

Опыт применения препарата Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония) при atopическом дерматите в России

Феденко Е.С.¹, Елисютина О.Г.¹, Каримова И.М.²

¹ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

²Медицинская корпорация RHANA Россия, Москва.

Введение

Атопический дерматит (АтД) – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1]. В течение последних десятилетий наблюдается существенный рост заболеваемости АтД, отмечается тенденция к более тяжелому течению заболевания

и развитие непрерывно рецидивирующих форм заболевания, протекающих с явлениями присоединения вторичной инфекции, устойчивых к традиционной терапии [2].

Основная роль в этиологии и патогенезе АтД принадлежит генетически детерминированной патологии иммунного ответа, при которой отмечен дисбаланс Th1 и Th2-лимфоцитов, повышение дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса, приводящие к увеличению продукции **IgE-антител** и **изменению** иммунологической реактивности кожи [3]. Для реализации IgE-зависимого иммунного ответа и появления клинических симптомов необходимо воздействие различных неблагоприятных внешних и внутренних факторов, называемых факторами риска или триггерами, которые могут провоцировать возникновение обострения АтД у генетически предрасположенных лиц. Наиболее важное значение имеют аэроаллергены, ирританты (физические наружные раздражители), стрессовые факторы, пищевые продукты, гормональные факторы, а также некоторые инфекционные агенты. Так, *S.aureus* является доминирующим микроорганизмом в патогенезе АтД: в 80-95 % случаев определяется на коже больных АтД в высокой плотности, вызывает развитие пиодермий, которые трудно поддаются антибактериальной терапии. Энтеротоксины *S. aureus*, т.н. суперантигены, выступают в качестве классических аллергенов, потенцирующих выработку специфических антител класса IgE с одной стороны, и вызывают поликлональную активацию иммунной системы с другой стороны, способствуя развитию аутоиммунного ответа [4]. Попытки элиминировать *S. aureus* с кожи больных АтД не приносят желаемого результата: использование даже высоких доз системных антибиотиков оказывает кратковременное действие: после курса антибактериальной терапии плотность *S. aureus* на коже возвращается к исходному уровню [5]. Нередко АтД осложняется грибковыми инфекциями, обусловленными дрожжевыми грибами рода *Malassezia* и *Candida*, требующими длительных курсов системных противогрибковых препаратов, обладающих гепатотоксическим действием [6].

Лечение больных, в особенности с тяжелыми формами АтД, является нелегкой задачей. Современные подходы к терапии АтД включают первичную профилактику сенсибилизации пациентов (элиминационные режимы); купирование обострения заболевания с использованием системных ГКС, антигистаминных препаратов; контроль за состоянием аллергического воспаления (наружная и системная базисная терапия); коррекцию выявленных сопутствующих заболеваний; коррекцию иммунологических нарушений, сопровождающих АтД [7].

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

В последние годы были разработаны различные методы иммунокоррекции при АтД с включением в терапию препаратов тимических гормонов (тимоген), рекомбинантного

γ -интерферона и α -интерферона, индукторов интерферонов (циклоферон), иммуномодуляторов широкого спектра действия (диуцифона, ликопида, полиоксидония), однако строго контролируемые испытания эффективности и безопасности иммуномодулирующих средств при АтД проводились лишь с отдельными препаратами. Положительный эффект у больных АтД, в особенности с часто рецидивирующей пиодермией, отмечен при применении полиоксидония, диуцифона, ликопида [8,9].

Вследствие этого, применение новых иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии АтД является чрезвычайно актуальным.

