

ПАРАЛЛЕЛИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук

Детская городская поликлиника № 102, Москва

Современные исследования доказывают: атопические заболевания имеют довольно много общих генетических и патофизиологических механизмов развития. Системные признаки атопического дерматита (АД), например, характерны и для атопической бронхиальной астмы. Современные исследования доказывают: атопические заболевания имеют довольно много общих генетических и патофизиологических механизмов развития. Системные признаки атопического дерматита (АД), например, характерны и для атопической бронхиальной астмы (БА) [1-3].

К системным признакам атопического дерматита относятся:

- повышение уровня сывороточного IgE;
- эозинофилия;
- повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов;
- снижение количества CD8 супрессор/цитотоксических клеток и их функции;
- повышение экспрессии CD23 мононуклеарных клеток;
- хроническая активация макрофагов с повышением секреции GM-CSF, PgE2, IL-10;
- экспансия Th2-клеток, секретирующих IL-4 и IL-5;
- снижение количества Th1-клеток, секретирующих IFN γ ;
- повышение сывороточного уровня рецепторов IL-2;
- повышение сывороточных уровней эозинофильного катионного протеина, эозинофил-дериватного нейротоксина, большого базисного эозинофильного протеина.

Нарушения в циклической нуклеотидной системе, изменения функций иммунных клеток в ответ на воздействие аллергенов и триггеров также наблюдаются как у больных БА, так и у пациентов с АД [1, 4]. Генетические исследования убедительно продемонстрировали, что между АД и астмой существует связь на уровне хромосом [5].

Экспериментальные данные также свидетельствуют о связи респираторной системы и кожи. Так, кожная сенсibilизация протеиновым антигеном приводила к развитию у мышей признаков локального аллергического дерматита, сопровождающегося повышением уровня IgE и эозинофилов в крови, т. е. экспозиция антигенов через кожу при АД может усугублять риск возникновения атопической астмы [3, 6]. Наконец, эпидемиологические исследования подтверждают наличие «аллергического марша»: примерно 80% детей, страдающих АД, имеют в дальнейшем БА и/или аллергический ринит [1].

Итак, АД, БА и аллергический ринит — «атопическая триада» — три взаимосвязанных между собой заболевания, и в силу их патофизиологических механизмов развития в подходах к их терапии должны проследиваться определенные параллели. Остановимся на параллельных подходах к медикаментозному лечению астмы и АД.

Топическая терапия

Кожа и слизистая дыхательных путей представляют собой органы-мишени, в которых развивается воспалительный процесс, поэтому локальная терапия — использование лекарственных форм в виде аэрозолей при БА и их наружная аппликация при АД — играет исключительно важную роль при обеих патологиях.

Ведущие ученые считают, что от правильного и в достаточном объеме применения при АД нестероидных препаратов, в частности смягчающих и увлажняющих средств, зависит в том числе эффективность проводимой терапии в целом [4]. Известно, что поверхностный слой кожи служит резервуаром для наружных средств, в том числе топических кортикостероидов. В здоровой коже такой резервуар может сохраняться несколько дней [7], тогда как в экзематозной — лишь 1–2 дня [8]. Кроме того, из-за трансэпидермальной потери воды, приводящей к сухости кожи, системная абсорбция наружных кортикостероидов при АД оказывается повышена [9]. Следовательно, фармакологическая активность наружных средств напрямую связана с состоянием кожи.

В свою очередь, при БА степень тяжести заболевания также влияет на абсорбцию топических кортикостероидов: при легкой степени астмы она выше [10]. Определенную роль играют и средства доставки: в частности, использование спейсеров значительно повышает у больных БА депозицию лекарственных препаратов в дыхательных путях.

При обеих патологиях у некоторых пациентов может наблюдаться рефрактерность к стандартной терапии кортикостероидами. В каждом таком случае необходимо уточнить диагноз заболевания, а также проверить тщательность выполнения больным рекомендаций врача. Несомненно, все специфические факторы риска, которые могли бы способствовать развитию тяжелой (рефрактерной) БА, актуальны и для больных АД [11].

