

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ПОДРОСТКА

А. Кудрявцева, доктор медицинских наук, профессор,
К. Нескородова,
К. Видякина,
Р. Мингалиев
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: kudassia@gmail.com

При крайне тяжелом течении у подростка 17 лет атопического дерматита было успешным применение иммуносупрессивного препарата циклоспорин А.

Ключевые слова: дерматология, атопический дерматит, циклоспорин А.

Атопический дерматит (АтД) — довольно распространенное заболевание кожи у детей и подростков. Начинаясь в раннем детском возрасте, АтД может спонтанно переходить в состояние стойкой клинической ремиссии или при прогрессировании сохраняться на протяжении всей жизни больного, значительно нарушая ее качество.

В современных клинических руководствах по лечению АтД большое внимание уделяется элиминации причинно-значимых аллергенов и триггеров, наружной увлажняющей и противовоспалительной терапии, целесообразности использования антигистаминных препаратов [1, 2].

При обострении заболевания назначают, главным образом, наружное лечение препаратами, содержащими глюкокортикостероиды (ГКС), — эмульсии, кремы или мази, а также мазевые формы ингибиторов кальциневрина. Причем если в раннем возрасте специалист часто может повлиять на факторы риска обострения заболевания и назначить эффективную терапию, то у подростка вычлнить причинно-следственную связь становится чрезвычайно сложно. Вне зависимости от проводимого серьезного лечения АтД прогрессирует, состояние больного ухудшается, увеличивается площадь поражения кожи, ребенок страдает от мучительного зуда. И, хотя такие случаи встречаются редко (в основном врачу удается контролировать течение заболевания), необходимо помнить, что в ряде случаев при крайне тяжелых вариантах течения АтД больному необходимо назначение системной иммуносупрессивной терапии.

Препаратами выбора при тяжелых формах АтД могут быть системные ГКС [2, 3], которые позволяют в короткие сроки достигнуть значительного улучшения состояния больного, однако в последнее время их используют все реже из-за опасности побочных эффектов и риска быстрого возврата симптомов сразу после прекращения лечения. Короткие курсы системных ГКС (1,0–1,5 мг/кг в сутки по преднизолону парентерально) могут быть использованы при тяжелом, быстро прогрессирующем течении заболевания на начальном этапе лечения. От курсов перорального назначения этих препаратов в настоящее время решено воздержаться из-за высокого риска развития серьезных побочных эффек-

тов — прибавки массы тела, атрофии кожи, появления стрий, остеопороза, глаукомы, артериальной гипертензии (АГ), нарушения толерантности к глюкозе, синдрома Кушинга и задержки роста.

Мы наблюдали гормонально-зависимое течение АтД у подростка, у которого попытка снижения высокой суточной дозы преднизолона приводила к тяжелым обострениям заболевания. Назначение больному иммуносупрессивной терапии не только позволило избежать дальнейшего вынужденного применения ГКС, но и способствовало в дальнейшем контролю над течением болезни с использованием наружной терапии [4].

Известно, что иммуносупрессивная терапия может быть использована только при крайне тяжелом течении АтД, когда врач вынужден отказываться от проведения наружной терапии (вследствие тотального поражения кожи) и системной ГКС-терапии (из-за опасности появления серьезных побочных эффектов и развития гормонально-зависимого течения АтД).

В настоящее время в качестве иммуносупрессивных препаратов для лечения АтД рекомендованы циклоспорин А, азатиоприн и метотрексат [1]. Обсуждаются возможности использования биологической терапии — моноклональных антител к IgE (омализумаб) [5]; опубликованы случаи успешного применения препарата у пациентов с сочетанной патологией [6, 7]. Однако для внедрения биологической терапии в клиническую практику необходимо провести достаточное число обширных клинических исследований, разработать схемы лечения применительно к АтД. В настоящее время также проводятся клинические испытания новых биологических агентов, в частности антител к интерлейкину (ИЛ)-4 и -13, являющихся основными цитокинами в патогенезе АтД [8].