Одним из новых препаратов, обладающих иммуностропным и дезинтоксикационным действием, является Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония). Препарат представляет собой гидролизат плаценты человека, состоящий из смеси различных водорастворимых цитокинов, аминокислот, пептидов, нуклеозидов и нуклеотидов, факторов роста, и представляет собой жидкость, полученную из плаценты человека в результате ее обезжиривания ацетоном и гидролиза с применением соляной кислоты. Препарат Лаеннек разрешен в Российской Федерации для медицинского применения в качестве гепатопротекторного средства (регистрационное удостоверение ПН $\text{\textcircled{0}}$ 013851/01-2002 от 12.08.2003г)

В составе Лаеннека содержатся факторы роста (GF): **инсулиноподобный IGF**, гепатоцитов HGF, фибробластов (FGF), эпидермальный EGF, фактор роста нервов NGF, фактор роста колоний гранулоцитов G-CSF и макрофагов M-GSF, трансформирующий фактор роста клеток – B1 TGF B1, факторы роста PDGF-BB, VEGF, TNF- α , интерлейкины 1,2,3,4,5,6,8,10,12, эритропоэтин, интерферон γ , лептин, дегидроэпиандростерон, низкомолекулярные пептиды, нуклеиновые кислоты, органические кислоты, нуклеозиды, 18 аминокислот, гликозаминогликаны: глюкоуроновая и гиалуроновая кислоты, хондроитинсульфат, витамины группы B, PP, C и D.

Цитокины, входящие в состав Лаеннека, активизируют метаболизм здоровой клетки, стимулируют обменные процессы, усиливают митогенную активность T, B и NK **клеток**, обеспечивают резорбцию избыточной соединительной ткани в печени, и таким образом, предотвращают развитие фиброза. Нуклеиновые и органические кислоты, нуклеозиды усиливают синтез белка. Содержащиеся в плацентарном экстракте витамины обеспечивают антиоксидантное и восстанавливающее действие препарата. Эпидермальный фактор роста EGF стимулирует обновление и размножение эпителиальных клеток, нормализует функцию меланоцитов, фактор роста фибробластов FGF активизирует выработку коллагена и эластина. Инсулиноподобный IGF способствует нормализации уровня гормона роста. Фактор роста гепатоцитов HGF играет большую роль в восстановлении клеток печени за счет стимуляции регенерации с помощью механизмов пролиферации клеток и синтеза ДНК – гепатоцитов, уменьшения цитолитической ферментной активности (AcAt, AlAt, ЩФ, билирубин).

В ранее проведенных японскими учеными исследованиях **in vivo** и **in vitro** было показано, что в низких дозах препарат Лаеннек достоверно увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, проявляющаяся

в способности уничтожать захваченный ими стафилококк. Установлено, что действие Лаеннека в низких дозах на культуру моноцитов периферической крови здоровых доноров выражается в тенденции к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО α и ИЛ 6), а в высоких дозах препарата подавляет продукцию этих цитокинов. Также было показано, что Лаеннек в низких дозах стимулирует цитотоксическую активность НК – клеток. Таким образом, препарат Лаеннек *in vitro* проявляет иммуномодулирующие свойства за счет способности стимулировать гуморальный иммунный ответ и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров, что было подтверждено *in vivo* [10, 11].

Описанные иммуномодулирующие свойства препарата, а также его способность увеличивать бактерицидную активность лейкоцитов в отношении стафилококка являются теоретической предпосылкой к его использованию в качестве иммуномодулятора при средне-тяжелых и тяжелых формах АтД, в особенности с признаками вторичного инфицирования на фоне высокой контаминации кожи *S. aureus*.

Помимо иммунотропной активности Лаеннек обладает гепатопротекторными и дезинтоксикационными свойствами, что является дополнительным преимуществом его использования у больных АтД, у которых имеются признаки интоксикации на фоне тяжелого поражения кожи, а также нарушения функции желудочно-кишечного тракта, в том числе и гепато-билиарной системы, требующие проведения массивной фармако-терапии.

Целью нашего исследования явилась оценка безопасности и клинической эффективности препарата Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония) в комплексной терапии пациентов с АтД в открытом сравнительном рандомизированном исследовании по утвержденному Бюро ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора протоколу. Исследование было проведено как открытое на базе отделения аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России.

Материалы и методы. Для проведения исследования была отобрана группа из 60 пациентов с АтД средне-тяжелого ($n=42$) и тяжелого течения ($n=18$): 39 женщин и 21 мужчина, в возрасте от 18 до 52 лет (средний возраст $28\pm 4,2$). Все включенные в исследование пациенты соответствовали критериям включения испытуемых в исследование, согласно утвержденному протоколу.

