

**А.А. Алексеева**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Циклоспорин в терапии атопического дерматита тяжелого течения у детей

**Контактная информация:**

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 967-14-12, e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 10.09.2010 г., принята к печати: 11.10.2010 г.

Атопический дерматит (АтД) является одной из наиболее распространенных форм аллергического поражения кожи у детей. Тревогу вызывает увеличение тяжелых форм АтД, для которых характерны значительный объем кожного поражения, высокая частота обострений, наличие сопутствующих атопических заболеваний, неэффективность стандартных терапевтических подходов, торпидность течения, ранняя инвалидизация ребенка. Существующие стандартные подходы к лечению не всегда эффективны у детей с тяжелым течением АтД и не способны предотвратить прогрессирование заболевания, развитие тяжелых обострений и инвалидизации ребенка. В последние годы в качестве одной из терапевтических альтернатив для данной группы больных рассматривается назначение иммуносупрессантов. В статье освещены вопросы применения циклоспорина при системной терапии тяжелых, терапевтически резистентных форм АтД у детей. Обсуждаются эффективность и безопасность препарата, сформулированы правила применения циклоспорина при АтД тяжелого течения.

**Ключевые слова:** дети, атопический дерматит, циклоспорин, лечение.

На сегодняшний день одной из наиболее распространенных форм аллергического поражения кожи у детей является атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом. В типичных случаях дебют АтД наблюдается в раннем детском возрасте, заболевание может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте, что приводит к физической и эмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи [1]. За последние десятилетия распространенность заболевания существенно увеличилась и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет

и 15–20% — у школьников [1]. Установлено, что АтД развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59% — если болен только один из родителей, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, и у 56% — если болен только один из родителей [2]. Впервые диагностические критерии атопического дерматита были разработаны в 1980 г. (Hanifin, Rajka); согласно этим критериям для диагностики АтД необходимо наличие как минимум трех из четырех основных критериев и трех из 23 дополнительных [2, 3]. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались, и в 2003 г. эксперты Американской академии

**A.A. Alekseyeva**

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

## Cyclosporine in treatment of severe atopic dermatitis in children

Atopic dermatitis (AtD) is one of the most widespread types of allergic lesions of skin in children. Increase of severe types of AtD with lesion of big parts of skin, high frequency of exacerbations, presence of concomitant atopic diseases, and inefficiency of standard therapeutic approaches, torpid clinical course and early development of disability, causes an anxiety. Present standard approaches can be ineffective in children with severe clinical course of AtD and they are not able to prevent progression of disease, development of severe exacerbations and child's disability. One of therapeutic alternatives for these patients is treatment with immunosuppressive agents. The article describes questions of treatment with cyclosporine in systemic therapy of severe resistant forms of AtD in children. Author discusses effectiveness and safety of a drug, formulated rules of treatment of severe AtD with cyclosporine.

**Key words:** children, atopic dermatitis, cyclosporine, treatment.

дерматологии на Согласительной конференции по АтД у детей предложили следующие критерии [3]:

1. **Основные** (должны присутствовать):
  - зуд кожи;
  - типичные морфология высыпаний и локализация: у детей первых лет жизни — эритема, папулы, микро-везикулы с локализацией на лице и разгибательных поверхностях конечностей; у детей старшего возраста — папулы, лихенификация симметричных участков сгибательных поверхностей конечностей;
  - ранняя манифестация первых симптомов;
  - хроническое рецидивирующее течение;
  - наследственная отягощенность по атопии.
2. **Дополнительные** (помогают заподозрить АтД, но являются неспецифичными):
  - ксероз (сухость кожи);
  - реакции немедленного типа при тестировании с аллергенами;
  - ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические» ладони);
  - стойкий белый дермографизм;
  - экзема сосков;
  - рецидивирующий конъюнктивит;
  - продольная суборбитальная складка (линия Денни–Моргана);
  - периорбитальная гиперпигментация;
  - кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре) [3, 4].