К факторам, которые могут провоцировать развитие рефрактерной астмы, относятся:

- низкая приверженность к терапии;
- психосоциальные и эмоциональные факторы;
- неадекватное медицинское обслуживание;
- низкая оценка медицинского обслуживания;
- неадекватное лечение;
- сенсibilизация аллергенами;
- вирусные инфекции;
- профессиональные агенты;
- поллютанты воздуха;
- стресс;
- курение табака, *in utero*, пассивное курение.

Некоторые особенности терапии тяжелых форм заболеваний

Считается, что персистирующая экспозиция аллергенов, а также воздействие других триггеров приводят у больных БА к эозинофильному воспалению дыхательных путей,

бронхиальной гиперчувствительности и вторичной стероидной резистентности [11]. При более тяжелой форме БА превалирующим становятся нейтрофильное воспаление слизистой оболочки и дальнейшее снижение чувствительности к глюкокортикостероидной терапии [12]. У части больных, страдающих АД, также наблюдается упорное, тяжелое течение заболевания, рефрактерное к традиционной терапии наружными кортикостероидами.

Однако, прежде чем у таких больных повышать дозу кортикостероидов или менять их на препарат более сильного класса, следует после уточнения диагноза заболевания и комплаенса больного использовать весь арсенал альтернативных средств. Понятно, что наиболее важная роль при этом отводится препаратам, обладающим стероидосберегающим эффектом (табл. 1, 2). Не доказан стероидосберегающий эффект кромонов (интал, тайлед) и кетотифена (задитен).

К неадекватным вариантам терапии следует отнести постоянное и/или длительное применение больными АД фторированных кортикостероидов. У пациентов с БА при использовании системных кортикостероидов практически на всю жизнь сохраняется зависимость от гормонов.

Иммуносупрессирующая терапия

Возможность снижения у пациентов с БА дозы пероральных кортикостероидов на фоне приема иммуносупрессирующих препаратов (метотрексат, циклоспорин А) показана во многих исследованиях, но широкого применения в клинической практике они не нашли из-за высокой токсичности и различных побочных явлений [11, 13]. Хотя использование иммуносупрессирующих препаратов действительно способствовало снижению дозы системных кортикостероидов у больных с тяжелой формой БА, однако торможения активности клеток воспаления в процессе терапии выявлено не было [14]. У больных не наблюдается также положительной динамики, относящейся к функции легких, хотя симптоматика на фоне значительного снижения дозы пероральных кортикостероидов у них заметно улучшается [14, 15]. При тяжелом упорном течении АД также возможно применение таких иммуносупрессантов, как циклоспорин, азатиоприн и метотрексат [16].

Циклоспорин А — препарат полипептидной природы, выделенный из грибов *Trichoderma polysporum*. Связываясь с внутриклеточными специфическими рецепторами, он блокирует синтез различных цитокинов (IL-2, -3, -4, IFNg) и ингибирует активность Т-клеток. Также *in vitro* продемонстрирована способность циклоспорина А тормозить дегрануляцию тучных клеток кожи и синтез лейкотриенов [17]. Циклоспорин не влияет на аллергические реакции немедленного и замедленного типов, но подавляет зуд кожи [18].

Метотрексат появился в 1948 г. в качестве противоопухолевого препарата, однако с 1960-х гг. его стали использовать для лечения псориаза и других кожных заболеваний. В недавно опубликованной работе F. Shaffrali et al. показана высокая эффективность низких доз метотрексата, который был использован в качестве «терапии отчаяния» у пожилых больных с АД [19].

Новый иммуносупрессивный препарат микофенолата мофетил, применяемый при трансплантации почек и с целью профилактики их отторжения, не так давно с успехом начали использовать для лечения тяжелой формы АД у взрослых больных [20].