Все пациенты с подтвержденным диагнозом АтД были рандомизированы на 2 группы методом случайной выборки. Пациенты группы 1 (опытная группа $n=30$), 20 женщин и 10 мужчин, средний возраст $25\pm 3,2$, получали стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС: топические ГКС (ТГКС) средней степени активности (мометазона фураат или гидрокортизона 17 бутират однократно в сутки), индифферентные смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты 1 и 2 поколений и препарат Лаеннек по утвержденной схеме.

Пациенты группы 2 (контрольная группа $n=30$), 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст $30\pm 1,4$, получали только стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС.

Схема введения препарата была следующей: Лаеннек 10 мл разводили ex tempore в 250 мл раствора натрия хлорида 0,9%. Препарат вводили пациентам 3 раза в неделю в дозе 10 мл с интервалом в 2 дня, курс лечения составил 10 инъекций.

Режим введения: внутривенно капельно в локтевую вену (после проведения биологической пробы). Скорость введения составляла 90 – 120 кап/мин.

После завершения лечения динамическое наблюдение за больными было продолжено в течение 3 месяцев. Частота визитов составляла 1 раз в месяц.

На каждого из пациентов, включенных в исследование, была заведена индивидуальная регистрационная карта, которая содержала данные о возрасте пациента, диагнозе, сопутствующей патологии, сроках начала лечения, применяемых лекарственных средствах, отражала динамику клинических и лабораторных показателей в процессе лечения и наличие нежелательных явлений.

Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на протяжении всего исследования, на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными показателями состояния пациентов (жалобы, данные физикального осмотра, АД, ЧСС, лабораторные показатели) и изучения частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с введением препарата.

Для оценки клинической эффективности применения препарата Лаеннек при АтД применялись следующие критерии:

- изменение индекса SCORAD [11]
- изменение исследовательской глобальной оценки (IGA), которая оценивалась в баллах от 0 до 5:
 - 0** – чистая кожа (нет признаков воспаления)
 - 1** – почти чистая кожа (едва определяемая эритема, едва определяемые признаки инфильтрации/образование папул)
 - 2** – легкий АтД (слабая эритема, слабая инфильтрация/ слабо выраженные папулы)
 - 3** – среднетяжелый АтД (умеренная эритема, умеренная инфильтрация/ умеренно выраженные папулы)
 - 4** – тяжелый АтД (сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы)
 - 5** – очень тяжелый АтД (сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы с выделениями/образование корочек)
- изменение оценки тяжести зуда по 4-х бальной шкале:
 - 0** – нет зуда
 - 1** – слабый зуд (единичные расчесы).
 - 2** – умеренный зуд (постоянный или интермиттирующий зуд/расчесы, не влияющие на сон)
 - 3** – тяжелый зуд (тяжелый беспокоящий зуд, расчесы, влияющие на сон).
- изменение субъективной оценки пациента по 4-х бальной шкале:

0 – полное исчезновение симптомов АтД

1 – симптомы АтД хорошо поддаются лечению.

2 – симптомы АтД не очень хорошо поддаются лечению

3 – симптомы АтД вообще не поддаются лечению

• изменение потребности пациентов в системных антигистаминных препаратах и ТГКС оценивались количественно по числу пациентов, которые использовали данные препараты.

Для оценки безопасности применения препарата Лаеннек при АтД двукратно в ходе исследования – до начала курса лечения (0 день) и после окончания курса лечения (28 день) всем пациентам было проведено лабораторное общеклиническое и иммунологическое обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови (общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин), субпопуляции Т-лимфоцитов, иммуноглобулины классов А, М, G, E, исследование фагоцитарного звена.

Аллергологическое исследование (кожные скарификационные тесты, определение специфических IgE антител) проводилось однократно до начала исследования.

