Качество жизни больных атопическим дерматитом и приверженность к наружной терапии

Е.А. ЛЫТКИНА[1], Н.Н. ПОТЕКАЕВ, У.Г. БИЛАЛОВА, Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.А. ЧЕРНИКОВА

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

The quality of life of the patients presenting with atopic dermatitis and their compliance with external therapy

E.A. LYTKINA, N.N. POTEKAEV, U.G. BILALOVA, N.G. KOCHERGIN, E.A. CHERNIKOVA

I.M. Sechenov First Moscow Medical University

Ключевые слова: атопический дерматит, качество жизни, приверженность к лечению.

Key words: atopic dermatitis, quality of life, compliance with therapy.

Сегодня атопический дерматит (АтД) большинством дерматологов признается хроническим иммунозависимым заболеванием кожи с генетической предрасположенностью, которая проявляется зудящими эритематозно-лихеноидными высыпаниями на разных участках кожного покрова, с особой частотой — на лице и шее, что в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов [1]. Для подавляющего большинства больных легкими и средними по тяжести формами АтД основным видом лечения являются наружные средств, так как именно они оказывают непосредственное симптоматическое лечебное воздействие на пораженную кожу больного. Поэтому, как правило, все больные АтД начинают терапевтические мероприятия именно с применения наружных средства. Если наружная терапия не приносит ожидаемого результата, часто следующим этапом становится физиотерапия, а если и она не дает эффекта, показанными становятся системные виды лечения, в том числе использование иммуносупрессивных и иммуномодулирующих препаратов. Такой порядок выбора терапии предполагает обеспечение ее большей безопасности в начале лечения при умеренных по тяжести формах заболевания.

При всем мультифакторном патогенезе АтД, включающем такие компоненты, как генетический, иммунологический, негативное воздействие факторов внешней среды, большое значение для хронизации процесса придается различным микроорганизмам, обсеменяющих кожу. В последнее время особое внимание придается дрожжеподобным грибам рода *Malassezia* spp., которые, обладая специфическими антигенными свойствами, выступают в качестве суперантигенов при АтД [2—4]. В частности, было показано, что они способны вызывать продукцию специфического IgE-опосредованного иммунного ответа, что приводит к дополнительным хроническим воспалительным проявлениям, в особенности локализующимся на коже головы, лица и шее, где колонизация *Malassezia* spp. особенно значительна [5—7]. Эти и другие исследования [8, 9] указывают на то, что *M. furfur*, *M. globosa* и *M. restricta* являются обычными изолятами на поверхности кожи как больных АтД, так и здоровых, при этом у больных кожная микрофлора обнаруживает бóльшую сочетаемость, чем у здоровых. Это позволяет считать, что поражение кожного покрова лица, шеи и плеч является характерным признаком гиперчувствительности к *Malassezia* spp., которая наблюдается примерно у 30–40% больных АД. IgE-антитела к *Malassezia* выявляют у 30—50% пациентов с поражением верхней части тела, причем их уровень нарастает после 4—5 лет жизни и коррелирует с тяжестью течения АтД.

Как известно, при АтД локализация поражения кожи на видимых для окружающих местах, и в первую очередь на лице, шее и руках, для значительной

© Коллектив авторов, 2011

[1]e-mail: nkocha@yandex.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;1:45

части больных приносит едва ли не самые большие страдания, усугубляя и без того сложный патогенез заболевания еще и психологическим компонентом. Именно такая локализация при хроническом течении рецидивирующего зудящего дерматоза создает особые проблемы для больного, снижая качество его жизни. По результатам проводимых психологических тестирований [10], у таких больных преобладают признаки депрессивного, тревожно-депрессивного и неврастенического синдромов.

При снижении качества жизни, связанного с кожным заболеванием, больные АтД могут проявлять ухудшение приверженности к наружным видам терапии. Термин «приверженность» сегодня часто используется взамен «комплаентность», которая, однако является характеристикой лишь самих терапевтических мероприятий (высоко- или низкокомплаентное лечение), в то время как приверженность — функция самого пациента.