В России для лечения АД у детей иммуносупрессирующие препараты применяют крайне редко [21]. В 2000 г. в Великобритании был принят документ, регламентирующий применение циклоспорина у детей с АД [22]. В нем эксперты подчеркивают, что препарат является резервным и предназначен для лечения рефрактерной к стандартной топической терапии тяжелой формы АД. Из-за токсичности применение циклоспорина требует тщательного наблюдения за пациентом, а также мониторинга артериального давления и ренальной функции. Противопоказания для применения циклоспорина А — инфекционные заболевания в острой фазе, нарушение функции почек, печени.

Циклоспорин А в форме раствора для приема внутрь назначают детям в начальной дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки, затем, по мере улучшения состояния больного, дозу препарата постепенно снижают до 2,5 мг/кг/сут [18, 22, 23]. Общая продолжительность лечения — от 6 нед до нескольких месяцев. При применении циклоспорина А уменьшение зуда и гиперемии кожи отмечается уже в первые дни приема препарата.

Однако иммуносупрессирующая терапия в низких дозах позволяет добиться лишь временного облегчения симптомов АД. Более половины больных уже через 2 нед после прекращения приема циклоспорина отмечают обострение течения АД, и лишь у 1/6 из них улучшение сохраняется в течение целого года [18]. Недавно проведенное рандомизированное исследование подтвердило отсутствие влияния лечения циклоспорином А на качество жизни больных, страдающих АД [24].

В настоящее время больным с тяжелым упорным течением АД, рефрактерным к топическим кортикостероидам, чаще всего рекомендуют прием системных гормонов (преднизолон, метипред) коротким курсом. Детям их назначают в специализированной клинике. Однако подход к назначению четких доз пероральных кортикостероидов и надлежащей продолжительности их приема при АД не стандартизирован, как это предусмотрено современными руководствами по бронхиальной астме [25].

Больным БА преднизолон следует назначать коротким курсом из расчета 1–2 мг/кг/сут, сроком не более 10 дней, с постепенным снижением дозы на фоне ингаляционных кортикостероидов [25, 26].

Недопустимо использование в лечении больных БА депонированных форм глюкокортикоидов (дексаметазон, кеналог, полькортолон) из-за вызываемой ими выраженной супрессии надпочечниковой функции и невозможности назначения их по альтернативной схеме. Если при БА применять ингаляционные кортикостероиды следует регулярно в течение не менее 3 мес, то режим использования топических кортикостероидов при лечении АД несколько иной.

В дерматологии, особенно отечественной, широко практикуются различные схемы назначения наружных кортикостероидов (клобетазол, флутиказон, метилпреднизолон, мометазон, бетаметазон, гидрокортизон), например: тандем-терапия, ступенчатое лечение, штриховой метод нанесения или метод разведения используемого кортикостероида и др. Следует сказать, что в зарубежной литературе, посвященной оценке эффективности наружных кортикостероидов, мы не встретили упоминаний о каком-либо другом методе их применения, нежели обычное нанесение на кожу препарата официальной формы. Сама лекарственная форма, в состав которой входят активная субстанция и лекарственная основа, полностью исключает, например, разведение препарата. К сожалению, врачи до сих пор иногда рекомендуют больным применять наружный кортикостероид в сочетании с индифферентной основой в различных

соотношениях (в педиатрической практике чаще всего с детским кремом в пропорциях 1:1, 1:2 и др.).

Существуют всего лишь два относящихся к применению наружных кортикостероидов при лечении АД важных аспекта, эффективность которых обсуждается в зарубежной литературе: один из них касается технологии применения — интермиттирующая схема, а другой — целесообразности использования компрессов (влажных повязок).