Иммуносупрессивным препаратом 1-го выбора является циклоспорин А. Клинически эффект от лечения обычно становится заметным уже через 2 нед. Длительность приема препарата может варьировать от 6 нед до 12 мес. Однако после окончания курса терапии симптомы могут возобновиться (обычно через 8–12 нед) [9]. Циклоспорин не назначают детям младше 2 лет. Другими противопоказаниями являются неконтролируемая АГ, нарушение функции почек, злокачественные новообразования. При выявлении инфекционного заболевания или пиодермии иммуносупрессивное лечение рекомендуют проводить после купирования инфекционного процесса.

Стартовая доза препарата — от 2,5 до 5 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Существует несколько режимов дозирования препарата (см. таблицу). В процессе терапии необходимо регулярно контролировать состояние пациента. Наиболее частыми и важными побочными эффектами являются нефротоксичность, АГ, тремор, головная боль, парестезии, гипертрихоз, гиперплазия десен, желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), гриппоподобные симптомы (миалгия, слабость), гипертриглицеридемия, нарушение электролитного баланса (гипомагниемия, гиперкалиемия), желтуха, предрасположенность к инфекционным заболеваниям. При повышении уровня креатинина >25% по сравнению с исходным, а также печеночных ферментов >100% и диастолического артериального давления (АД) >95 мм рт. ст. суточную дозу циклоспорина снижают на 25%. При отсутствии положительной динамики в течение 2 нед препарат отменяют. При снижении уровня креатинина лечение продолжают в минимальной дозировке [10]. При пра-

вильном проведении терапии побочные эффекты редки, а в случае их возникновения функциональная активность почек и печени после отмены препарата восстанавливается полностью [11]. Определение уровня циклоспорина в крови у детей может потребоваться при отсутствии клинического эффекта от терапии или параллельном использовании лекарственных препаратов, способных вступать во взаимодействие с циклоспорином. Не рекомендуется одновременно с иммуносупрессивным лечением проводить фототерапию, что связано с повышением риска фотокарциногенеза [12]. Важно также помнить, что во время лечения не проводится иммунизация живыми вакцинами.

Приводим клиническое наблюдение, касающееся подростка с тяжелым резистентным персистирующим течением АД, демонстрирующее неэффективность стандартной терапии и положительный ответ при использовании в лечении системного иммуносупрессивного препарата — циклоспорина А.

Больная А., 17 лет, поступила в Университетскую детскую клиническую больницу Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на изменения на коже в виде высыпаний, захватывающих практически всю поверхность кожных покровов, нестерпимый кожный зуд. Наследственностьотягощена по аллергическим заболеваниям по линии матери (бронхиальная астма, поллиноз). Ранний анамнез без особенностей. Аллергологический анамнез: лекарственной аллергии нет, пищевая непереносимость (со слов больной) сладкого, цитрусовых, красных овощей и фруктов в виде усиления высыпаний на коже.

Из анамнеза болезни: первые высыпания появились в возрасте 2 лет — вначале в позадишной области, затем распространились практически на всю поверхность кожи; сопровождалась выраженным зудом. Наблюдалась у специалистов с диагнозом: АД, тяжелое распространенное течение. Проводились курсы наружной терапии с использованием косметических кремов, ГКС-содержащих препаратов среднего класса биологической активности по европейской классификации. Заболевание протекало с периодами обострения и ремиссии, течение АД удавалось контролировать. С 7-летнего возраста отмечено прогрессирующее заболевание с увеличением площади поражения кожи, усилением зуда, снижением эффективности наружной терапии. Получала элиминационные диеты, но

без эффекта, а также курсы антигистаминных препаратов — супрастин, кетотифен, цетиризин, атакс; энтеросорбенты. Несколько раз находилась на стационарном лечении, в этот период проводились короткие пероральные курсы системных ГКС с кратковременным эффектом. Несмотря на проводимое лечение, заболевание непрерывно прогрессировало. Незначительное улучшение отмечалось в летние месяцы, однако клинической ремиссии достичь не удавалось, в связи с чем пациентка направлена на госпитализацию в нашу клинику.