Обычно манифестация АтД у детей происходит на первом году жизни. Заболевание развивается в три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или переходить одна в другую. **Младенческая стадия** формируется у детей с периода новорожденности до двух лет и характеризуется острым воспалением кожи с высыпаниями на коже папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием (экссудативная форма). Локализация высыпаний — преимущественно на лице, реже — на голени и бедрах. **Детская стадия** АтД формируется у детей в возрасте от 2 до 13 лет, может следовать за младенческой без перерыва и обычно продолжается до подросткового возраста. При этом на коже менее выражены экссудативные очаги, характерные для младенческой фазы, отмечается ее значительная гиперемия, выраженная сухость и подчеркнутый рисунок, утолщение складок и гиперкератоз, складчатый характер поражений. Наличие этих элементов определяется как эритематозно-сквамозная форма АтД с лихенизацией. В дальнейшем на поверхности кожи преобладают лихеноидные папулы и очаги лихенизации с типичной локализацией в складках кожи.

**Подростковая стадия** АтД наблюдается у детей в возрасте старше 13 лет и характеризуется резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением, преимущественными поражениями кожи лица и верхней части туловища и непрерывно рецидивирующим течением. Эта стадия начинается в период полового созревания и часто продолжается в зрелом возрасте. Преобладает поражение сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, плеч и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног. Высыпания характеризуются сухими шелушащимися эритематозными папулами и бляшками и образованием больших лихенифицированных бляшек при хронических очагах поражения кожи. Значительно чаще, чем в предыдущей возрастной группе, наблюдаются поражения кожи лица и верхней части туловища [5–7].

Оценка тяжести АтД у детей осуществляется с учетом симптомов заболевания. Легкое течение характеризуется наличием ограниченных участков поражения кожи, слабой эритемы или лихенизации, слабого зуда кожи, редкими обострениями (1–2 раза в год). Среднетяжелое течение АтД отмечается при распространенном характере поражения кожи с умеренной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, умеренном зуде, относительно частых обострениях (3–4 раза в год с короткими ремиссиями). Тяжелое течение определяется при диффузном характере поражения кожи с выраженной экссудацией, гиперемией и/или лихенизацией, постоянном сильном зуде и практически непрерывном рецидивирующем течении заболевания [7].

Патогенетическую основу клинических проявлений АтД составляет хроническое аллергическое воспаление кожи, обусловленное воздействием на сенсибилизированный организм ребенка различных аллергенов [8]. В связи с этим принципы лечения АтД включают воздействие на основные звенья патогенеза аллергического воспаления и устранение аллергена. Оптимальные рекомендации по терапии ребенка с атопическим дерматитом должны содержать следующие основные позиции:

- мероприятия по устранению аллергена (элиминационная диета и изменение аллергенного окружения);
- наружная терапия (увлажняющие и смягчающие средства; топические глюкокортикоиды; топические ингибиторы кальциневрина; антисептики и местные антибактериальные препараты при осложненных формах);
- системная терапия (антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток; антибактериальная терапия; при тяжелом течении — системная иммуномодулирующая терапия);
- психотерапия [9, 10].

Значительную тревогу вызывает увеличение распространенности тяжелых форм АтД [3]. Существующие подходы к лечению заболевания подразумевают назначение долговременной терапии лекарственными средствами, подавляющими аллергическое воспаление, современными антигистаминными препаратами, мембраностабилизирующими средствами и топическими кортикостероидами. Помимо этого рекомендованы терапия сопутствующих патологических состояний, утяжеляющих течение заболевания, восстановление функций желудочно-кишечного тракта, регуляция функционального дисбаланса нервной системы, наружная терапия [11]. Однако эти терапевтические мероприятия бывают не всегда эффективны у детей с тяжелым течением АтД и часто не способны предотвратить прогрессирование заболевания, развитие тяжелых обострений и инвалидизации ребенка. В последние годы в качестве одной из терапевтических альтернатив для данной группы больных рассматривается назначение иммуносупрессантов [12].

