

Оптимизация наружной терапии больных атопическим дерматитом детей и подростков

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, С.В. Гольцов, С.В. Ведерникова, Ю.Г. Мирина
Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, г. Екатеринбург

Атопический дерматит (АД) остается важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется неуклонным ростом заболеваемости дерматозом, его хроническим, рецидивирующим течением и сложностью в проведении терапии. По данным отечественных и зарубежных дерматологов заболеваемость АД среди взрослого населения составляет до 1,5 - 2,0 % от общей популяции, варьируя в различных странах в зависимости от уровня урбанизации и состояния экологической чистоты жизненного пространства (*Торопова Н.П. и соавт., 1997; Кунгуров Н.В. и соавт., 2000; Schultz-Larsen F., Hanifin J.M., 2002*).

Клинически АД характеризуется интенсивным зудом, возникновением воспаления, инфильтрации, лихенификации в типичных местах локализации кожного процесса, а также общей повышенной сухостью кожи. Наличие высыпаний на видимых участках кожи значительно занижает самооценку, вызывает развитие дисморфофобии. Тяжелые формы атопического дерматита резко снижают качество жизни больных детей и подростков, способствуют формированию психосоматических нарушений, приводя к эмоциональному дисбалансу, депрессии, дистанцированию от общества и снижению возможности к социализации (*Лакосина Н.Д., Трунова М.М., 1994; Рава Т.В., 1998; Emerson R.M. et al., 1998; Lewis-Jones M.S. et al., 2002*). Важным фактором, усугубляющим личностные девиации у детей и подростков с атопическим дерматитом, является необходимость периодического или перманентного наружного лечения с применением различных мазей (в том числе с неприятным запахом), примочек, красящих средств. Отсутствие положительной динамики кожного процесса от проводимой терапии или рецидивы заболевания часто приводят больных в полное уныние, способствуют формированию депрессивных расстройств (*Ишутина Н.П., Ишутина Т.В., 1991*).

Первые симптомы дерматоза, как правило, возникают в младенческом и раннем детском возрасте, рецидивы чаще связаны с нару-

шением пищевого режима, стрессами, обострениями соматических заболеваний, и более чем у трети пациентов процесс с периодическими обострениями сохраняется и во взрослом состоянии, что приводит к значимому снижению качества жизни пациентов. Ключевая роль в формировании АД принадлежит наследственной предрасположенности, которая реализуется дисфункцией иммунной системы: гиперпродукцией IgE, нарушением цитокиновой регуляции и соотношения Th1/Th2 лимфоцитов, детерминированным дефицитом Т-лимфоцитов супрессоров, нарушением процессов апоптоза. В патогенезе заболевания существенное значение имеют дисбаланс внутриклеточных регуляторных механизмов (соотношение цАМФ/цГМФ), нарушение мембранной рецепции, активация неиммунных механизмов высвобождения медиаторов аллергии, нарушение нейровегетативной и периферической циркуляции с сосудистой нестабильностью и нарушением рецепции эндотелия); психофизиологические и психосоматические отклонения (*Скрипкин Ю.К. и соавт., 1997; Hanifin J.M., Rajka G., 1980; Bos J.D., Sillevits J.H., 1996*).

Лечение больных АД представляет сложную проблему для специалиста в виду особенностей патогенеза заболевания, многообразия фенотипических проявлений и стадийного течения процесса и, по общему мнению исследователей, должно носить этиопатогенетический характер (*Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., 1999; Сергеев Ю.В. и соавт., 2001; Феденко Е.С., 2001; Смолин Ю.С., Чебуркин А.А., 2002*).