При поступлении (февраль 2014 г.) состояние расценено как тяжелое по основному заболеванию из-за тотального поражения кожи и выраженного кожного зуда. Кожные покровы сухие, с диффузными проявлениями АД: эритема, шелушение, утолщение кожи и усиление кожного рисунка, множественные экскориации, трещины (см. рисунок, а). Внутренние органы — без патологических изменений. АД в пределах нормы (115/70 мм рт. ст.).

Лабораторное исследование. В общем анализе крови — выраженная эозинофилия — 20–21% ($1,2-1,7 \cdot 10^9/\text{л}$), биохимический анализ крови (содержание аспарат- и аланинаминотрансферазы — АСТ и АЛТ, щелочной фосфатазы — ЩФ, билирубина общего и прямого, белка общего и фракций, глюкозы, холестерина, триглицеридов, амилазы, γ -глутамилтранспептидазы — ГГТП, азота мочевины, мочевой кислоты, калия — К, магния — Mg, натрия — Na, хлора — Cl, кальция — Ca) в пределах нормы, уровень креатинина — 51 мкмоль/л (норма — до 81 мкмоль/л); общий IgE — 64 МЕ/мл; анитела к ВИЧ-1 и -2 — отрицательный результат, копрограмма — мыла, перевариваемая клетчатка — в умеренном количестве; в мазке с кожи высеив *Staphylococcus aureus* (10^5 КОЕ/тамп). Рентгенография органов грудной клетки: органической патологии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: изменения со стороны желчного пузыря — лабильный перегиб верхней трети, умеренное уплотнение стенки до 1,6 мм (норма — до 1,0 мм), симптом «плавающих хлопьев» при перемене положения тела. Эзофагогастродуоденоскопия: явления выраженного гастродуоденита (в просвете желудка натощак — большое количество мутной жидкости, слизи; слизистая оболочка желудка отечна, гиперемирована,

в пилорическом отделе на складках привратника — группа эрозий до 0,2 см без фибрина; складки утолщены, эластичные. Слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки отечна, гиперемирована, имеет зернистый вид). Уреазный тест положительный (+).

На основании модифицированных критериев Hanifin, Rajka установлен диагноз: АД, лихеноидная форма, тяжелое течение, обострение. Индекс SCORAD — 85. Сопут-

Режим дозирования циклоспорина А и контроля за лечением (по [12])

Режим дозирования	Обследование	
	до лечения	в процессе лечения
Стартовая суточная доза 5 мг/кг, разделенная на 2 приема, с последующим ее снижением на 0,5–1,0 мг/кг каждые 2 нед (в зависимости от клинического эффекта).	Двукратное измерение АД. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, клинический анализ мочи, липидный профиль, ферменты печени, креатинин, мочевина, мочевая кислота, Mg, К.	Регулярный контроль АД. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, липидный профиль, ферменты печени, креатинин, мочевина, мочевая кислота, Mg, К (каждые 2 нед в течение первых 2 мес, затем — каждые 2–3 мес).
Стартовая суточная доза 2,5 мг/кг с последующим ее повышением на 0,5–1,0 мг/кг каждые 2 нед (в зависимости от клинического эффекта)	Исключение ВИЧ-инфекции, туберкулеза, беременности	Ежегодно пробы для исключения туберкулеза. При необходимости — исключение ВИЧ-инфекции, беременности

ствующий диагноз: хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, обострение. Хронический дуоденит, обострение. Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Реактивные изменения поджелудочной железы.

В связи с непрерывно рецидивирующим тяжелым течением АтД, неэффективностью стандартного лечения, отсутствием противопоказаний было принято решение о назначении системной иммуносупрессивной терапии – циклоспорин А в дозе 200 мг/сут (4 мг/кг). Местно в течение 3 дней участки с наиболее выраженными изменениями (кисти, локтевые и подколенные сгибы) обрабатывали антисептическим средством (1% водный раствор метиленового синего) с дальнейшим использованием мази, содержащей ГКС сильного биологического действия (бетаметазона дипропионат) в сочетании с салициловой кислотой на протяжении 7 дней. Одновременно проводилось лечение сопутствующей патологии: курсовое лечение антацидами, ферментами, гастропротекторами (висмута трикалия дицитрат), железонная терапия. Для уменьшения зуда назначали антигистаминные препараты (лоратадин).

