

УДК 616.5-002:615.454.1

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО НЕСТЕРОИДНОГО КРЕМА ЭЛИДЕЛ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

П.П. Рыжко, Я.Н. Сафронова, Л.В. Рощенюк

Медицинская академия последипломного образования, Харьков
Областной клинический кожно-венерологический диспансер, Харьков

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение, элидел.

В 2003 году в структуре заболеваемости детей (0—14 лет) второе место заняли болезни кожи и подкожной клетчатки — 11,9%. Среди заболеваний кожи и подкожной клетчатки у детей около 1/3 составляют инфекционные и паразитарные болезни кожи. Среди неинфекционных первое место по распространенности занимают аллергодерматозы, в структуре которых ведущее место принадлежит атопическому дерматиту (АД).

АД — это хроническое рецидивирующее мультифакториальное заболевание кожи, обычно начинается на первом году жизни, у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, характеризуется тяжелым непрерывно рецидивирующим течением с возрастными особенностями клинической картины и быстрым переходом в хроническую форму, нередко приводящую к инвалидности детей.

Атопический дерматит является проблемой медицинской и государственной значимости. Медико-социальный аспект АД определяет неоднородность эпидемиологических исследований, отсутствие убедительных исследований о патогенезе заболевания и унифицированных методик лечения, мучительное состояние ребенка из-за зуда, косметических дефектов и его неадекватная адаптация в обществе [2].

Заболеваемость АД в мире достигает 15 и более случаев на 1000 населения и имеет тенденцию к росту. На АД приходится 50—75% аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, ежегодно АД заболевает до 1 млн человек. Распространенность патологии в странах Запада среди детей до 14 лет составляет 10—20% [3].

По данным центра медицинской статистики МЗ Украины показатель распространенности АД в 2003 году достиг 6,8 на 1000 детей, заболеваемости АД — 2,86 на 1000 детей, по Харьковской области 8,18 и 3,16 соответственно.

Природа и механизмы АД до конца не выяснены.

Важные факторы развития АД:

- стресс;
- неблагоприятные экологические условия;
- экзо- и эндогенные аллергены;
- нейроэндокринные расстройства;
- нарушения неспецифической и специфической иммунологической реактивности;
- наследственность.

У детей первых месяцев жизни приобретают значение пищевая аллергия при искусственном вскармливании или несоблюдении правил питания во время беременности, внутриутробная патология. На первом году жизни обращают внимание на употребляемые в пищу куриные яйца, белки коровьего молока, злаки, а также дисбактериоз после бесконтрольного приема антибиотиков, плохо леченые очаги хронической инфекции, гельминтозы и др. Важное место принадлежит ингаляционным аллергенам, в особенности образующимся при взаимодействии медикаментов с бактериальными, грибковыми и вирусными аллергенами. Ослабление барьерной функции кожи и аллергическая направленность кожных реакций наряду с развитием сложных психонейроэндокринных расстройств играют важную роль в развитии лежащего в основе АД иммунопатологического воспаления.

Суть АД заключается в гиперактивном кожном иммунном ответе на антигены окружающей среды. В гистологическом исследовании при отеке и зуде, как в хронической, так и в острой фазе АД, выявляется патологическая инфильтрация эпидермиса активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. IgE антитела связываются с рецепторами на дендритных клетках, которые могут обнаруживать в дермальном и эпидермальном слоях кожи больных. Клетки Лангерганса (КЛ) являются одним из трех типов клеток, экспрессирующих рецепторы к IgE, и у больных АД их количество в пораженных участках кожи увеличено [2].

В настоящее время кожу рассматривают как самостоятельную иммунную систему, которая включает кератиноциты, клетки Лангерганса, тучные клетки, мигрировавшие в кожу лимфоциты и эндотелиальные клетки.

Взаимодействие этих клеток обеспечивает очень важную и уникальную способность кожи реагировать на антигенные стимулы (как на поверхности, так и в толще кожи), в основе которых лежит аллерген-специфический IgE — ответ, приводящий к тканенеспецифическому воспалению, характеризующемуся локальной инфильтрацией Т-клетками памяти, эозинофилами, а также моноцитами/макрофагами. Доминирует в патогенезе АД то, что в основе этого заболевания лежит повышенная активация Т-клеток. Инициация иммунного ответа про-

текает на фоне измененной дифференцировки Т-хелперов. Альтернативной точкой зрения является гиперстимуляция антигенпрезентирующих клеток, а именно атопических КЛ, которые имеют высокоаффинные рецепторы Fc ERI и могут презентировать белки антигенов, которые взаимодействуют с IgE. Также установлено, что у больных повышается чувствительность к IgE и выбросу гистамина, что может быть обусловлено нарушением функции Т-клеток и ответа на аллерген вследствие неадекватного модулирующего действия цАМФ в клетках, ответственных за иммунную и воспалительную функции.