Наружная терапия АД входит в базовый стандарт лечения заболевания и является неотъемлемой частью терапевтического комплекса. Практика последних лет свидетельствует о преобладающей тенденции использования в терапии АД у взрослых и детей широкого спектра наружных средств содержащих в качестве действующего вещества различные глюкокортикостероидные гормоны (ГКСГ). В настоящее время, в распоряжении врачей дерматологов имеется значительное разнообразие

средств местного лечения с ГКСГ, обладающих универсальным противоаллергическим действием: снижающим высвобождение медиаторов аллергического воспаления, миграцию клеток в зону поражения, пролиферацию иммунокомпетентных клеток в очаге поражения. Современные наружные средства с ГКСГ, умеренного и сильного действия, не содержащие в своем составе атомов фтора зарекомендовали себя в клинической практике как эффективные и достаточно безопасные. Тактика и технологии терапии с применением различных лекарственных форм метилпреднизолона ацетоната, мометазона фуората, алклометазона описаны в значительном числе публикаций (Емельянов А.В., Монахов К.Н., 2002; Смирнова Г.И., 2003; Tofte S.J., Hanifin J.M., 2001).

В то же время, в практическом плане остается опасность формирования местных нежелательных явлений и осложнений при длительном и бесконтрольном использовании препаратов ГКСГ, опасность которых значительно возрастает при использовании у детей, а также при длительных аппликациях ГКСГ препаратов на кожу с высокой чувствительностью - лицо, шея, складки кожи.

Современный концептуальный подход к стратегии и тактике лечения АД был представлен в материалах II Международной согласительной конференции по atopическому дерматиту (*International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II, 2003*), проходившей в США в феврале 2002 года. В Согласительном заявлении, принятом по итогам конференции были определены основные цели проведения терапии больных с АД:

- снижение активности проявлений и симптомов АД;
- предупреждение или минимизация обострений;
- обеспечение долгосрочного контроля над заболеванием, путем предупреждения обострений;
- облегчения течения заболевания.

Для проведения местного лечения больных с АД были представлены основные типы топической терапии заболевания: увлажняющие средства, наружные кортикостероиды, нестероидные препараты, дополнительная терапия. Новым стратегическим классом средств топического воздействия были названы препараты, содержащие ингибиторы кальциневрина и отвечающие указанным потребностям в терапии АД (Ellis C, Luger T., 2003). Одним из таких препаратов, с недавнего времени доступным в отечественной клинической практике, является Пимекролимус крем 1% (Элидел®). Элидел (Э) - это нестероидный, клеточно-селективный

ингибитор воспалительных цитокинов, специально разработанный для терапии АД и других воспалительных заболеваний кожи.

1 г крема Элидел содержит 10 мг пимекролимуса, а также вспомогательные вещества: триглицериды, олеиловый спирт, пропиленгликоль, стеариловый спирт, цетиловый спирт, моно- и диглицериды, цетостеарил сульфат натрия, бензиловый спирт, лимонная кислота, гидроксид натрия, очищенная вода.

Пимекролимус относится к производным макролактама аскомицина. Механизм действия и фармакологические свойства пимекролимуса были изучены *in vitro* и *in vivo*. Исследования установили, что молекула пимекролимуса высокоаффинно связывается со своим рецептором, находящимся в цитозоле Т-лимфоцита - макрофилином-1. Комплекс пимекролимус-макрофилин ингибирует кальциневрин, который представляет собой кальций-зависимую фосфатазу (Grassberger M. et al., 1999). Вследствие этого ингибирования угнетается транскрипция матричной РНК, соответствующих генов воспалительных цитокинов, синтез и последующее высвобождение из Т-лимфоцитов этих активаторов аллергического воспаления (IL-2, IL-4, IL-10 и INF- γ), уменьшается выраженность пролиферации Т-лимфоцитов дермального инфильтрата кожи, которая стимулируется этими воспалительными цитокинами (Winiski A et al, 2002).

Пимекролимус также ингибирует синтез TNF- α и высвобождение медиаторов воспаления, таких как гистамин, из тучных клеток (Hultsch T et al., 1998; Zuberbier T. et al., 2001). Экспериментальные исследования на животных и клиническое изучение влияния пимекролимуса у здоровых добровольцев с использованием морфометрии, локального ультразвукового исследования установили, что препарат не оказывает патологического эффекта на кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки Лангерганса, не вызывает атрофии кожи (Meingassner J.G. et al., 1997; Zuberbier T. et al., 2001). Было установлено высокоэффективное подавление пимекролимусом воспаления кожи и слабое системное иммуносупрессивное действие у животных моделей (Meingassner J.G. et al, 1997; Stuetz A. et al., 2001; Queille-Roussel C. et al., 2001; Billich A. et al., 2002).