Оценка переносимости препарата Лаеннек произведена на основании субъективных ощущений больного и сведений о возникновении нежелательных явлений. Все нежелательные явления были учтены и проанализированы для установления возможной связи с приемом препарата. В данном открытом исследовании все анализы безопасности и эффективности осуществлялись с использованием методов описательной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0».

Результаты исследования

1. Клиническая характеристика группы больных АтД

Всего в исследование было включено 60 пациентов с АтД среднего (n=42) и тяжелого течения (n=18) – **39 женщин и 21 мужчина, в возрасте от 18 до 52 лет (средний возраст 28±4,2)**. Все пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки. Пациенты группы 1 (опытная группа n=30) получали стандартную терапию и препарат Лаеннек по утвержденной схеме. Пациенты группы 2 (контрольная группа n=30), **19 женщин и 11 мужчин, средний возраст 30±1,4**, получали только стандартную терапию АтД за исключением системных ГКС. В таблице 1 представлены основные клинические, аллергологические и иммунологические показатели у больных с АтД 1-й и 2-й групп до начала лечения.

Таблица 1. Клиническая, аллергологическая и иммунологическая характеристика больных АтД групп 1 и 2 до начала лечения (n=60).

| Показатель | Группа 1 (n=30) | Группа 2 (n=30) |
|--|--------------------|--------------------|
| Пол | | |
| Мужской | 10 (33,3%) | 11 (36,7%) |
| Женский | 20(66,7%) | 19 (63,3%) |
| Возраст (M±m) | 25±3,2 | 30±1,4 |
| Тяжесть течения АтД | | |
| Средняя | 22(73,3%) | 20 (66,7%) |
| Тяжелая | 8 (26,7%) | 10 (33,3%) |
| SCORAD (M±Sd) | 48,4±9,2 | 51,2±11,6 |
| IGA (M±Sd) | 3,9±2,1 | 4,1±2,2 |
| Тяжесть зуда (M±Sd) | 2,6±1,4 | 2,7±1,3 |
| Субъективная оценка пациента (M±Sd) | 2,1±2,1 | 2,4±2,0 |
| Потребность в лекарственных средствах (% пациентов) | | |
| антигистаминных | 20 (66,7%) | 21 70%) |
| ТГКС | 28 (93,3%) | 29 (96,7%) |
| IgE общ., МЕ/мл (M±Sd) | 1260±571,2 | 1848,4±641,3 |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам (%) | 28 (93,3%) | 25 (83,3%) |
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам (%) | 20 (66,7%) | 24 80%) |
| Эозинофилия периферической крови (M±m) | 8,9±2,2 | 11,4±3,6 |

Как видно из таблицы 1, среднее значение индекса SCORAD до начала лечения составляло 48,4±9,2 в группе 1 и 51,2±11,6 в группе 2. IGA до начала лечения составляла 3,9±2,1 и 4,1±2,2 в группах 1 и 2, соответственно. Тяжесть зуда – 2,6±1,4 и 2,7±1,3, субъективная оценка пациента 2,1±2,1 и 2,4±2,0 в группах 1 и 2, соответственно.

При оценке потребности в медикаментах до начала лечения препаратом Лаеннек потребность в ТГКС была отмечена у большинства пациентов: у 28 (93,3%) пациентов группы 1 и у 29 (96,7%) пациентов группы 2. Потребность в применении АГ препаратов отмечена у 20 (66,7%) и у 21 70%) пациентов группы 1 и 2, соответственно.

У большинства обследованных пациентов показатель уровня IgE общего в сыворотке крови превышал нормальные значения во много раз, так среднее значение данного показателя в группе 1 составляло 1260±571,2 МЕ/мл, в группе 2 – 1848,4±641,3 МЕ/мл. Также у большинства пациентов было отмечено повышение уровня эозинофилов в периферической крови: среднее значение данного показателя в группе 1 составляло 8,9±2,2, в группе 2 – 11,4±3,6. Средние значения остальных показателей клинического и иммунологического анализа крови не превышали нормальных значений.

У большинства больных выявлена сенсibilизация к различным группам аэроаллергенов. Так, сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 93,3% пациентов группы 1 и у 83,3% пациентов группы 2. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам выявлена у 66,7% и у 80% пациентов, соответственно.