АД манифестирует обычно в первые месяцы жизни и изначально принимает рецидивирующее течение с разной ремиссией, частотой, выраженностью и продолжительностью обострений. На различных участках кожи (лице, шее, конечностях — преимущественно в области локтевых и подколенных складок, туловище, ягодицах) появляются симметричные эритематозно-сквамозные, папулезные, эритематозно-лихеноидные, лихенифицированные, экссудативно-корковые, пруригинозные очаги поражения с нечеткими границами и эксфолиациями из-за сильного зуда.

Характерны хейлит, темновато-красноватые круги под глазами, очаги хронической инфильтрации, одутловатое, с сухой шелушащейся кожей и потрескавшимися губами лицо. Нередко на дистальных участках конечностей процесс протекает по типу экземы. Все чаще встречаются тяжелые случаи с увеличением площади поражения кожи и нарастающей резистентностью к терапии.

Клинико-патогенетические варианты АД:

- истинный (аллергический) — преобладает специфический IgE-опосредованный иммунный механизм;
- смешанный — сочетаются специфические и неспецифические механизмы;
- псевдоаллергический — преобладают неспецифические механизмы.

Независимо от вариантов, тяжесть АД определяется не только распространенностью и характером поражений кожи, но и органными проявлениями атопии.

Выделяют возрастные периоды АД:

- младенческий (до 1,5—2 лет) — острый экссудативный АД с преобладанием гиперемии, отеков, мокнутия и коркообразования;
- от 2 лет до полового созревания — хронический АД с элементами лихенизации, эритемы и шелушения, гиперпигментацией в очагах поражения, эксфолиациями из-за зуда, признаками вегето-сосудистой дистонии;
- с периода полового созревания — преобладание инфильтрации с лихенизацией на фоне эритемы застойного характера, появление зудящих папул цвета нормальной кожи, сливающихся в очаги папулезной инфильтрации.

К 50 годам АД регрессирует.

Диагноз устанавливают на основании кожного зуда в сочетании с 3 признаками: дерматит на сгибательных поверхностях конечностей (у детей до

10 лет — на щеках) в анамнезе, астма или сенная лихорадка (атопия у ближайших родственников — для детей до 4 лет), недавно перенесенный генерализованный кероз, экзема на сгибательных поверхностях конечностей (у детей до 4 лет на коже щек, лба, на разгибательных поверхностях конечностей) и (если старше 4 лет) начало заболевания в возрасте до 2 лет.

Диагноз АД стандартизируют в соответствии с системой SCORAD по площади поражений тела, интенсивности клинических проявлений, а также субъективным признакам — зуду и бессоннице. Существует атлас референс-фотографий, позволяющих оценить интенсивность (по шкале от 0 до 3) эритемы, отеков и папулезных элементов, мокнутия, корок, эксфолиаций, лихенизации и сухости.

Современная терапия, как и реабилитация больных АД, патогенетична, зависит от этапа лечения (амбулаторно-поликлиническое, стационарное, восстановительно-реабилитационное, санаторно-курортное). Ее основные разделы состоят из противовоспалительной (базисной), симптоматической терапии, лечения сопутствующих заболеваний, санации хронических очагов инфекции. Она также включает общие мероприятия (элиминация, устранение триггерных факторов, гипоаллергенная диета), медикаментозную терапию (общую и наружную) и немедикаментозные методы лечения (массаж, акупунктура, фитотерапия, психотерапия, физиотерапия) [2].

Противорецидивное лечение предусматривает значительный комплекс мероприятий: элиминацию причинно-значимых аллергенов, диетическое питание, препараты превентивного лечения в зависимости от формы АД (ферменты, гепатопротекторы, биопрепараты, седативные, вегетотропные средства, иммунотерапия), гистоглобулин, специфическую гипосенсибилизацию, местную терапию, физиотерапию, санацию сопутствующей патологии и очагов хронической инфекции.

Важное место в лечении АД занимает наружная терапия, требующая индивидуального подхода и ежедневного наблюдения за состоянием общего покрова. В настоящее время возникла потребность в безопасной и эффективной альтернативной терапии для долгосрочного контроля АД.

В Украине появился крем элидел (ЭЛ), содержащий 1% пимекролимуса (ПМ) — нового нестероидного ингибитора воспалительных цитокинов, принадлежащего к классу аскомициновых макролактамов, обладающего избирательным действием в отношении воспалительного процесса в коже и не оказывающего влияния на местный и системный иммунный ответ. ПМ имеет уникальную молекулярную структуру, которая придает молекуле липофильные свойства и обуславливает высокое сродство ПМ к коже и кожную селективность его противовоспалительного действия, что выгодно отличает ПМ от кортикостероидных средств (КС), которые не обладают кожно-селективным механизмом действия. В Т-лимфоцитах ПМ предотвращает образование и высвобождение воспалительных цитокинов, пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на

стимуляцию Т-клеточных рецепторов. ПМ селективно угнетает продукцию воспалительных цитокинов, которые вызывают покраснение и зуд, типичные для АД [3—6].

Материалы и методы исследования

В нашей клинике проведено исследование, цель которого — изучение эффективности и безопасности применения 1% крема ЭЛ в наружной монотерапии АД у 25 больных в возрасте от 1 года до 14 лет (12 мальчиков и 13 девочек) и у 15 взрослых. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 15 лет.

