

Катина М.М., Потрохова Е.А., Грибовская Е.Г.

*Омская государственная медицинская академия,
МУЗ «Городская детская клиническая больница № 2 им. В.П. Бисяриной»,
г. Омск*

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГИСТАГЛОБУЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У ДЕТЕЙ С IGE-АССОЦИИРОВАННЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Проведено исследование эффективности использования гистаглобулина у детей с atopическим дерматитом. Цель – оптимизировать тактику лечения atopического дерматита у детей с использованием гистаглобулина. Задачи: 1) выявить факторы, способствующие выраженной положительной динамике у детей с atopическим дерматитом при назначении гистаглобулина; 2) оценить фармакоэкономическую эффективность дифференцированного подхода к назначению гистаглобулина у детей с atopическим дерматитом. Проведен анализ 58 клинических случаев Ige-ассоциированного atopического дерматита у детей, поступивших на стационарное лечение в отделение аллергодерматологии МУЗ «ГДКБ № 2 им. В.П. Бисяриной». Методом простой рандомизации сформированы две когорты: когорта I (n = 18), наряду со стандартным лечением, получала гистаглобулин по общепринятой методике; когорта II (n = 40) получала только стандартное лечение. После проведения курса лечения проводилась повторная оценка тяжести заболевания по шкале SCORAD. Оценка эффективности лечения проводилась с использованием критерия Вилкоксона. I когорта была разделена, соответственно, на две группы: группа I (n = 10) – с маловыраженной положительной динамикой; группа II (n = 8) – с выраженной положительной динамикой заболевания. Для выявления прогностических факторов высокоэффективного лечения atopического дерматита проводился последовательный статистический анализ Вальда. Выявлено, что предикторами выраженной положительной динамики заболевания на фоне проводимого лечения с использованием гистаглобулина являются следующие: оценка по шкале SCORAD в начале лечения более 60 баллов, отсутствие снижения сывороточного иммуноглобулина G, возраст старше 3 лет, диффузная форма заболевания, сниженный уровень сывороточного иммуноглобулина M и высокий уровень сывороточного иммуноглобулина E. Учет вышеуказанных прогностических факторов при назначении гистаглобулина у детей с atopическим дерматитом сопровождается хорошим фармакоэкономическим эффектом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит; лечение; гистаглобулин; прогноз; иммунологические предикторы.

Katina M.M., Potrokhova E.A., Gribovskaya E.G.

*Omsk State Medical Academy,
The City children's clinical hospital N 2 names of V.P. Bisjarina, Omsk*

CLINICAL AND PHARMACOECONOMICAL ASPECTS OF APPLICATION HISTAGLOBULINUM IN COMPLEX TREATMENT IN CHILDREN WITH IGE-ASSOCIATED ATOPIC DERMATITIS

It is carried out research of efficiency of use Histaglobulinum at children with atopic dermatitis. The purpose: to optimize tactics of treatment atopического дерматита at children with use of a Histaglobulinum. Problems: 1) to reveal the factors promoting expressed positive dynamics at children with atopic dermatitis at purpose Histaglobulinum; 2) to estimate pharmacoeconomical efficiency of the differentiated approach to purpose Histaglobulinum at children with atopic dermatitis. The analysis of 58 clinical cases Ige-associated atopic dermatitis at children who have acted on hospitalization in branch allergodermatology of the City children's clinical hospital N 2 is lead, by a method of simple randomization is generated two cohorts: cohort I (n = 18) – standard treatment and Histaglobulinum; the cohort II (n = 40) – only standard treatment. The estimation of efficiency of treatment cohorts was spent with use of criterion Wilcoxon. For revealing prognostic factors of highly effective treatment of atopic dermatitis consecutive statistical Wald's analysis was spent. It is revealed, that predictors expressed positive dynamics with use Histaglobulinum the following are: The estimation on scale SCORAD in the beginning of treatment more than 60 points, absence of decrease сывороточного antibody G, age is more senior than 3 years, diffuse form of atopic dermatitis, the lowered level serum an antibody of M and the high level serum antibody E. Use above-stated prognostic factors at purpose Histaglobulinum at children with atopic dermatitis is accompanied positive pharmacoeconomical effect.

KEY WORDS: atopic dermatitis; treatment; Histaglobulinum; prognosis; predictors.

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, характеризующееся экссудативными и лихеноидными высыпаниями, повышенным уровнем иммуноглобулина

(Ig) класса E в сыворотке крови и гиперчувствительностью к специфическим раздражителям [1]. В основе патогенеза АД лежат реакции, связанные с Т-хелперами 2 типа (Th2): Th2 через выработку интерлейкина (ИЛ) – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 стимулируют гиперпродукцию IgE и обуславливают раннюю фазу аллергических реакций немедленного ти-

Корреспонденцию адресовать:

КАТИНА Мария Михайловна,
644042, г. Омск, ул. Иртышская Набережная, д. 13, кв. 213.
E-mail: mmkatina@yandex.ru

па при АД [2]. Цораева З.А. (2007) отмечает, что период обострения АД у детей характеризуется повышением уровня ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, снижением уровня гамма-интерферона наряду со снижением CD3, CD4, CD8, IgA и повышением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [3].