Таким образом, исследуемые группы больных с АтД среднетяжелого и тяжелого течения были однородными по клиническим, аллергологическим и иммунологическим признакам.

2. Результаты исследования клинической эффективности применения препарата Лаеннек у больных АтД

Все 30 больных АтД группы 1, включенных в исследование, получили полный курс лечения (10 инъекций Лаеннека). После окончания курса у большинства пациентов отмечен положительный эффект от проведенного 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 АтД (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 АтД было обусловлено множественной сопутствующей патологией ЖКТ, эндокринной системы, а также отсутствием адекватной терапии и ухода за кожей в течение длительного времени.

В таблице 2 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 2. Изменение клинических критериев при проведении курса лечения препаратом Лаеннек у больных АтД.

| 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* |
| Субъект. 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** | 4** |
| Абс./% | (66,7) | (60) | (60) | (56,7) | (50) | (36,7) | (43,3) | (33,3) | (33,3) | (20) | (13,3) |
| Потребность в ГКС | 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 χ^2 , $p < 0,01$)

Как видно из результатов, представленных в таблице 3, в процессе лечения отмечалось уменьшение основных симптомов АтД (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 $23 \pm 12,0$ 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 АтД.

Таким образом, применение препарата Лаеннек в дозе 10 мл при десятикратном введении с интервалом между инъекциями в 2 дня в составе комплексной терапии больных АтД 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.

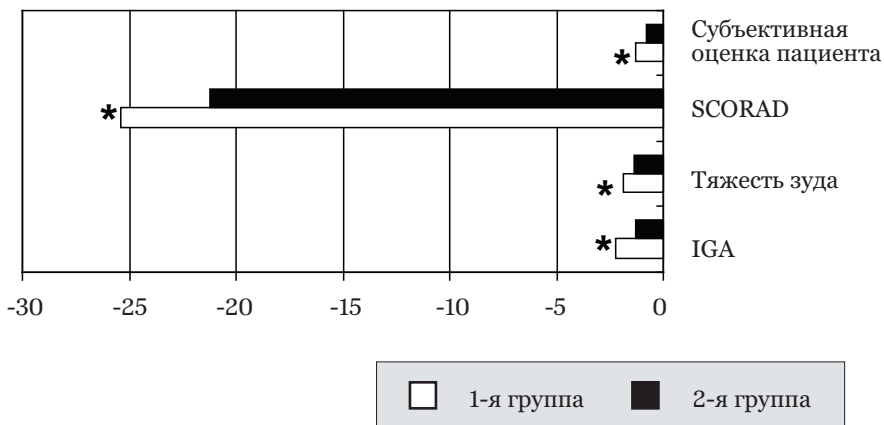
3. Результаты исследования клинической эффективности применения препарата Лаеннек при сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию АтД

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

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. 1).

Рисунок 1. Сравнение клинической эффективности лечения по разности (между оценкой к 28 дню исследования и начальной оценкой) основных показателей у больных с АтД, 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 АтД, 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 АтД при включении в схему лечения препарата Лаеннек по сравнению с применением стандартной фармакотерапии.

При сравнении потребности в медикаментозной терапии у больных АтД 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 АтД позволяет достигнуть более выраженного уменьшения основных симптомов АтД по сравнению с применением стандартной фармакотерапии. Также включение препарата Лаеннек в комплексную терапию больных АтД приводит к уменьшению потребности в ТГКС и АГ препаратах у больных АтД.