Локализация кожных поражений носила распространенный характер, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, среднетяжелое течение с высокой и умеренной степенью активности. Поливалентная аллергия установлена у всех пациентов. Препарат наносили на кожу 2 раза в день, пока были симптомы заболевания.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что элидел эффективно снимает острые симптомы (зуд, покраснение и отек) при АД: зуд устранен в течение первой недели, покраснение и отек полностью исчезали или становились менее выраженными у 72% пациентов в течение первых 3 нед. У одной пациентки в течение третьей недели терапии вследствие нарушения диеты обострился кожный процесс, что побудило назначить общее лечение. Одна пациентка не отмечала эффекта препарата, в процессе обследования у нее выявлена сопутствующая патология пищеварительного канала и проведено соответствующую терапию.

В начале лечения в момент появления первых симптомов АД элидел был единственным не содержащим КС кремом, эффективно предотвращающим развитие обострения и улучшающим течение заболевания: так у 53% детей не наблюдалось обострений и необходимости применять местные КС в течение 1—1,5 мес наблюдения. У взрослых пациентов элидел эффективно облегчал зуд к 3—4-му дню лечения, обеспечивая благоприятное течение по сравнению с традиционной терапией: время первого обострения составило 56 дней в группе принимавших этот препарат и 24 дня в контрольной группе, не принимавших такового. Применен-

ные элидела позволило достоверно снизить процент дней, когда пациенты вынуждены применять местные КС. Наибольшая эффективность достигнута при нанесении крема 1% ЭЛ 2 раза в день. Не отмечались клинически значимые системные эффекты крема.

Наблюдение в течение 1,5—2 мес показало отсутствие клинических проявлений АД у 34 больных, что составило 84%. У 3 детей и 3 взрослых в результате нарушения режима были клинические проявления АД.

Выводы

Элидел — эффективное средство лечения АД среднетяжелого течения у детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Значительное уменьшение выраженности зуда в данном исследовании наблюдалось уже в течение первой недели терапии в группе крема ЭЛ, в отличие от плацебо. Этот эффект сохранялся на протяжении 6 недель наблюдения.

Крем ЭЛ нежирный, не имеет запаха, не окрашивает кожу, легко наносится, быстро впитывается.

Благодаря низкой системной резорбции нет ограничений по суточной дозе, площади обрабатываемой поверхности или длительности терапии.

Элидел хорошо переносят взрослые, дети и младенцы с 3-месячного возраста даже при аппликациях на чувствительные области лица и шеи. Он не влияет на структуру кожи и не вызывает ее атрофии.

Благодаря кожно-селективным свойствам элидела концентрация пимекролимуса в крови очень низка даже в случаях применения препарата на значительной площади поверхности тела.

Для предотвращения обострения терапию кремом ЭЛ следует начинать при появлении первых симптомов заболевания.

Препарат наносят на кожу 2 раза в день, пока сохраняются симптомы заболевания. После их полного исчезновения лечение следует прекращать и возобновлять при рецидиве.

Таким образом, 1% крем элидел является безопасным и эффективным средством лечения АД у детей и взрослых. Он во всех отношениях предпочтительнее, чем наружная кортикостероидная терапия. Элидел в современном наружном лечении АД открывает новые возможности в наружном лечении аллергодерматозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курдина М.И. Оценка эффективности и переносимости крема Элидел при длительном лечении атопического дерматита. — РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 8.
2. Шамов Б.А. Элидел — современная альтернатива наружным кортикостероидам в терапии атопического дерматита. Независимое издание для практикующих врачей. Раздел Аллергология 1. — 2003.
3. Beltrani V.S. Managing atopic dermatitis // *Dermatology Nursing*. — 1999. — 11.
4. Leung D.Y.M. Atopic dermatitis. New insights New insights and opportunities for therapeutic intervention // *J. Allergy and Clinical Immunology*. — 2000. — 105.
5. Ngheim P., Pearson G., Langley R.G. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis // *J. Am. Dermatol.* — 2002. — 46.
6. Cheigh N.H. Managing a Common Disorder in Children: Atopic Dermatitis // *J. Pediatr Health Care.* — 2003. — 17.

**РАЦІОНАЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО НЕСТЕРОЇДНОГО КРЕМУ ЕЛІДЕЛ
У ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**

П.П. Рижко, Я.М. Сафронова, Л.В. Рощенюк

Розглянуто проблему лікування atopічного дерматиту препаратом елідел виробництва «Новартіс Фарма АГ». Встановлено високу терапевтичну активність препарату (84%).

RATIONALITY OF THE USING OF CREAM ELIDEL IN ATOPIC DERMATITIS TREATMENT

P.P. Ryzhko, Y.N. Saphronova, L.V. Roshenyuk

The problem of atopic dermatitis treatment with elidel produced by the «Novartis Pharma AG» is considered. The data of clinical observation is presented. The high therapeutic efficiency of this medicine (84%) is determined.