Плохая приверженность к лечению приводит к срывам в терапии, особенно длительной, что неминуемо становится причиной плохих результатов лечения, поэтому больные часто считают наружную терапию малоэффективным средством лечения своего заболевания. Около половины больных АтД избегают применять прописанную врачом наружную терапию, и в первую очередь — с применением стероидных препаратов. Объясняется это во многих случаях малой верой больных в эффективность лекарства, неудобством его применения, временными и финансовыми затратами, боязнью побочных эффектов, неточными инструкциями и чрезмерно сложными схемами. Казалось бы, сама болезнь, снижающая качество жизни, должна мотивировать больных к лечению, однако на практике — наоборот: чем тяжелее протекает АтД, тем менее больные стремятся к лечению, которое, по их мнению, оказывается недостаточно эффективным. Возникает парадокс: чем тяжелее кожный процесс и хуже качество жизни, тем менее больные могут быть привержены к терапии. Безнадежность, беспомощность и депрессия еще более усугубляют состояние больного.

Степень приверженности к лечению зависит от множества факторов: характера заболевания, особенностей личности больного и самого лечения. Все это влияет как на приверженность к лечению, так и на его результат. В этом сложном взаимодействии результаты лечения влияют на удовлетворенность больного, которая в свою очередь обеспечивает уровень приверженности к лечению. Эффективность, безопасность, стоимость и сложность терапевтических мероприятий являются ключевыми компонентами приверженности к лечению. Среди них определяющим фактором отсутствия приверженности становится недостаточная эффективность лечения. Наличие, например стероидной фобии у пациента в значительной степени снижает его приверженность к лечению.

Еще одним фактором, негативно влияющим на приверженность к лечению, является тахифилаксия, т.е. быстрое угасание терапевтического ответа на лекарство или физиологически активный препарат после приема его первых нескольких доз. Это было описано в отношении применения наружных кортикостероидов [11]. Другие специальные исследования свидетельствуют о том, что тахифилаксия к наружным стероидам не наблюдается по крайней мере на протяжении 12 нед их регулярного применения [12]. Есть предположение, что развитие ранней тахифилаксии в клинической практике может объясняться скорее плохой приверженностью, нежели «усталостью» стероидных рецепторов, что подтверждено сравнительными исследованиями, результаты которых показывают, что уже через 8 нед лечения наблюдается снижение приверженоти на 40% [13].

Сама приверженность к лечению может улучшать качество жизни и становиться мотивирующим фактором к еще большей приверженности и, соответственно, к большему улучшению качества жизни. Негативное отношение к лечению не только самого больного, но и членов его семьи также может приводить к низкой приверженности и худшим результатам терапии. Таким образом, приверженность к лечению сильно влияет и на качество жизни родственников больного.

Результатом недостаточной приверженности к лечению являются ухудшение прогноза, частые госпитализации и относительно более высокие расходы на здоровье, в то время как повышение приверженности ассоциируется с улучшением здоровья в целом, что наблюдается, как известно, даже у больных, получающих плацебо. Вообще последствия низкой приверженности к лечению больных хроническими кожными заболеваниями, в частности, наружной терапии АтД, изучено недостаточно.