4. Результаты иммунологического обследования у больных АтД при применении препарата Лаеннек

При применении препарата Лаеннек у больных АтД 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 таблице 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)

Таблица 3. Изменение показателей иммунного статуса у пациентов группы 1 до начала и после окончания курса лечения (M±m).

| | CD3 | CD4+ | CD8+ | CD4+/CD8+ | CD19+ | Фагоцитарный индекс (нф) | Фагоцитарный индекс (мц) | IgG | IgA | IgM | IgE |
|---------|--------|--------|--------|-----------|--------|--------------------------|--------------------------|--------------|-------------|------------|----------------|
| Норма | 55-80% | 31-51% | 19-40% | 1,0-2,5 | 5-19% | 70-95 | 60-85 | 900-1800 мг% | 100-350 мг% | 80-250 мг% | до 130 (МЕ/мл) |
| 0 день | 64±6,7 | 42±4,3 | 34±4,0 | 1,3±0,4 | 8±1,4 | 83±4,9 | 73±7,3 | 1236±121 | 254±18 | 122±10 | 1260±571 |
| 28 день | 68±2,9 | 44±6,7 | 37±4,0 | 1,8±0,3 | 10±2,9 | 89±6,9 | 77±5,2 | 1482±198 | 222±36 | 184±18 | 1010±630 |

5. Результаты исследования безопасности применения препарата Лаеннек у больных АтД

Оценка жалоб и физикальное обследование пациентов проводилось при каждом визите. Патологических изменений со стороны органов и систем при осмотре, физикаль-

ном исследовании не отмечалось. Показатели артериального давления, пульса и частоты дыхания сохранялись стабильными в течение всего периода наблюдения.

При оценке частоты нежелательных явлений учитывались следующие параметры: ухудшение общего самочувствия (головная боль, слабость и др.), усиление зуда кожи, обострение АтД, появление крапивницы, изменение ЧСС и АД, анафилактические реакции и развитие гинекомастии.

В единичных случаях отмечалось усиление зуда кожи после инъекции Лаеннека – у 6,7% пациентов с тяжелым течением АтД, что, вероятнее всего, было обусловлено тяжелым течением АтД. В дальнейшем у этих пациентов было отмечено уменьшение интенсивности кожного зуда.

Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано каких-либо аллергических реакций, включая анафилактический шок. Обострения АтД не отмечено ни у одного их пациентов.

Жалобы на ухудшение общего самочувствия – головную боль были дважды отмечены у 1 пациента. Головная боль проходила самостоятельно в течение нескольких часов. При дальнейшем введении препарата данный пациент не отмечал появления головной боли и каких – либо других симптомов ухудшения общего самочувствия.

Таким образом, применение препарата Лаеннек в суточной дозе 10 мл при десятикратном введении с интервалом между инъекциями 2 дня у больных с АтД не приводило к развитию каких-либо нежелательных явлений.

Оценка безопасности проводилась также на основании изменения лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови.

Существенных отклонений показателей гемоглобина, эритроцитов, общего количества лейкоцитов выявлено не было. Отмечалось достоверное уменьшение количества эозинофилов в периферической крови по сравнению с показателями на 0 день исследования. Так, до лечения среднее значение содержания эозинофилов у пациентов группы 1 составляло $8,9 \pm 2,2\%$, а после лечения – $4,6 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). **Изменение данного параметра может свидетельствовать об уменьшении аллергического воспаления на фоне проводимой терапии.**

При анализе изменений со стороны показателей биохимического анализа крови у пациентов группы 1 отмечено достоверное уменьшение среднего значения АлТ, которое до лечения составляло $38,6 \pm 2,0$ Ед/л, а на 28 день – $22,7 \pm 2,6$ Ед/л. Также отмечена тенденция к уменьшению средних значений АсТ и уровня общего билирубина, которые до лечения составляли $39,0 \pm 2,7$ Ед/л и $22,1 \pm 3,5$ мкмоль/л соответственно, а после лечения – $28,3 \pm 1,4$ Ед/л и $18,4 \pm 1,8$ мкмоль/л. Достоверных изменений показателей общего белка, креатинина и глюкозы не выявлено.

