

Л.М. Огородова¹, И.А. Деев¹, Ф.И. Петровский¹, В.А. Ревякина², С.В. Бычкова³, Т.Г. Голосова⁴, Н.В. Казакевич⁵, Д.С. Коростовцев⁶, В.Р. Липина⁷, И.В. Сидоренко⁸, Н.А. Смирнов⁹, Б.А. Черняк¹⁰

¹ Сибирская государственная медицинская академия, Томск

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ Управление здравоохранения администрации Красноярского края, Красноярск

⁴ Детская городская клиническая больница № 4, Новокузнецк

⁵ Тюменская государственная медицинская академия

⁶ Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия

⁷ Городская детская клиническая больница № 9, Екатеринбург

⁸ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

⁹ Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-I Приволжской железной дороги, Волгоград

¹⁰ Иркутский институт усовершенствования врачей

Пимекролимус в клинической практике детского аллерголога-иммунолога

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛА ОЦЕНКА ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА. ПРОВЕДЕНО МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, В КОТОРОЕ ВКЛЮЧЕНЫ 360 ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, В ВОЗРАСТЕ ОТ 0 ДО 17 ЛЕТ. УСТАНОВЛЕНО НЕДОСТАТОЧНОЕ ВНЕДРЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ИНФЕКЦИИ КОЖИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА». ЗАРЕГИСТРИРОВАНО 37,4% СЛУЧАЕВ РАСХОЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В СЛУЧАЕ ОЦЕНКИ ВРАЧОМ И ПО ШКАЛЕ SCORAD, НИЗКИЙ УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ. ПИМЕКРОЛИМУС ПРИМЕНЯЛИ У 11,3% БОЛЬНЫХ. НЕОБХОДИМО БОЛЕЕ ШИРОКОЕ ВНЕДРЕНИЕ СТРАТЕГИИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПИМЕКРОЛИМУСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии (с курсом детских болезней лечебного факультета) Сибирской государственной медицинской академии
Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел. (3822) 53-23-04
Статья поступила 22.03.2006 г., принята к печати 23.05.2006 г.

Атопический дерматит (АтД) — наиболее частая аллергическая патология, доля которой в структуре аллергических заболеваний составляет от 50 до 75% [2, 5]. АтД является хроническим воспалительным заболеванием и характеризуется рецидивирующим течением с исходом в поствоспалительное ремоделирование кожи. Проблема АтД актуальна в связи с тем, что заболевание значительно снижает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации больных [4, 6]. Для АтД характерна чрезвычайная устойчивость к лекарственной терапии, что приводит к частому использованию системных глюкокортикоидов. В последнее время в России были разработаны согласительные документы (Национальная программа, Клинические рекомендации), в которых сформулирована современная концепция заболевания, проанализированы достижения научных ис-

L.M. Ogorodova¹, I.A. Deev¹, F.I. Petrovsky¹, V.A. Revyakina², S.V. Bychkovskaya³, T.G. Golosova⁴, N.V. Kazakevich⁵, D.S. Korostovtsev⁶, V.R. Lipina⁷, I.V. Sidorenko⁸, N.A. Smirnov⁹, B.A. Chernyak¹⁰

¹ Siberian State Medical Academy, Tomsk

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ Medical Department of the Administration of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk

⁴ Children's Municipal Clinical Hospital № 4, Novokuznetsk

⁵ Tyumen State Medical Academy

⁶ Saint Petersburg State Medical Pediatric Academy

⁷ Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Ekaterinburg

⁸ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

⁹ Branch Clinical Hospital, Volgograd-I railroad station, Volgograd

¹⁰ IIUV

Pimecrolimus cream in clinical practice of children's allergologist-immunologist

THE OBJECT OF THE INVESTIGATION WAS TO ESTIMATE THE BASIC THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS (AD) IN CHILDREN AND TO ANALYZE PIMECROLIMUS APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE OF CHILDREN'S ALLERGOLOGISTS-IMMUNOLOGIST. A MULTICENTERED RETROSPECTIVE STUDY ANALYSIS INVOLVING 360 CHILDREN AGED 0–17 WITH ATOPIC DERMATITIS OF DIFFERENT SEVERITY WAS CARRIED OUT. INSUFFICIENT EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTATION OF MAIN POINTS OF NATIONAL PROGRAM «ATOPIC DERMATITIS AND SKIN INFECTIONS IN CHILDREN: DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS» IS DETERMINED. 37,4% CASES OF DISCREPANCIES IN DIAGNOSES BY SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS IN CASE OF PHYSICIAN EVALUATION AND ON THE SCALE OF SCORAD, LOW LEVEL OF CONTROL OVER BLOOD PRESSURE AND HIGH USAGE OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS ARE REGISTERED. THE APPLICATION OF PIMECROLIMUS IS REVEALED IN 11,3% PATIENTS. IT IS ESSENTIAL TO USE MORE EXTENSIVELY THE STRATEGY OF PROLONGED ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF AD, INCLUDING PIMECROLIMUS USE.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, PHARMACOTHERAPY, PIMECROLIMUS, CHILDREN, TREATMENT.

следований, касающихся механизмов развития АтД, рассмотрены принципы профилактики, наконец, отражены критерии диагностики степени тяжести и принципы лечения [1, 2]. Значительное место в этих документах уделено препаратам нового поколения для лечения АтД, в том числе топическому ингибитору кальциневрина — пимекролимусу (крем 1% Элидел, Новартис Фарма). Опыт применения препарата в России уже имеется и в настоящее время необходим анализ результатов его использования в клинической практике детских врачей аллергологов-иммунологов.

Целью исследования стал анализ проводимой терапии АтД у детей в России и оценка применения пимекролимуса в клинической практике детского аллерголога-иммунолога.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование в 9 регионах России (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Екатеринбург, Красноярск, Иркутск, Новокузнецк, Тюмень, Томск) в период с 01.2004 по 12.2004 г. В исследование включены дети с АтД, соответствующие следующим критериям:

- возраст от 0 до 17 лет;
- концентрация IgE в сыворотке крови (по данным за последние 12 мес):
 - ≥ 15 МЕ/мл в возрасте от 0 до 1 мес;
 - ≥ 30 МЕ/мл в возрасте от 1 мес до 1 года;
 - ≥ 50 МЕ/мл в возрасте от 1 года до 5 лет;
 - ≥ 120 МЕ/мл в возрасте от 5 до 14 лет;
 - ≥ 150 МЕ/мл в возрасте от 15 лет и старше;
- наличие одной из форм АтД:
 - экссудативной (у детей в возрасте от 0 до 17 мес);
 - эритематозно-сквамозной (у детей в возрасте от 17 мес до 3 лет);
 - эритематозно-сквамозной с лихенификацией (у детей в возрасте от 3 до 7 лет);
 - лихеноидной (у детей в возрасте от 7 до 15 лет);
 - пруригинозной (у детей в возрасте от 12 до 17 лет).

В каждом исследовательском центре после последовательного отбора и анализа амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом АтД любой степени тяжести, наблюдавшихся в учреждении не менее 1 года от момента включения в исследование, заполнялись индивидуальные регистрационные карты больных.

Индивидуальная регистрационная карта состояла из 3 разделов, один из которых заполнялся врачом, второй — родителями или официальными опекунами детей, третий раздел представлял собой карточку оценки степени тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD.

Индивидуальная регистрационная карта содержала информацию о пациенте, характере течения заболевания, назначенной и фактически получаемой терапии, с анализом применения системных глюкокортикоидов. Все данные, занесённые в заполняемый врачом раздел, должны были иметь документальное подтверждение или быть получены самим исследователем. Электронная версия индивидуальной регистрационной карты отправлялась по электронной почте в центральную лабораторию. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 , для сравнения количественных и полуколичественных признаков — U критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот, количественные — в виде $M \pm m$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ были включены 360 индивидуальных регистрационных карт больных, соответствующих критериям включения. Средний возраст детей составил $6,25 \pm 0,2$ года, средняя продолжительность болезни — $5,37 \pm 0,2$ года. Во всех центрах среди больных преобладали мальчики (59,3%, $p = 0,0001$). Практически все больные на момент включения в исследование были в периоде обострения АтД (96,98%). У 9% больных была экссудативная форма АтД, у 20% — эритематозно-сквамозная, у 32% — эритематозно-сквамозная с лихенификацией, у 33% — лихеноидная, у 6% — пруригинозная.