Об интермиттирующей схеме применения топических кортикостероидов, когда препарат сначала принимают регулярно, затем по потребности, сообщалось в мультицентровом исследовании Van der Meer J. [27]. Взрослые больные, страдающие средней и тяжелой степенью течения АД, получали 0,005% мазь флутиказона пропионата (кутивейт) 1–2 раза в день на протяжении 16 нед, затем — по интермиттирующей схеме. Оказалось, что значительное улучшение, касающееся кожных симптомов заболевания, достигалось в группе больных, принимавших топические глюкокортикостероиды по интермиттирующей схеме после начальной терапии регулярно в течение 2 нед. К концу наблюдения не было выявлено влияния препарата на уровень кортизола и толщину кожи.

Недавно опубликованная работа M. Kirkup et al. была посвящена той же теме, но уже при АД у детей [28]. В мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включали детей в возрасте 2–14 лет, страдающих АД средней степени тяжести, а также тяжелой формой АД. У детей проводилось сравнение эффективности 0,05% крема флутиказона, 1% крема гидрокортизона и 0,1% крема гидрокортизона бутирата. Каждый из этих наружных кортикостероидов больные принимали 2 раза в день на протяжении 2–4 нед до стабилизации симптомов АД, затем по интермиттирующей схеме («по потребности») в течение 12 нед. Общая шкала SCORAD в острой и поддерживающей фазах была достоверно ниже (что указывает на снижение тяжести заболевания) во время лечения флутиказоном, по сравнению с гидрокортизоном. Толерантность сильного класса флутиказона, по заключению авторов, была сравнима с этим показателем у слабого кортикостероида гидрокортизона; он не вызывал также признаков атрофии кожи.

Вместе с тем роль интермиттирующего дозирования топических кортикостероидов требует подтверждения другими контролируемыми исследованиями. Однако не вызывает сомнений тот факт, что такой подход особенно важен в педиатрической практике.

За рубежом дерматологи очень любят применять увлажняющие повязки (компрессы), под которые наносят смягчающие средства и/или слабые топические кортикостероиды, при необходимости — антисептические средства. A. Wolkerstorfer et al. изучали эффективность нанесения наружного гормонального средства под влажную повязку и его влияние на гипофиз-надпочечниковую ось [29]. Авторы выявили существенное улучшение рефрактерного течения АД, связанное с такой техникой применения топического кортикостероида, сравнимой по эффективности с воздействием сильных кортикостероидов. Наиболее выраженное улучшение состояния кожи было отмечено в течение 1-й недели от начала терапии, незначительное — в конце 2-й недели. Хотя в процессе терапии отмечалась некоторая супрессия гипофиз-адреналовой оси, авторы пришли к заключению о пользе применения влажных повязок с топическим кортикостероидом, что обусловлено прежде всего защитой кожи от расчесов, охлаждающим эффектом и повышением абсорбции препарата.

Однако доказательств эффективности применения компрессов пока недостаточно. Более того, показано, что окклюзионные повязки могут вызвать у детей, страдающих АД,

статистически достоверное снижение концентрации кортизола в крови из-за повышения абсорбции препаратов [30]. Так, уровень кортизола приближался к норме лишь через 2 нед после отмены компрессов. Однако при их использовании уже через 2–5 дней у всех больных отмечалась хорошая ответная реакция на лечение, а за 2 нед наблюдения рецидивов заболевания отмечено не было вовсе.

В другом неконтролируемом исследовании у 21 ребенка с тяжелой степенью АД применяли компрессы с топическим кортикостероидом в течение 3 мес менее 2 раз в неделю [31]. У всех больных лечение способствовало уменьшению выраженности симптомов АД и улучшению сна, родители сообщали также о снижении потребности в терапии топическими кортикостероидами.

Однако в обоих исследованиях отсутствовала контрольная группа, поэтому нельзя исключить, что эффективность терапии была обусловлена улучшением общего ухода, дополнительной лекарственной терапией, а не применением компрессов. По данным G.Thom и A.Halbert, в Австралии 26% детей, страдающих АД, принимали пероральные глюкокортикостероиды [32].