После окончания основного курса лечения динамическое наблюдение за больными было продолжено в течение 3 месяцев. У 25 (83,3%) пациентов сохранялось состояние носительной клинической ремиссии АтД. У 5 (16,7%) пациентов с тяжелым течением АтД отмечались умеренно выраженные обострения заболевания в виде усиления зуда кожи,

увеличения количества высыпаний. Данные обострения были связаны с началом сезона цветения причинно-значимых растений, а также с погрешностями в диете и стрессовыми ситуациями. Среднее значение индекса SCORAD, IGA, индекса зуда кожи и субъективной оценки пациента несколько увеличились по сравнению с их значениями сразу после окончания терапии препаратом Лаеннек, однако сохранялось их достоверное уменьшение по сравнению с 0 днем исследования до начала лечения. Среднее значение индекса SCORAD $26 \pm 9,0$ через 1 мес. после окончания терапии и $29 \pm 10,0$ через 2 мес. после окончания терапии. IGA составляла $1,9 \pm 0,7$ и $2,3 \pm 1,0$, индекс тяжести зуда $0,4 \pm 0,3$ и $1,0 \pm 0,8$, а субъективная оценка пациента: $0,5 \pm 0,7$ и $1,4 \pm 0,7$ через 1 и 2 месяца после лечения, соответственно. Некоторые пациенты периодически использовали ТГКС и АГ препараты. Так, через 3 месяца потребность в ТГКС отмечали 6 (20%) пациентов, а потребность в АГ и 8 (26,7%). Данные результаты представлены выше (в таблице 4).

Нежелательных побочных явлений в течение 3 месяцев наблюдения не отмечено ни у одного из пациентов. Таким образом, стойкая клиническая ремиссия АтД в течение 3 месяцев отмечалась у 83,3% пациентов.

Заключение

Таким образом, опыт применения препарата Лаеннек («Japan Bioproducts Industry Co., Ltd», Япония) при АтД в России позволил сделать следующие выводы:

1. Препарат Лаеннек эффективен в лечении АтД средне-тяжелого и тяжелого течения и приводит к клинической ремиссии АтД в течение 3 месяцев у 83,3% пациентов.
2. Применение препарата Лаеннек в комплексной терапии АтД приводит к более выраженному уменьшению основных симптомов АтД по сравнению с контрольной группой.
3. Включение препарата Лаеннек в комплексную терапию больных АтД приводит к уменьшению потребности в топических ГКС и антигистаминных препаратах у больных АтД.
4. При введении препарата Лаеннек больным АтД отмечено достоверное уменьшение среднего значения содержания эозинофилов в периферической крови данных больных и тенденция к уменьшению уровня IgE общего в сыворотке крови больных

АтД, что может являться лабораторными критериями уменьшения аллергического воспаления у больных АтД.

5. Препарат Лаеннек безопасен и хорошо переносится больными с АтД и не оказывает негативного влияния на клинические и лабораторные показатели.
6. Препарат Лаеннек может быть рекомендован для лечения обострений хронического АтД в комплексной терапии.

Литература

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. Под ред. Р.М.Хайтова, А.А. Кубановой – М., Фармарус-принт, 2002, 192 с.
2. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy*. 2001, v. 56, p.1034-1041
3. Bieber T., Novak N. New concepts of atopic dermatitis. From non-IgE-mediated via IgE-mediated to autoimmune inflammation. *Allergy Clin Immunology Int – J World Allergy Org*. 2005, v. 17, p.26-29.
4. Leung D.Y.M. Role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Atopic dermatitis* edited by T.Bieber, D.Y. M. Leung, Marcel-Dekker, Inc. New-York-Basil, 2002, p. 401-418.
5. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: A guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; v. 22, p. 406-419.
6. Back O., Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2001, v.15, p.34-38.
7. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под редакцией Р.М.Хайтова, Н.И.Ильиной. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, 656с.
8. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Эффективность полиоксидония при некоторых формах первичных иммунодефицитов (ОВИН) и при вторичных иммунодефицитных состояниях. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2000, №1, с. 41-43.
9. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению, реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2004; №1, с.34-39.
10. Tacamì Taceshi // *Clin. Report*. – 1996. – Vol.30, N 12. – P.443.
11. Shirai Tatsuo et al.// *Clin. Report*. – 1996. – Vol.30, N 12. – P.440.
12. Stadler J.F., Taieb A. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology* 1993, v. 186, p. 23-31.