Одним из перспективных направлений в комплексном лечении АД является использование препаратов, нормализующих дисбаланс иммунной системы. Многими авторами выявлена высокая клиническая эффективность использования таких препаратов, как Ликопид [4], Иммуновак — ВП-4 [5], аллергенспецифической иммунотерапии [6].

Отмечено, что использование такого препарата, как гистаглобулин, имеет хороший клинический эффект у пациентов с АД [7]. Основными компонентами данного препарата являются дигидрохлорид гистамина и человеческий нормальный иммуноглобулин G, а в качестве стабилизатора используют натрия тисульфат [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 58 случаев IgE-зависимого атопического дерматита у детей, поступивших на стационарное лечение в отделение аллергодерматологии МУЗ «Городская детская клиническая больница № 2 имени академика В.П. Бисяриной» за период с 01.01.2005 г. по 31.12.2008 г. У родителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие в клиническом исследовании, одобренном Этическим комитетом Омской государственной медицинской академии.

Критерии включения в исследование: наличие IgE-зависимого атопического дерматита; оценка тяжести АД по шкале SCORAD при поступлении более 60 баллов; возраст ребенка менее 15 лет; добровольное информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на течение основного заболевания; системный прием препаратов, способных повлиять на течение основного заболевания (препараты преднизолона, цитостатические препараты и пр.), в течение 3 месяцев до проведения исследования.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое исследование с оценкой тяжести АД по международной шкале SCORAD, лабораторные исследования с проведением оценки иммунного статуса (определение содержания сывороточных иммуноглобулинов A, M, G, E, исследование кластеров дифференцировки лимфоцитов CD4, CD8, ИРИ, CD3,

CD16, CD22, исследование фагоцитоза — НСТ-тест, ФАЛ), а также необходимый перечень инструментальных исследований, в соответствии с медико-экономическими стандартами, принятыми в России.

Методом простого рандомизированного отбора были сформированы две когорты пациентов: когорта I (18 человек), наряду со стандартным лечением, получала гистаглобулин по общепринятой методике; когорта II (40 пациентов) получала только стандартное лечение. После проведения курса лечения проводилась повторная оценка тяжести АД по шкале SCORAD; вычислялось число баллов, на которое уменьшился показатель SCORAD в каждом конкретном случае. Оценка эффективности лечения в I когорте, по сравнению с альтернативной, оценивалась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона в лицензионной версии программы STATISTICA 6. В дальнейшем I когорта была разделена, соответственно, на две группы: группа I (n = 10) — с маловыраженной положительной динамикой, вычисленным по шкале SCORAD уменьшением оценки тяжести менее чем на 50 баллов; группа II (n = 8) — с выраженной положительной динамикой заболевания, вычисленным уменьшением оценки по шкале SCORAD более чем на 50 баллов. В I когорте проводился последовательный статистический анализ Вальда для выявления прогностических факторов высокоэффективного лечения АД [9].

В соответствии с этим методом, проводилось вычисление диагностических коэффициентов каждого из признаков по формуле:

$$ДК = 10 \lg P1/P2, \text{ где}$$

ДК — диагностический коэффициент; P1 — относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии (невыраженная динамика заболевания), выраженная в долях от единицы; P2 — относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии (выраженная динамика заболевания), выраженная в долях от единицы.

Информативность каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака [9]:

$$J = ДК \times 1/2 (P1-P2), \text{ где}$$

J — информативность диагностического коэффициента; ДК — диагностический коэффициент; P1 — относительная частота признака в первом верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P2 — относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы.

Были заданы пороги, достижение которых при суммировании диагностических коэффициентов позволя-

Сведения об авторах:

КАТИНА Мария Михайловна, ассистент, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mmmkatina@yandex.ru

ПОТРОХОВА Елена Александровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России, г. Омск, Россия.

ГРИБОВСКАЯ Елена Георгиевна, зав. педиатрическим отделением, МУЗ «ГДКБ № 2 им. В.П. Бисяриной», г. Омск, Россия.

ет говорить о прогнозе исхода заболевания. Если допустимый процент ошибок первого и второго рода будет задан из расчета не более 5 % ($p < 0,05$), то величины пороговых сумм диагностических коэффициентов составят +13 и -13. При достижении порога со знаком «+» выносится решение о высоком риске развития невыраженной динамики заболевания, а при достижении порога со знаком «-» — о быстрой положительной динамике АД. Малоинформативные, а также дублирующие признаки, были исключены из рассмотрения.