Для оценки качества диагностики степени тяжести АтД проведена сравнительная оценка результатов клинической (в соответствии с Национальной программой) и стандартизированной (SCORAD) оценки тяжести заболевания у включённых в исследование. Во всех городах выявлено расхождение в оценке степени тяжести (в зависимости от использования шкалы SCORAD или Национальной программы), частота которого варьировала от 5 до 43%.

Анализ лечения АтД показал, что несмотря на то, что у 96,9% больных в период включения в исследование было обострение АтД, только 49% больных на момент включения применяли топические глюкокортикоиды. Для терапии АтД чаще назначался метилпреднизолон ацепонат (особенно в Иркутске, Санкт-Петербурге и Красноярске) и мометазон (в Томске и Тюмени).

Антигистаминные средства применяли у 81,9% пациентов. Чаще назначался цетиризин. В Волгограде, Томске, Москве, Иркутске и Санкт-Петербурге его применение установлено у каждого пятого больного. Лоратадин получали 14,6% больных, чаще в Томске, Санкт-Петербурге и Красноярске. Кетотифен использовался у 8% больных.

При анализе терапии АтД, которую ребёнок получал за последние 12 мес, установлено, что данные на момент включения в исследование, изложенные выше, характеризуют ситуацию с базисной терапией в целом. Так, топические глюкокортикоиды как препараты базисной терапии применяли у 65,9% больных. Частота назначения метилпреднизолон ацепоната в последний год составила 36%, мометазона — 26,1%, другие препараты применяли реже (менее, чем у 3% больных каждый).

Среди антигистаминных препаратов, применяемых больными в последний год наблюдения, лидировал цетиризин. Его назначали более чем трети больных, преимущественно в Волгограде, Иркутске, Москве, Томске, Тюмени. Также высокие показатели получены в отношении хлоропирамина, особенно в Красноярске, Волгограде, Москве. У каждого пятого больного за последние 12 мес применяли лоратадин (чаще в Томске и Красноярске). Приблизительно каждый пятый больной получал кетотифен (преимущественно в Красноярске, Екатеринбурге и Тюмени). В целом, 80,7% больных в течение последнего года получали антигистаминные препараты в качестве средств базисной терапии АтД.

Пимекролимус — новый препарат, впервые включенный в клинические рекомендации по диагностике и лечению АтД у детей в качестве препарата базисной терапии. Фармакоэпидемиологический анализ применения пимекролимуса в рамках данного исследования показал, что он был назначен 11,9% больным (средний возраст $5,9 \pm 7,1$ года), причём 14,3% из них в качестве монотерапии, 21,4% — в комбинации с антигистаминными препаратами, 64,3% — в комбинации с топическими глюкокортикоидами. В подавляющем большинстве случаев пимекролимус назначали в связи с обострением АтД (1,4% в стационаре, 9,9% амбулаторно). У 86,2% больных, приме-

нявших пимекролимус, течение АтД было лёгким, у 13,8% — среднетяжёлым. С позиции диагностики тяжести АтД по критериям Национальной программы пимекролимус не применялся у больных с тяжёлым АтД. Однако, в силу различий в диагностике тяжести АтД по Национальной программе и шкале SCORAD, зарегистрированных в данном исследовании, 35% больных, которым был назначен пимекролимус, страдали тяжёлым АтД (по шкале SCORAD). Средняя продолжительность применения пимекролимуса составила 43,4 дня за последние 12 мес наблюдения. По количеству назначений лидировали центры в Москве, Волгограде, Тюмени, Томске. Ни в одной индивидуальной регистрационной карте не указано на развитие серьёзных нежелательных явлений на фоне применения пимекролимуса.

Более трети пациентов, госпитализированных в стационар, получали системные глюкокортикоиды. Они использовались у 15,1% больных с лёгким АтД, у 43,4% — со среднетяжёлым и у 41,5% — с тяжёлым (рис.). Средняя продолжительность лечения системными глюкокортикоидами в этой группе больных составила 4,3 дня и статистически значимо не различалась у больных с разной тяжестью АтД. Частота назначения системных глюкокортикоидов в стационаре была приблизительно одинаковой в разных центрах, а продолжительность была разной: наибольшей в Тюмени и Москве, наименьшей — в Томске, Екатеринбурге и Волгограде.