В качестве препарата выбора для системной терапии тяжелых, терапевтически резистентных форм АтД у детей рекомендован иммуносупрессант циклоспорин А (Сандимун Неорал, Новартис Фарма), который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в контролируемых клинических исследованиях [13, 14]. Циклоспорин А был выделен из штамма грибка *Tolypocladium inflatum* в 1969 г. С 1978 г. он стал применяться в трансплантологии для подавления реакции «трансплантат против хозяина». Вскоре были опубликованы первые сообщения об эффективности циклоспорина при аутоиммунных заболеваниях кожи, прежде всего

при псориазе, а в 1987 г. была продемонстрирована его эффективность при АтД. В последующем эффективность и безопасность циклоспорина у взрослых и детей были подтверждены в открытых и плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях, в том числе длительных [14]. Циклоспорин подавляет кальциневринзависимые пути метаболизма, уменьшая синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 2 и интерферон  $\gamma$ , снижая тучными клетками синтез ИЛ 3 и ИЛ 4, а активированными моноцитами — ИЛ 6 [16]. Препарат оказывает также и избирательное действие на Т лимфоциты, предупреждая их активирование [16]. На клеточном уровне циклоспорин блокирует покоящиеся лимфоциты в фазах G0 или G1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию лимфокинов (включая ИЛ 2 — фактор роста Т лимфоцитов) активированными Т лимфоцитами. Полученные данные свидетельствуют, что циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо, подавляет развитие реакций клеточного и гуморального иммунитета, зависящих от Т лимфоцитов, включая иммунитет в отношении кожной гиперчувствительности замедленного типа [15]. В отличие от цитостатиков, циклоспорин не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов [17]. В отличие от многих других иммуносупрессивных средств циклоспорин в терапевтических дозах не обладает цитотоксичностью и не влияет на репликацию ДНК [14, 16, 17]. Соответственно, он не влияет на костный мозг и не вызывает лимфопению. Избирательность иммуносупрессивного действия циклоспорина обеспечивает ему неоспоримое преимущество перед другими цитотоксическими и иммуносупрессивными средствами [16, 17]. В частности, он не вызывает многих побочных реакций, свойственных кортикостероидам (подавление функции коры надпочечников, трофические нарушения, стероидозависимость, нарушения солевого обмена), не обладает канцерогенностью и тератогенностью, не вызывает гиперлипидемию и выпадение волос, которые наблюдаются при назначении системных ретиноидов, не дает выраженного гепатотоксического эффекта и не вызывает осложнения со стороны легких, свойственные метотрексату. Назначение циклоспорина обосновано при тяжелых формах дерматоза, в частности при АтД, рефрактерных к другим видам терапии [14, 16, 17]. При назначении любой иммуносупрессивной терапии обычно учитывается 4 основных фактора: тяжесть заболевания, эффективность и безопасность лекарственного средства, а также индивидуальные особенности каждого больного (переносимость препарата, сопутствующие заболевания). Циклоспорин при нерациональном использовании может проявлять нефротоксичность, риск развития которой пропорционален длительности терапии, в связи с чем важно подобрать дозу препарата, контролировать уровень креатинина в сыворотке крови, а также показатели артериального давления. В этой связи в терапии тяжелой формы АтД у детей хорошо зарекомендовали себя (были эффективны и безопасны) короткие курсы циклоспорина [14, 18, 19]. В Великобритании (июнь 1995 г. — декабрь 1997 г.) было проведено рандомизированное открытое многоцентровое исследование, в котором сравнивались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни детей, страдающих тяжелым АтД, двух режимов назначения препарата: многократные короткие курсы или непрерывная терапия циклоспорином [13]. В исследовании приняли участие 40 пациентов обоих полов в возрасте от 2 до 16 лет, стра-