В качестве другой терапевтической возможности терапии тяжелой формы АД в литературе рассматривается также применение иммуноглобулина внутривенно, который вначале с успехом использовался в лечении стероидозависимой формы бронхиальной астмы [33, 34]. При анализе данных Medline за 1966–2001 гг., облегчение течения АД было отмечено у 61% больных, получавших внутривенно иммуноглобулин, при этом взрослые пациенты проявляли меньшую чувствительность к терапии (41%), чем дети (90% случаев) [33]. Кроме того, продолжительность ремиссии АД после отмены лечения у детей была выше, чем у взрослых, даже если им проводилась лишь монотерапия иммуноглобулином. Однако для подтверждения данного вывода и разработки достаточно надежных рекомендаций требуется проведение плацебо-контролируемых исследований.

До недавнего времени большие надежды возлагались на другой вид иммуномодулирующей терапии, основанной на применении рекомбинантных интерферонов [34–36]. Действительно, исследования терапевтической эффективности рекомбинантного IFN- γ и IFN- α при средней и тяжелой формах АД подтверждают клиническое улучшение состояния больных, а также снижение уровня эозинофилов в крови [37] и биоптате атопической кожи [34, 35]. Однако высокая стоимость, а также эффективность лишь у отдельной подгруппы больных с АД резко ограничили использование этих иммуномодуляторов в лечебной практике.

Антилейкотриеновая терапия.

Как известно, в настоящее время назначение антилейкотриеновых препаратов практикуется при бронхиальной астме любой степени тяжести (GINA, 2002) [25].

У многих больных АД в крови повышен уровень циркулирующих эозинофилов и базофилов, а соответственно, и цистеиновых лейкотриенов [38–41]. *In vitro* и *in vivo* подтверждено участие лейкотриенов в патогенезе АД [38–44]. Обнаружена способность эпидермиса кожи к синтезу лейкотриенов и трансформации производного нейтрофилов LTA₄ в LTB₄ и LTC₄ [44]. Кроме того, изначально более высокий уровень LTC₄, определяемый в биоптате атопической кожи, достоверно повышается после проведения провокационных тестов с различными аллергенами [39, 42]. Давно известно, что цистеиновые лейкотриены расширяют сосуды кожи и повышают их проницаемость [38]. По поводу концентрации LTE₄

в моче у больных с АД получены противоречивые данные. Как известно, LTE4 — стабильный метаболит LTC4 и LTD4.

J. Sansom et al. нашли, что уровень LTE4 мочи у 7 больных с АД достоверно не отличался вовремя или после острого обострения заболевания и был сравним с нормальными показателями [45]. В другом исследовании, включающем 20 больных с АД, уровень мочевого LTE4 был выше, чем у 17 здоровых лиц, и достоверно коррелировал с уровнем общего IgE [46]. Таким образом, логично было бы ожидать определенной терапевтической эффективности от антилейкотриеновых препаратов также и у больных с АД.

Существуют два различных типа лейкотриен-модулирующих препаратов — ингибитор 5-липооксигеназы zileuton и антагонисты лейкотриеновых рецепторов монтелукаст и зафирлукаст. Ингибитор 5-липооксигеназы действует на раннюю стадию синтеза всех лейкотриенов, включая LTB4. Теоретически снижение активности LTB4 может быть в лечении atopических заболеваний более важным, чем ингибирование цистеиновых рецепторов [47]. Опубликовано огромное количество исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности модификаторов лейкотриенов при БА у детей и взрослых.

Что касается АД, то точные механизмы действия ингибиторов цистеиновых лейкотриенов и показания к их применению по-прежнему недостаточно изучены. Исследования эффективности антилейкотриеновой терапии у детей и взрослых больных, страдающих АД, пока не позволяют дать однозначного заключения. Тем не менее из опубликованных четырех рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 75 больных, в трех документированно подтверждено достоверное улучшение клинических симптомов АД [48–50]. В отношении другого ингибитора рецепторов лейкотриенов — зафирлукаста — такие данные менее убедительны: из 13 больных с АД, принимавших зафирлукаст, лишь 3 человека сообщили о снижении степени тяжести АД [51, 52].