Уже в течение первых 2 нед приема циклоспорина А отмечена выраженная положительная динамика (уменьшение кожных проявлений, зуда). АД сохранялось в пределах 115–105/75–70 мм рт. ст. Отмечалось снижение количества эозинофилов до 12% ($0,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Уровень креатинина при контрольном обследовании через 2 нед составлял 63 мкмоль/л. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства. При выписке даны рекомендации по ограничению инсоляции, приему лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм циклоспорина, а также о необходимости регулярного контроля показателей крови (см. таблицу).

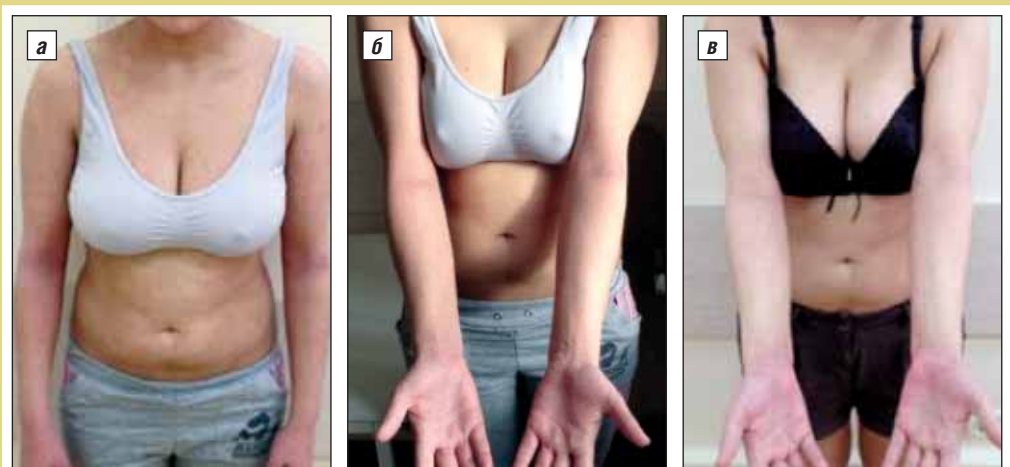
На 5-й неделе иммуносупрессивной терапии пациентка заболела ветряной оспой, в связи с чем доза циклоспорина А была уменьшена вдвое (2 мг/кг); на фоне уменьшения дозы состояние подростка не ухудшалось. Рекомендована госпитализация для контроля состояния и определения дальнейшей тактики лечения.

При повторном поступлении в стационар в мае 2014 г. отмечалось значительное улучшение состояния по основному заболеванию. На коже сохранялись вторичные элементы сыпи (очаги гиперпигментации, единичные рубцы) после перенесенной ветряной оспы, остаточные проявления АтД – гиперпигментация, утолщение кожи в области локтевых и коленных сгибов, усиление кожного рисунка в области кистей (см. рисунок, б). Индекс

SCORAD – 18. Внутренние органы – без патологии. АД – 105/65 мм рт. ст. В общем анализе крови эозинофилы 5% ($0,3 \cdot 10^9/\text{л}$), биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, билирубин общий и прямой, белок общий и фракции, глюкоза, холестерин, триглицериды, амилаза, ГГТП, азот мочевины, мочевая кислота, К, Mg, Na, Cl, Ca) – в пределах нормы, уровень креатинина – 54 мкмоль/л (норма – до 81 мкмоль/л); общий IgE – 34 МЕ/мл. В связи с выраженной положительной динамикой, достижением клинической ремиссии заболевания на 12-й неделе терапии было принято решение об отмене препарата. Доза циклоспорина А снижалась постепенно – на 25% каждые 4 дня.