дающие тяжелым АтД, рефрактерным к другим видам терапии, и не имеющие противопоказаний к использованию циклоспорина. Средняя продолжительность заболевания в обеих группах составила около 3 лет. Основными критериями исключения были использование системных кортикостероидов, цитостатических препаратов или фототерапии в течение последних 2 нед до включения в исследование, а также сопутствующие заболевания печени или почек, повышение артериального давления. В первой группе ( $n = 21$ ) пациентам были назначены короткие курсы циклоспорина (продолжительностью 12 нед), детям второй группы ( $n = 19$ ) — непрерывная терапия. В течение первого месяца наблюдения пациенты обращались к врачу дважды и далее ежемесячно до конца исследования. Всем пациентам был назначен препарат циклоспорин (Сандиммун Неорал в виде желатиновых капсул или раствора для приема внутрь) в дозе 5 мг/кг в сутки. В первой группе после 12-недельного курса терапии в течение последующих 4 нед проводили снижение дозы препарата. Доза препарата могла быть уменьшена при условии положительной динамики (максимум на 25% в месяц). Доза препарата могла быть уменьшена на 25% при повышении уровня креатинина на 30–50% по сравнению с исходным значением, а также при возникновении артериальной гипертензии, различных нарушений функционирования печени. Период наблюдения составил 1 год. Топические кортикостероиды могли использоваться в течение наблюдения без ограничений. По результатам исследования, терапия циклоспорином в течение 1 года детей с тяжелым неконтролируемым АтД в обеих группах была эффективна. По крайней мере, 75% всех пациентов и их родителей, а также сами исследователи оценили эффект как хороший или очень хороший. Существенная положительная динамика была отмечена при оценке таких критериев, как зуд кожи, раздражительность и нарушение сна, которые оценивались через 8 и 12 нед от начала исследования (начало применения препарата), а также через год. Не было отмечено никаких существенных различий между группами в каждом временном периоде оценки. Более последовательный контроль был достигнут на фоне непрерывного курса терапии, однако для некоторых детей терапия короткими курсами была достаточна. 7 из 21 пациента в первой группе, получавшей короткий курс, достигали контроля, по крайней мере, после двух кратких курсов и 3 из этих пациентов оставались в стадии ремиссии до конца периода наблюдения. Таким образом, в некоторых случаях короткий курс может привести к ремиссии заболевания, что, в свою очередь, приведет к снижению общей совокупной дозы препарата, назначаемого пациенту. Важен индивидуальный подход к лечению каждого отдельного пациента. Не было выявлено никаких существенных различий между параметрами эффективности или безопасности в обеих группах, кроме полной совокупной дозы циклоспорина, которая была больше при непрерывном курсе терапии, как и ожидалось. Было выявлено уменьшение частоты применения топических стероидов в обеих группах. Оценка качества жизни значительно повысилась к 12 неделе терапии в обеих группах. Таким образом, лечение циклоспорином позволило уменьшить выраженность зуда, снизить частоту расстройств сна, улучшить качество жизни пациентов [13, 20]. В 2000 г. в Великобритании было принято соглашение по применению циклоспорина при АтД у детей [14, 17]. Эксперты подчеркивали, что препарат предназначен для лечения тяжелой формы АтД, рефрактерной к стандарт-

ной наружной терапии. Однако назначение циклоспорина требует тщательного наблюдения за пациентом, мониторинга его артериального давления и ренальной функции. Противопоказания для применения циклоспорина — инфекционные заболевания в острой фазе, нарушение функции почек, печени. Циклоспорин существует в трех удобных для использования формах: капсулы, раствор для приема внутрь, концентрат для инфузий. Детям препарат назначают в форме раствора для приема внутрь в начальной дозе 5 мг/кг массы тела 2 раза в сутки, затем, по мере улучшения состояния больных, дозу препарата постепенно снижают до 2,5 мг/кг в сутки. Общая продолжительность лечения составляет от 6 недель до нескольких месяцев [21].

Также важно отметить, что в настоящее время существуют генерические препараты циклоспорина, которые позиционируются как полностью идентичные по эффективности и безопасности Сандиммуну Неоралу. Однако генерики обычно отличаются по фармакокинетике и, соответственно, по клинической эффективности, поэтому замена оригинального препарата не целесообразна.