Клинические исследования Э в терапии больных АД продемонстрировали быстрое начало действия препарата, при котором интенсивность зуда уменьшалась уже после 2-3 дня применения крема Э, а все симптомы АД регрессировали у большинства больных в течение курса терапии (Eichenfield L. et al., 2002). Благоприятный эффект лечения пимекролимусом

наблюдался на протяжении всего исследования (в сроки до 43 дней) у младенцев 3 - 23 месяцев и у детей 2-17 лет, причем особенно эффективен Э был при локализации процесса на лице и шее, а при последующем клиническом наблюдении отсутствие выраженных симптомов АД сохранялось в сроки до 6 месяцев (Eichenfield L et al., 2002; Ho V et al., 2003). Последующие клинические исследования подтвердили эффективность использования Э в терапии АД у детей и взрослых, установили, что долгосрочное (до 6 месяцев) применение Э способствует контролю над заболеванием и предотвращает развитие выраженных обострений АД, а то же время не приводит к развитию значимых побочных явлений, таких как пиогенная или вирусная суперинфекция (Karr A. et al., 2002; Wahn U. et al., 2002; Meurer M. et al., 2002).

Появление на Российском фармацевтическом рынке нового наружного средства для лечения АД и указанные положения определили актуальность накопления и анализа собственного клинического опыта по использованию крема Элидел (1% пимекролимус).

Целью открытого несравнительного клинического исследования, проведенного в Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, а также на базе КВУ г. Тюмени, Магнитогорск и Самары, было изучение эффективности применения препарата Элидел (крем) в лечении больных АД детей, подростков и взрослых.

Всего в исследование было включено 49 больных АД:

- детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет - 16 человек
- подростков в возрасте от 16 до 18 лет - 9 пациентов
- взрослых в возрасте от 19 до 30 лет и от 31 года до 50 лет - 24 человека.

Системная терапия АД определялась в соответствии с тяжестью течения дерматоза и включала применение энтеральных сорбентов, антигистаминных и седативных препаратов, симптоматического лечения. В период проведения исследования исключалось введение системных и применение топических глюкокортикостероидных препаратов. У пациентов всех групп в качестве топической монотерапии использовали крем Элидел с 2-х кратным в сутки нанесением препарата на кожу в области клинических проявлений АД. Длительность основного курса составляла 2 - 4 недели.

Результаты исследования. Всего лечение было проведено 49 больным АД, из числа которых мужчин - 21 человек, женщин - 28 пациентов. У большинства больных заболевание

дебютировало в первые годы жизни, имело рецидивирующий характер с сезонными обострениями.

В исследование были включены больные со значительной тяжестью течения АД, в стадии обострения кожного процесса, о чем свидетельствовали высокие показатели индекса SCORAD и его составляющих. Особенно выраженным процесс был в группах детей раннего возраста (6 месяцев - 3 года) и подростков, где средние показатели SCORAD составил $65,3 \pm 6,9$ и $61,1 \pm 7,1$ единиц соответственно, как за счет распространенности кожных проявлений, так и по выраженности объективных и субъективных симптомов.

Всем больным в режиме специализированного стационара (18 больных) или амбулаторно (31 больной) было проведено лечение. Клиническое улучшение после окончания терапии было зафиксировано у 47 из 49 пролеченных больных с АД (95,9%), причем у 26 (53,0%) достигнута клиническая ремиссия процесса, у 42,9% больных - значительное клиническое улучшение. Клинические наблюдения свидетельствовали в целом о равномерном регрессе проявлений АД в местах типичной локализации: лицо, шея, конечности, где проводилось применение крема Элидел. Однако, нами было отмечено, что гиперемия, отечность, воспалительная инфильтрация кожи в области лица разрешались все же несколько более активно, зуд исчезал в этих локализациях раньше, чем в других локализациях (конечности, туловище).