По данным доказательной медицины, к эффективным наружным средствам при атопическом дерматите относятся кортикостероидные препараты и ингибиторы кальцийневрина — пимекролимус и такролимус, которые свободны от нежелательных побочных эффектов стероидов, обладают избирательной иммуносупрессией и уже доказали свою эффективность при АтД. Ведущим представителем наружных ингибиторов кальцийневрина, по мнению большинства исследователей [14—16], является такролимус, который обладает избирательным иммуномодулирующим действием и выраженной противовоспалительной активностью при АтД, сопоставимой с таковой наружных кортикостероидов средней силы. Многочисленные международные срав-

нительные исследования [17—19] доказали высокую эффективность и безопасность такролимуса при АтД. Сегодня в мире уже более 20 млн больных АтД применяют этот препарат. Он существует в виде мази 0,03% концентрации для применения у взрослых и детей с 2 лет, а также в 0,1% концентрации — для взрослых. Даже при длительном применении (до 4 лет) такролимус во многих исследованиях демонстрировал хороший профиль безопасности, высокую эффективность без риска развития атрофии кожи и других побочных эффектов, свойственных наружным стероидам. Основным показанием для такролимуса является АтД средней и тяжелой степени, особенно при локализации на лице и шее.

Если признать сенсибилизацию к грибам рода *Malassezia* одним из значимых триггерных факторов в патогенезе АтД [20], становятся логичными поиски комбинаций обычного лечения этого заболевания противогрибковыми средствами, особенно когда в клинической картине доминируют поражения кожи лица и шеи. Известно, что после наружного применения у больных АтД 2% крема кетоконазола наблюдаются значительные позитивные изменения: уменьшение популяции грибов рода *Malassezia* [21]. Включение 2% крема кетоконазола в стандартную терапию приводило к уменьшению колонизации *Malassezia* spp. на коже пациентов на 90%, улучшая эффективность терапии до 70%. Более того, было установлено, что *in vitro* сочетание азоловых препаратов с такролимусом приводит к синергическому антимикотическому эффекту против *Malassezia*. Клиническое испытание этой комбинации препаратов на коже лица и шеи у больных АтД обнаружило ее эффективность на уровне 66,6% как в плане уменьшения обсеменения кожи грибами, так и клинического улучшения. Полученные результаты позволили заключить, что грибы рода *Malassezia* являются одним из факторов обострения АтД, и устранение этих микроорганизмов с поверхности кожи приводит к значительному клиническому улучшению.

Как показали исследования *in vitro*, такролимус сам по себе обладает ингибирующей активностью против большинства из 11 разновидностей грибов рода *Malassezia*, взятых от 125 больных АтД в минимальной ингибирующей концентрации от 16 до 32%. [22]. По мнению исследователей, комбинация азоловых препаратов с такролимусом обладает синергическим эффектом против изолятов *Malassezia* spp. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших клинических исследований в попытках уменьшить обсемененность кожи больных АтД грибами рода *Malassezia*.

Были предприняты предварительные клинические наблюдения за специально подобранной группой взрослых больных АтД с доминирующей локализацией высыпаний на коже лица и шеи, которые в качестве монотерапии получали наружно 0,1% такролимус в виде мази на протяжении 2 нед. Основные изменения на коже сводились к застойной слегка шелушащейся эритеме в области лба, вокруг глаз, рта и частично на передней поверхности шеи, при этом больные испытывали умеренное чувство жжения и зуд. Оценку исходной тяжести клинических проявлений и динамики процесса в ходе лечения проводили с применением Дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) и Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). ДИШС по аналогии с SCORAD или EASI применяется для оценки выраженности симптомов АД и других экзематозных процессов, но без учета площади поражения, что соответствовало целям нашего наблюдения. ДИКЖ, как известно, используется для оценки степени негативного влияния симптомов кожного заболевания на различные аспекты жизни больного и позволяет проследить динамику заболевания в процессе терапии.

Перед началом лечения средний групповой показатель ДИШС у наблюдавшихся больных составлял 17,4±3,2, а ДИКЖ — 19,5±3,3, что при совместном анализе показывает около 75% от максимально возможной оценки тяжести состояния и с общеклинической точки зрения представляется эквивалентным понятию среднетяжелого АД. После 2 нед наружного применения такролимуса снизился средний показатель ДИШС до 5,1±1,3 и ДИКЖ — до 3,8±1,1, что при совместном анализе обозначает более чем 70% редукцию оцениваемых параметров от их исходного уровня. Общеклиническая оценка результатов лечения может быть признана значительным улучшением, близким к клинической ремиссии. Помимо этого, у части наблюдавшихся больных был проведен лабораторный мониторинг обсемененности очагов атопического поражения *Malassezia* spp. до и по окончании лечения, который показал значительное уменьшение присутствия этих грибов в местах нанесения такролимуса.