На основании многочисленных данных литературы и результатов исследований можно сформулировать следующие правила применения циклоспорина при АД тяжелого течения:

- основными показаниями к назначению циклоспорина являются тяжесть, распространенность и особенно рефрактерность АД к ранее проводимой терапии;
- перед назначением циклоспорина необходимо провести биохимический анализ крови, в первую очередь определить сывороточный уровень креатинина и измерить артериальное давление;

- максимальная стартовая доза циклоспорина, как правило, не должна превышать 5 мг/кг массы тела в сут (300–400 мг/сут);
- во время лечения следует контролировать уровень креатинина в сыворотке крови и измерять артериальное давление; при повышении уровня сывороточного креатинина более чем на 30% от исходного (более одного измерения) рекомендуется снизить дозу препарата на 25–50%; при стойком повышении артериального давления, неконтролируемом антигипертензивными средствами, лечение циклоспорином лучше прекратить;
- по мере нарастания терапевтического эффекта доза препарата может быть поэтапно снижена; тем не менее, внезапное прекращение приема препарата по тем или иным причинам не грозит какими-либо симптомами отмены, кроме возможного обострения заболевания;
- продолжительность курса лечения циклоспорином в большинстве случаев составляет 10–12 недель, при необходимости терапия может носить интермиттирующий характер;
- одновременно с циклоспорином рекомендуется проводить стандартное наружное лечение с использованием стероидных и нестероидных препаратов [14, 22].

Таким образом, циклоспорин является эффективным средством лечения АД как у взрослых, так и у детей и может применяться в амбулаторных условиях. Препарат в первую очередь показан больным тяжелым АД, рефрактерным к другим методам лечения. В таких случаях он обеспечивает возможность достижения необходимого эффекта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. Immunol.* — 2002; 22: 1–24.
2. Leung D. Pathogenesis of atopic dermatitis // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1999; 104: 99–108.
3. Eichenfield L.F., Hanifin J.M., Luger T.A. et al. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003; 49 (6): 1088–1095.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 230 с.
5. Thomas K.S., Armstrong S., Avery A. et al. Atopic dermatitis in children: clinical picture and diagnosis EBM. — Guidelines, 2000.
6. Научно-практическая программа «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика». — М., 2004. — 47 с.
7. Баранов А.А., Хайтов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. — М.: Союз педиатров России, 2008. — 248 с.
8. Bos J.D., Sillevius S.J.H. Atopic dermatitis // *YEADV.* — 1996; 7: 101–114.
9. Потемкина А.М. Атопический дерматит у детей, профилактика, лечение, диспансеризация. — Казань, 1999. — 40 с.
10. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993. — 30 с.
11. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М., 1998. — 299 с.
12. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2004; 50: 391–404.
13. Harper J.I., Ahmed I., Barclay G. et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy // *Br. J. Dermatol.* — 2000; 142 (1): 52–58.
14. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Псориаз, атопический дерматит и циклоспорин А // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2007; 16 (4): 79–82.
15. Faulds D., Goa K., Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders // *Drugs.* — 1993; 45 (6): 953–1040.
16. Wrono-Smith T., Nickoloff B. Cyclosporin A. In: *Strategies for Immunointerventions in Dermatology.* — Springer, 1997. — P. 29–43.
17. Markham T., Watson A., Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporine for severe psoriasis // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2002; 27 (2): 111–114.
18. Berth-Jones J., Graham-Brown R.A.C., Marks R. et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 1997; 136: 76–81.
19. Berth-Jones J., Finlay A.Y., Zaki I. et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis. A multicentre study // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996; 34: 1016–1021.
20. Salek M.S., Finlay A.Y., Luscombe D.K. et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Dermatol.* — 1993; 129: 422–430.
21. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. К вопросу о выявлении различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита у детей / *Материалы международного симпозиума «Новое в патогенезе и лечении хронических заболеваний кожи и слизистых оболочек».* — М., 1998. — С. 47–48.
22. Кочергин Н.Г. Циклоспорин в дерматологии // *Вестн. дерматол. венерол.* — 1992; 8: 19–24.