У каждого пятого больного системные глюкокортикоиды применяли амбулаторно. У 13,4% из них был лёгкий АтД, больные среднетяжёлым и тяжёлым АтД распределились поровну. Большее количество курсов системных глюкокортикоидов, назначенных амбулаторно, было зарегистрировано среди больных тяжёлым АтД. Так, если большинство больных с лёгким АтД получали системные глюкокортикоиды только в стационаре, то больные со среднетяжёлым АтД получили амбулаторно дополнительно 1,39, а с тяжёлым АтД — 2,5 курса в год.

В целом, за последние 12 мес системные глюкокортикоиды применяли у 57,5% детей. В пересчёте на больных, получавших системные глюкокортикоиды, число курсов составило 2,4 в год с общей продолжительностью 7,8 дней. Наиболее продолжительный приём системных глюкокортикоидов в стационаре зарегистрирован при экссудативной форме АтД.

Терапия с использованием системных глюкокортикоидов сопровождалась более частой госпитализацией, чем терапия без их использования — $1,21 \pm 0,12$ по сравнению с $0,51 \pm 0,04$, соответственно ($p = 0,0001$). Интересно, что более трети больных, у которых зарегистрировано приме-

нение системных глюкокортикоидов, не получали никаких базисных препаратов в течение последнего года наблюдения, 39,3% получали монотерапию антигистаминными препаратами и только 27,4% больных в качестве базисных получали топические глюкокортикоиды (среди них были только пациенты со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами заболевания). У 69,6% пациентов со среднетяжёлым АтД и у 66,7% с тяжёлым АтД, получавших системные глюкокортикоиды, базисную терапию в течение последнего года наблюдения не проводили. Напротив, 93% детей, в лечении которых не использовали системные глюкокортикоиды, регулярно получали лечение топическими глюкокортикоидами в сочетании с антигистаминными препаратами, дополнительно к ним 6% — монотерапию топическими глюкокортикоидами.

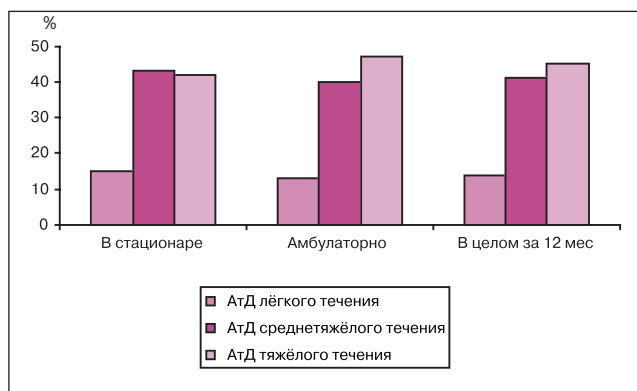
Проведённое исследование показало, что АтД представляет серьёзную медицинскую проблему. Заболевание имеет хроническое течение с частыми обострениями, а результаты внедрения базисной терапии в России неудовлетворительны. Выводы большинства подобных фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в разных странах, не утешительны. В данном исследовании только у 50% пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым АтД в период обострения применяли топические глюкокортикоиды, а также, как и раньше назначали антигистаминные препараты с неудовлетворительным профилем эффективности-безопасности. Плохой контроль над симптомами заболевания отражала высокая частота применения системных глюкокортикоидов.

Более половины детей, которым проводили лечение системными глюкокортикоидами, не получили никакой базисной терапии в течение последнего года. Напротив 99% больных, которым системные глюкокортикоиды в течение последнего года не назначали, получали базисную терапию топическими глюкокортикоидами. У 93% из них она проводилась в сочетании с антигистаминными средствами. Понятно, что именно низкий уровень приверженности к базисной терапии, является причиной плохого контроля над симптомами заболевания.

Как показали результаты анализа индивидуальных регистрационных карт, недооценка тяжести течения, следствием которой стал недостаточный объём базисной терапии, могла быть причиной плохого контроля над симптомами заболевания и частых обострений АтД, потребовавших назначения системных глюкокортикоидов. Неэффективное лечение снижает доверие к врачу и отрицательно влияет на приверженность к лечению. Боязнь использования глюкокортикоидов (в том числе топических) — другой, более распространённый фактор риска плохого контроля над симптомами заболевания, отрицательный вклад которого с трудом преодолевается не только в России, но и в других странах. Родители избегают применения этой группы препаратов, поэтому не выполняют рекомендаций врача в части использования топических глюкокортикоидов, несмотря на сохраняющиеся обострения и госпитализации.