Таким образом, результаты этого предварительного пилотного исследования подтверждают не только высокую эффективность такролимуса при атопическом дерматите вообще, но и его возможный клинический антимикотический эффект в отношении грибов *Malassezia* spp., который, может явиться дополнительным механизмом терапевтической эффективности этого препарата при АтД с локализацией на лице. Кроме того, с точки зрения оценки степени приверженности к наружному лечению, такролимус, на наш взгляд, в очень большой степени удовлетворяет позитивным аспектам этого понятия, что, однако требует дальнейших, более углубленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кочергин Н.Г.* Атопический дерматит, чувствительные участки кожи и выбор наружной терапии. Вест дерматол венерол 2009;4:80—85.
2. *Арзуманян В.Г., Сердюк О.А.* Диагностический антигенный препарат из дрожжей Malassezia furfur. Успехи медицинской микологии. Всероссийский микологический конгресс, 4-й: Материалы. М 2006;8:71—73.
3. *Scheynius A. et al*. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. Int Arch Allergy Immunol 2002;127:3:161—169.
4. *Zargari A., Midgley G., Back O. et al*. IgE-reactivity to seven Malassezia species. Allergy 2003;58:4:306—311.
5. *Соболев А.В., Котрехова Л.П. и др*. Роль грибов Malassezia furfur при атопическом дерматите. Успехи медицинской микологии. Всероссийский микологический конгресс, 4-й: Материалы. М 2006;7:83—84.
6. *Aspres N., Anderson C.* Malassezia yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. Austral J Dermatol 2004;45:4:199—207.
7. *Petkovic L., Kranjcic-Zec I.* First case of Malassezia globosa isolation in Serbia. Srp Arh Celok Lek 2003;131:11—12:454—457.
8. *Faergemann J.N.* The Role of Malassezia in skin diseases. CD EADV 2010;S28.5.
9. *Mansouri P. et al*. Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, and normal subjects. CD EADV 2009;FC04.5.
10. *Львов А.Н.* Особенности психосоматического статуса больных атопическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2001.
11. *Vivier A., Stoughton S.* Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. Arch Dermatol 1975;111:581—583.
12. *Miller J. et al.* Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids. J Am Acad Dermatol 1999;41:546—549.
13. *Carroll C.L. et al.* Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8-week clinical trial. J Am Acad Dermatol 2004;51:212—216.
14. *Chambers C.A. et al.* An economic analysis of tacrolimus ointment used as maintenance treatment versus standard treatment in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Norway. CD EADV 2010;P62.
15. *Paul C.* Exploring safety in the long term. CD EADV 2010;SAT13.1.
16. *Poole C.D. et al*. Health related utility & cost-effectiveness of treatment with tacrolimus ointment vs topical corticosteroids for adults with moderate to severe atopic dermatitis. CD EADV 2010;P90.
17. *Akdis C.A. et al*. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: PRACTALL Consensus Report. J Allergy Clin Immunol 2006;118:152—169.
18. *Ashcroft D.M. et al*. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2005;330:516.
19. *Hultsch T., Kapp A., Spergel J*. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2005;211:174—187.
20. *Мокроносова М.А.* Аллергия на дрожжи рода Malassezia у больных атопическим дерматитом. Леч врач 2009;4:45—47.
21. *Tajima M.* Malassezia species in patients with seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2005;46:3:163—167.
22. *Sugita T. Tajima M. et al*. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted Malassezia species. J Clin Microbiol 2005;43:6:2824—2829.