В дальнейшем, через 1 мес после прекращения лечения возник рецидив: эритема, папулы, шелушение, утолщение кожи, усиление кожного рисунка в области кистей и локтевых сгибов (см. рисунок, в). Индекс SCORAD – 26. Назначено местное лечение 0,03% мазью такролимуса, которое позволяет пациентке контролировать течение заболевания до настоящего времени (в течение 2,5 года). Ранее в связи с диффузным тотальным поражением кожи, неприятными ощущениями, возникающими при нанесении препарата (боль, жжение), лечение местными ингибиторами кальциневрина было невозможно.

Таким образом, приведенное наблюдение демонстрирует эффективность применения циклоспорина А в ходе системной иммуносупрессивной терапии при тяжелом течении АтД. При регулярном контроле состояния пациентов лечение является безопасным и позволяет (иногда впервые) добиться ремиссии заболевания, что для пациента означает не просто улучшение состояния, ослабление кожного зуда и нормализацию сна, но играет важную роль в социальной адаптации, позволяет реализовать себя в жизни, ощущать себя счастливым, успешным, быть уверенным в себе. Необходимо оценивать качество жизни пациентов и правильно использовать все доступные в настоящий момент способы лечения заболевания.



Динамика кожных изменений у больной А. на фоне терапии: а – до начала лечения циклоспорином А – кожные покровы сухие, с диффузными проявлениями АтД: эритема, шелушение, утолщение кожи и усиление кожного рисунка, множественные экскориации, трещины; б – через 14 дней терапии циклоспорином А – значительная положительная динамика; в – рецидив заболевания через 2 мес после отмены циклоспорина А: усиление кожного рисунка в области кистей и локтевых сгибов

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. РААКИ, 2013.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с atopическим дерматитом, СПР, РААКИ, 2015. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf
3. Кудрявцева А.В. Возможности терапии тяжелых форм atopического дерматита у детей и подростков // *Вопр. практ. педиат.* – 2011; 6 (6): 51–6.
4. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И., Ларькова И.А. и др. Опыт использования Циклоспорина А (сандиммун-неорала) при лечении тяжелого течения atopического дерматита у подростка. Матер. научно-практ. конф. «Иммунитет и болезни», РААКИ, 2007; с. 52.
5. Iyengar S., Hoyte E., Loza A. et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2013; 162 (1): 89–93.
6. Короткий Н.Г., Хархарьян В.А., Тихомиров А.А. Влияние анти-IgE-терапии омализумабом на течение кожного процесса у детей, страдающих бронхиальной астмой и atopическим дерматитом // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2013; 92 (1): 118–23.
7. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. и др. Анти-IgE-терапия у ребенка с бронхиальной астмой и тяжелым atopическим дерматитом // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2015; 94 (2): 210–3.
8. Hamilton J., Ungar B., Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis // *Immunotherapy.* – 2015; 7 (10): 1043–58.
9. Jung Eun Kim, Hyun Jeong Kim, Bark-Lynn Lew, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment // *Ann. Dermatol.* – 2015; 27 (5): 578–92.
10. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И. Циклоспорин в терапии тяжелым форм atopического дерматита у детей // *Вопр. практ. педиат.* – 2009; 5 (4): 18–21.
11. Kudryavtseva A., Balabolkin I., Ksenzova L. et al. Cyclosporin A and resistant atopic dermatitis in children // *Allergy.* – 2015; 70 (101): 534.
12. Sidbury R., Davis D., Cohen D. et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014; 71: 327–49.

A CLINICAL EXAMPLE OF EFFECTIVE TREATMENT FOR A TEENAGER WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS

*Professor A. Kudryavtseva, MD; K. Neskorodova; K. Vidyakina; R. Mingaliev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

The use of the immunosuppressive drug cyclosporine A was successful in a 17-year-old adolescent with extremely severe atopic dermatitis.

Key words: dermatology, atopic dermatitis, cyclosporine A.