J Pharmacol. 1998 Mar; 123(6), p.1031-8.

35. Novak N., Allam P., Geiger E et al. Characterization of monocyte subtypes in the allergic form of atopic eczema/dermatitis syndrome. Allergy. 2002 Oct; 57(10):931-5.

36. Heinisch IV, Bizer C, Volgger W, Simon HU Functional CD137 receptors are expressed by eosinophils from patients with IgE-mediated allergic responses but not by eosinophils from patients with non-IgE-mediated eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol. 2001 Jul; 108(1):21-8.

37. Taha RA, Minshall EM, Leung DY, Boguniewicz M, Luster A, Muro S, Toda M, Hamid QA. Evidence for increased expression of eotaxin and monocyte chemotactic protein-4 in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2000 May; 105(5):1002-7.

38. Kay AB1, Barata L, Meng Q, Durham SR, Ying S. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. Int Arch Allergy Immunol. 1997 May-Jul; 113(1-3):196-9.

39. Pastore S, Mascia F, Girolomoni G The contribution of keratinocytes to the pathogenesis of atopic dermatitis. Eur J Dermatol. 2006 Mar-Apr; 16(2):125-31.

40. Morales J, Homey B, Vicari AP, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:14470-5.

41. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases.J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar; 127(3):701-21.

42. О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, И.Ф. Шабанова, И.М. Каримова «Первый опыт применения препарата Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co,LTD», Япония) при атопическом дерматите в России, Российский Аллергологический Журнал №1-2010

43. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. Иммунология, аллергология, инфектология, 2008, т. 1, стр. 41-55.

44. Акиро Яги. Экстракт плаценты: значение и роль в антивозрастной медицине, Материалы симпозиума факультета фармакологии и фармацевтической науки университета Фукуяма 2003 г.

45. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Шабанова И.Ф.,Каримова И.М.Первый опыт применения препарата Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония) при атопическом дерматите в России. РАЖ, 2010, №1, с. 97-104



Эксклюзивный дистрибутор Лаеннек в России и странах СНГ –
Медицинская Корпорация RHANA

125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1
+7 (495) 609 98 01, +7 (495) 609 98 03

www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru
E-mail: mail@rhanaopt.ru