Фактические данные демонстрируют однонаправленное снижение в процессе терапии всех проявлений АД в группах пациентов различного возраста. Благоприятная динамика регресса проявлений АД в процессе терапии и после ее окончания, снижение выраженности объективных симптомов (отек, гиперемия, наличие папулезных высыпаний, корок), а также уменьшение интенсивности зуда и нарушений сна отражались и в значительном снижении показателя интегративного индекса SCORAD.

Распространенность (площадь) высыпаний пропорционально уменьшалась в процессе проведения (1 и 2 неделя) терапии во всех возрастных группах, а коэффициенты снижения составляли 1,1 - 1,5 после первой недели; 1,2 - 2,2 после второй недели лечения. Коэффициент регресса площади распространения высыпаний был максимальным в группе больных детей до 3-х лет (3,1) и у подростков 16-18 лет (2,4). Интенсивность объективных симптомов АД у детей в возрасте 6 месяцев - 3 года, подростков и лиц старшей возрастной группы более значимо

снижалась после 2 недели лечения. После окончания лечения максимальный регресс симптомов заболевания фиксировался у детей до 3-х лет (5,6), и у подростков (3,9). Изучение динамики регресса зуда и нарушения сна показало, что уже после 1 недели лечения выраженность указанных субъективных симптомов значительно уменьшалась (в 2, 3-2,6 раза), а на 2 неделе снижение интенсивности зуда также продолжалось (2,0-1,3). Итоговое соотношение показателя интенсивности зуда к сроку окончания терапии составило 4,4-2,3 раза, что подтверждало клинический эффект проведенного курса лечения.

Анализ данных изменения интегративного индекса SCORAD показал его снижение сравнимое в 1 и 2 неделю проведения лечения. Наибольший клинический эффект был достигнут у детей до 3-х лет (уменьшение показателя S в 4,8 раза), в группе подростков (в 3,3 раза).

Переносимость крема Элидел была оценена как "хорошая" у 31 из 49 больных (63,3%); как "удовлетворительная" у 16 больных (32,6%). Применение крема Элидел вызвало значительное усиление зуда, гиперемии кожи у 2 больных (4,1%). За время применения крема Элидел и в течение 4 недель последующего наблюдения пиогенных, вирусных, грибковых инфек-

ций не возникало, нежелательных явлений, осложнений зафиксировано не было.

Таким образом, проведенные клинические исследования терапии больных АД различных возрастных групп с применением нового топического препарата крема Элидел продемонстрировали эффективность у 95,9% пациентов. Действие препарата отмечалось уже в первую неделю применения, когда площадь поражения кожи, выраженность симптомов АД уменьшались в 1,4-1,8 раза, а интенсивность зуда и нарушений сна практически в 2 раза. Проведение 2-х недельного курса лечения способствовало достижению клинической ремиссии у 53% больных и значительному улучшению процесса у 42,9% пациентов, при снижении показателя SCORAD по сравнению с таковым до лечения в 4,8 - 3,3 раза. Крем Элидел был особенно клинически эффективен в терапии больных АД детей до 3-х лет и подростков, что подтверждалось значительным снижением индекса SCORAD и его составляющих. Клинические исследования показали, что крем Элидел особенно эффективен в терапии больных АД детей и подростков и его использование в широкой клинической практике дерматологами может оптимизировать лечение больных АД.