Мощность указанного исследования была определена при помощи номограммы Альтмана [10] и составила не менее 80 %, то есть исследуемая выборка является репрезентативной.

Оценка экономической эффективности различных вариантов лечения атопического дерматита была проведена и использованием показателя CEF («стоимость/эффективность»); в расчетах использованы только прямые медицинские затраты [11].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов лечения в I (с использованием гистаглобулина) и II исследуемых когортах больных (только стандартное лечение) достоверных различий не выявлено (критерий Уилкоксона, программа для обработки данных STSTISTICA 6.0).

Однако при анализе полученных результатов обнаружено, что у некоторых пациентов в I когорте отмечалась выраженная положительная динамика (уменьшение интенсивности кожного аллергического процесса, соответствующее уменьшению оценки тяжести АД по шкале SCORAD на 50 баллов и более по сравнению к исходным величинам). Для выявления факторов, способствующих выраженной положительной динамике в характере течения кожного аллергического воспаления, у пациентов в I когорте были проанализированы анамнестические и клинико-иммунологические данные, в соответствии с которыми составлена таблица прогностических факторов высокоэффективного лечения АД с использованием гистаглобулина (последовательный статистический анализ Вальда с оценкой информативности диагностических коэффициентов по А. Кульбаку). Результаты данного исследования приведены в таблице.

Интерпретация данной таблицы в соответствии с предложенным методом проводится следующим образом. В каждом конкретном случае рассчитывается алгебраическая сумма диагностических коэффициентов. При достижении порога «+13» делается вывод о высокой вероятности (95%) эффективного лечения с использованием гистаглобулина у данного ребенка; при достижении порога «-13» — о высокой вероятности

Таблица
Прогностическая таблица для определения клинико-иммунологических показаний к использованию гистаглобулина в лечении пациентов с АД

Признак	Варианты	ДК	I
Возраст	Менее 3 лет	-4,5	0,12
	Старше 3 лет	+0,6	0,02
Форма АД	Распространенный	-4,5	0,35
	Диффузный	+2,4	0,19
Наличие пиодермии	Да	+8,0	1,40
	Нет	-6,8	1,18
Снижение сывороточного IgG	Да	-26,6	1,77
	Нет	+1,4	0,10
Снижение сывороточного IgA	Да	-7,4	1,10
	Нет	+5,3	0,79
Снижение сывороточного IgM	Да	+22,1	0,89
	Нет	-0,9	0,03
Повышение сывороточного IgE	Да	+0,6	0,02
	Нет	-4,5	0,12
SCORAD при поступлении	Более 60 баллов	+0,6	0,02
	Менее 60 баллов	-4,5	0,12

ти (95%) отсутствия выраженного клинического эффекта от применения данного препарата.

Клиническая эффективность лечения в I когорте (с использованием гистаглобулина) составила 44 %, во II когорте (без гистаглобулина) — 30 %. Показатель фармакоэкономической эффективности лечения CEF в I когорте составил 27,4, во II когорте — 14,6. Теоретически рассчитанный показатель CEF, с учетом применения предложенного алгоритма дифференцированного подхода к применению гистаглобулина у детей с АД, составил 13,2.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с АД найдены клинико-иммунологические факторы, способствующие выраженной положительной динамике и быстрому купированию кожного аллергического процесса при использовании гистаглобулина. Факторами, способствующими выраженной положительной динамике в течении АД, являются следующие.

1. Наличие пиодермии. Некоторыми исследователями установлено, что наличие бактериальной инфекции кожи может способствовать усилению продукции цитокинов Th1-лимфоцитами, что подавляет гуморальный иммунный ответ и может способствовать уменьшению выраженности аллергического воспаления [7, 12]. Однако, по данным Lyn Y.L. et al. [13], микробные антигены могут проникать через кожный барьер и в последующем

Information about authors:

KATINA Mariya Mihajlovna, assistant, department of propaedeutics of children's illnesses and polyclinic pediatrics, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: mmkatina@yandex.ru

POTROKHOVA Elena Aleksandrovna, doctor of medical sciences, professor, department of faculty pediatrics, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

GRIBOVSKAYA Elena Georgievna, managing pediatric branch, City children's clinical hospital N 2 names of V.P. Bisjarina, Omsk, Russia.

вызывать усиление клинических проявлений заболевания посредством стимуляции антиген-представляющих клеток, Т-клеток памяти и повреждения кератиноцитов.