Кроме того, в отношении монтелукаста подтверждена способность предотвращать развитие обострения АД, что свидетельствует о стероидосберегающем эффекте препарата [53, 54]. Терапия монтелукастом способствовала достоверному снижению уровня эозинофильного катионного протеина в крови у 16 взрослых больных АД [51].

J. Carucci et al. описали 4 пациентов с плохо контролируемым течением АД, у которых на фоне терапии зафирлукастом заболевание стало протекать в более легкой форме [52]. В литературе приводится очень много сообщений о терапевтической эффективности антилейкотриеновых препаратов при хронической крапивнице у взрослых и детей [56–59]. Это еще один важный аргумент в пользу применения ингибиторов лейкотриенов в лечении АД, поскольку нередко крапивница сопровождает течение самого АД, особенно у детей [60].

Однако для подтверждения эффективности антилейкотриеновых препаратов, определения оптимального срока и дозы их применения в лечении АД как у детей, так и у взрослых необходимо проведение длительных плацебо-контролируемых исследований [61–63].

Новый класс лекарств — топический ингибитор фосфодиэстеразы

Известно, что лейкоциты atopических больных имеют высокую циклическую аденозин-монофосфат-фосфодиэстеразную активность [63–66]. Считается, что теофиллин — бронхолитик, давно использующийся в лечении бронхиальной астмы, проявляет свое

бронхорасширяющее действие за счет ингибирования фосфодиэстеразы при высоких концентрациях, в то время как его противовоспалительный эффект реализуется через неизвестный механизм и возникает при низких концентрациях [25]. Ингибирование активности фосфодиэстеразы-4 в клетках воспаления (тучные клетки, альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы) приводит к аккумуляции внутриклеточного цАМФ и супрессии активности иммунных клеток.

По аналогии с теофиллином, для лечения АД недавно был создан новый ксантин, мощный и селективный топический ингибитор фосфодиэстеразы-4 — препарат кирамфиллин [67]. Исследовательская группа С. Griffiths et al. первыми опубликовала статью, в которой проводилось сравнение эффективности кирамфиллина — 0,15% крема и гидрокортизона 17-бутирата 0,1% крема у взрослых больных, страдающих АД [62]. Полученные результаты показали, что топический кортикостероид обладает более выраженным терапевтическим эффектом в отношении симптомов АД (шкала SCORAD), однако кирамфиллин по степени эффективности превзошел смягчающие средства. В то же время у больных, принимавших кирамфиллин, уменьшилась выраженность экскориаций и зуда кожи, что подтверждает противовоспалительный эффект препарата [67, 68].

Психологическая поддержка и психотерапия

За рубежом особое место в лечении АД и БА занимает психологическая помощь больным [1, 25, 31, 69–71]. Известно, что зуд, сухость кожи и рецидивирующий характер течения заболевания приводят к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи [21, 31]. Приступы БА также значительно ухудшают качество жизни больных. В отечественной литературе мало работ, посвященных роли психологической помощи больным (как и эффективности психофармакологических препаратов), страдающим АД.

Взрослым больным с АД объясняют, что поражение кожи при АД поверхностное и не оставляет после себя рубцов. При семейных конфликтах и эмоциональном перенапряжении больного направляют на консультацию к психотерапевту [21, 31, 71]. Во всех случаях огромную роль играет обучение больных грамотному и своевременному использованию назначенных лекарственных средств и методам исключения контактов с триггерными и аллергенными факторами. В свою очередь, правильная и оптимальная терапия, назначенная врачом, при условии высокого уровня комплаенса является решающей в достижении контроля над течением этих тяжелых заболеваний.

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук

Детская городская поликлиника № 102, Москва