Литература

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей, - М.: Медицина, 1999. -238 с.
2. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Топические кортикостероиды в терапии аллергодерматозов: значение внегеномного эффекта // Вестник дерматологии и венерологии. -2002. -№3. -С.59-61.
3. Ишутина Н.П., Ишутина Т.В. Психические нарушения при кожных заболеваниях. // Девятый всесоюзный съезд дермато-венерологов: Тезисы докладов. - М.: 1991. - с. 219-220.
4. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит (типы течения, принципы терапии) ,- Екатеринбург: изда-во Урал. ун-та, 2000.-266 с.
5. Лакосина Н.Д., Трунова М.М. Неврозы, невротические развития личности: Клиника и лечение. - М.: Медицина, 1994. - 192 с.
6. Раева Т.В. Психические нарушения при хронических кожных заболеваниях у подростков. // Автореф. дис. - канд мед. наук - Томск, 1998. - с.20.
7. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Новиков Д.К. Атопический дерматит: современная диагностика и лечение // Иммунопатология, аллергология, инфектология. -2001. -№4. -С. 28-48
8. Скрипкин Ю.К., Самсонов В.А., Селицкий Г.Д., Гомберг М.А. Современные проблемы дерматологии // Вестник дерматологии и венерологии. -1997. -№6. -С.4-8.
9. Смирнова Г.И. Современные технологии местного лечения атопического дерматита у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. -2003. -№3. -С. 75-82.
10. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А. Атопический дерматит у детей: принципы диагностики и рациональной терапии // Лечащий врач. -2002. - №9.
11. Торопова Н.П., Синявская О.А., Градинаров А.М. Тяжелые (инвалидизирующие) формы атопического дерматита у детей. Методы медико-социальной реабилитации // Русск. мед. журнал. -1997. -Том 5. -№11. -С. 713-720
12. Феденко Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium medicum. -2001. -№3 (4). -С. 176-184.
13. Billich A. et al. Pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus // J. Invest. Dermatol. - 2002. -Vol.119. -P.346
14. Bos J.D., Sillevius J. H. Atopic dermatitis // JEADV. - 1996. - Vol.7. - P.101-114.
15. Ellis C., Luger T. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) Clinical update and current treatment strategies / Br. J. Dermatol. -2003. -Vol.148. -P.3-10.
16. Emerson R.M., Williams H.C., Allen B.R. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral // Br. J. Dermatol. -1998. -Vol. 139(1). -P.73-76.
17. Grassberger M. et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology // Br. J. Dermatol. - 1999. -Vol.141. -P. 264-273.
18. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Dermatol. Venereol., 1980.-Vol.92. -P.44.

19. Hultsch T. et al. Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner // Arch. Dermatol. Res. - 1998. - Vol.290. -P.501-507.
20. Kapp A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy Clin. Immunol. - 2002. -Vol.110. -P.277-284.
21. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y., Dykes P.J. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index // Br. J. Dermatol. - 2001. -Vol. 144. -P. 104-110.
22. Meingassner J.G. et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology // Br. J. Dermatol. - 1997. -Vol.137. -P.568-576.
23. Meurer M. et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: A six-month study // Dermatology. - 2002. -Vol. 205. -P.271-277.
24. Queille-Roussel C. et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for four weeks: a randomized, double-blind controlled study // Br. J. Dermatol. - 2001. -Vol.144. -P.507-513.
25. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis // Immunol. Allergy Clin. North Am. -2002. -Vol.22. -P.1-24.
26. Stuetz A et al. Pimecrolimus does not affect Langerhans' cells in murine epidermis, in contrast to corticosteroids // J. Invest. Dermatol. - 2002. - Vol.119. P. 347
27. Tofte S.J., Hanifin J.M. Current management and therapy of atopic dermatitis // J. American Acad. Dermatol. -2001. -Vol. 44 (1). -P. 13-16.
28. Wahn U et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // Pediatrics. - 2002. -Vol.110. -P.158-159.
29. Winiski A et al. Inhibitory activity of pimecrolimus and tacrolimus on induced cytokine mRNA and protein expression in a human T cell line (Jurkat) measured via RT PCR and ELISA // J. Invest. Dermatol. - 2002. -Vol.119. -P. 347
30. Zuberbier T et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils // J. Allergy Clin. Immunol. - 2001. -Vol.108. - P.275-280.