АтД является хроническим воспалительным заболеванием кожи, для которого, как показали последние научные исследования, характерно сохранение «минимального персистирующего воспаления» в коже даже в период ремиссии. Прогрессирующее хроническое воспаление приводит к процессам ремоделирования кожи, повышая её чувствительность к экзогенным раздражителям. В связи с этим концепция купирования воспаления в фазу обострения АтД и поддерживающая противовоспалительная терапия в периоде ремиссии должна стать ключевой в определении тактики долговременной терапии этого заболевания.

Рис. Использование системных глюкокортикоидов у больных атопическим дерматитом (% от госпитализированных, наблюдавшихся амбулаторно и в целом за последние 12 мес соответственно)



Топические глюкокортикоиды нельзя предложить для долговременной терапии АД у детей в связи с их известными побочными эффектами. На эту роль в настоящее время предлагается новый препарат из группы топических ингибиторов кальциневрина — пимекролимус (1% крем Элидел). Механизм действия и фармакологические свойства пимекролимуса были изучены *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что его молекула высокоаффинно связывается с рецептором, находящимся в цитозоле Т лимфоцита, — макрофилин-12. Комплекс пимекролимус-макрофилин ингибирует кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин, что приводит к подавлению транскрипции генов, контролирующей продукцию интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ 4, ИЛ 10, интерферона γ , угнетению пролиферации Т лимфоцитов дермального инфильтрата кожи. Пимекролимус также ингибирует синтез фактора некроза опухолей α и высвобождение гистамина из тучных клеток. Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования 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, и, как следствие, не вызывает атрофии кожи. Таким образом, противовоспалительный эффект пимекролимуса и его безопасность позволяют сегодня запол-

нить вакантную нишу долговременной терапии лёгкого и среднетяжёлого АД у детей, предложив врачу и больному нестероидный топический противовоспалительный препарат. Частота его назначения в России по нашим данным пока не превышает 12%. На этапе активного внедрения этого препарата в повседневную практику необходимо обратить внимание на диагностику тяжести АД и его обострений, согласно изложенной концепции в клинических рекомендациях [2]. В них члены Экспертного совета «Контроль над atopическим дерматитом» — ведущие специалисты России в области дерматологии, аллергологии и педиатрии — предлагают следующую стратегию применения лекарственных препаратов на основе пимекролимуса.

- ◆ Лечение больных с АД лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести до полного исчезновения высыпаний.
- ◆ Раннее начало терапии каждого обострения — предотвращение развития тяжёлого обострения.
- ◆ Терапия, направленная на предупреждение обострений, способствующая сохранению АД в «зоне контроля».
- ◆ Применение на ранних этапах формирования АД для предотвращения развития тяжёлых форм заболевания и других atopических проявлений.
- ◆ Применение на участках чувствительной тонкой кожи (лицо, шея, складки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа. — М.: Союз педиатров России и Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — 2004. — 45 с.
2. Атопический дерматит. Клинические рекомендации / Педиатрия (под редакцией академика РАМН А.А. Баранова). — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2005. — С. 17–35.
3. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. — 2001. — V. 56. — P. 813–824.
4. Ross St.C., Maureen Rogers. Childhood atopic eczema Barnetson // *BMJ*. — 2002. — 324. — P. 1376–1379.
5. Shaw J.C. Atopic dermatitis // *UpToDate*. — December 29, 2003.
6. The Allergy Report / The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. — 2000.

Календарь Союза педиатров России

Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» и форум «Дети и лекарства»

18–19 сентября 2006 г.
Москва, Центр международной торговли
Оргкомитет: секретариат конференции
Телефон: (495) 967-15-66
E-mail: orgkomitet@nczd.ru

6-й Съезд детских врачей Республики Казахстан

20–22 сентября 2006 г.
Алматы, Казахстан
Оргкомитет: секретариат съезда
Телефон: (32720) 19-13-92
Факс: (3272) 93-28-76
E-mail: iopaty@mail.online.kz

VIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

3–6 октября 2006 г.
Москва, Центр международной торговли
Оргкомитет: секретариат форума
Телефон/факс: (495) 438-40-68; 438-22-88