2. Отсутствие вторичного иммунодефицита. Зайцевой С.В. [14] отмечено нередкое сочетание кожного аллергического процесса и наличие иммунодефицита, что может способствовать возникновению вторичных осложнений АД, усилению аллергического процесса и усугублению течения заболевания.
3. Высокий уровень IgE. Таким образом, IgE — ассоциированные формы АД имеют сравнительно благоприятный исход лечения по сравнению с другими патогенетическими вариантами заболевания.
4. Оценка по шкале SCORAD при поступлении более 60 баллов. Таким образом, острый процесс имеет наиболее выраженную положительную динамику при правильно подобранном лечении, по сравнению с подострыми формами заболевания.

Однако у детей младше 3 лет более эффективным оказалось применение стандартной схемы лечения, у пациентов старше 3 лет — лечения с использованием гистаглобулина, что, вероятно, связано с возрастными особенностями иммунологического статуса и иммунологической реактивности у детей раннего возраста [8].

Кроме того, у детей с наличием вторичного иммунодефицита более эффективным оказалось лечение с использованием гистаглобулина, что можно объяснить механизмом действия и составом препарата — находящиеся в препарате иммуноглобулин G человеческого нормальный и гистамина дигидрохлорид дополняют друг друга.

Показатель фармакоэкономической эффективности лечения СЕФ в I когорте составил 27,4, во II когорте — 14,6. Таким образом, использование комплексной терапии гистаглобулином у всех пациентов с АД экономически весьма затратно. В то же время, теоретически рассчитанный показатель СЕФ, с учетом применения предложенного алгоритма дифференцированного подхода к применению гистаглобулина у детей с АД, составил 13,2, что ниже по сравнению с группой детей без использования гистаглобулина в комплексном лечении АД. Таким образом, применение разработанной таблицы прогностических факторов связано не только с хорошей клинической эффективностью лечения АД у детей, но и оправдано с фармакоэкономических позиций.

ВЫВОДЫ:

1. Предикторами выраженной положительной динамики в течении АД на фоне проводимого лечения с использованием гистаглобулина являются следующие: оценка по шкале SCORAD в начале лечения более 60 баллов, отсутствие снижения сывороточного иммуноглобулина G, возраст старше 3 лет, диффузная форма АД, сниженный уровень сывороточного иммуноглобулина M и высокий уровень сывороточного иммуноглобулина E.
2. Учет вышеуказанных прогностических факторов при назначении комплексного лечения АД с использованием гистаглобулина сопровождается значимым фармакоэкономическим эффектом: увеличением эффективности лечения при минимизации затрат.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sei, Y. Malassezia related diseases /Y. Sei //Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. — 2006. — V. 47, N 2. — P. 75-80.
2. Howell, M.D. Antiviral activity of human beta-defensin 3 against vaccinia virus /M.D. Howell, J.E. Streib, D.Y. Leung //J. All. Clin. Immun. — 2007. — V. 119, N 4. — P. 1022-1025.
3. Цораева, З.А. Характер нарушений гуморального звена местного иммунитета кожи и цитокинового профиля крови при atopическом дерматите у детей /З.А. Цораева //Вестн. новых мед. технологий. — 2007. — Т. 14, № 4. — С. 184-186.
4. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. — М., 2004. — 104 с.
5. Иммунологические показатели при терапии atopического дерматита у детей поликомпонентной вакциной Иммуновак-ВП-4 /О.Е. Немыкина [и др.] //Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2005. — № 5. — С. 45-49.
6. Феденко, Е.С. Системный подход в лечении atopического дерматита /Е.С. Феденко //Лечащий врач. — 2003. — № 3. — С. 36-41.
7. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей /А.В. Кудрявцева [и др.] //Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 10-13.
8. Prevalence of atop eczema in children between 0 and 30 month of Avon district /N. Wadonda [et al.] //Br. J. Dermatol. — 2000. — V. 143, N 57. — P. 33.
9. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев в статистике медико-биологических исследований /Е.В. Гублер, А.А. Генкин. — Л., 1973. — 186 с.
10. Петри, А.В. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. /А. Петри, К. Сэбин. — М., 2009. — 165 с.
11. Doubilet, P. Use and misuse of the term «Cost effective» in medicine /Doubilet P., Weinstein M.C., McNeil B.J. //N. Eng. J. of Med. — 1986. — V. 314, N 4. — P. 253-255.
12. Ревякина, В.А. Иммунологические основы развития atopического дерматита и новая стратегия терапии /В.А. Ревякина //Consilium medicum. — 2004. — Педиатрия; Прил. № 1. — С. 37-41.
13. Lyn, Y.T. Role of bacterial pathogens in atop eczema /Y.T. Lyn, C.T. Wang, B.L. Chiang //Clin. Rev. Immun. — 2007. — V. 33, N 3. — P. 167-177.
14. Зайцева, О.В. Atopический дерматит: взгляд педиатра /О.В. Зайцева //Consilium medicum. — 2006. — Педиатрия; Прил. № 1. — С. 41-46.
