

На правах рукописи

**ДЕЕВА
Евгения Викторовна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И
СРАНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ЛЕГКОГО И СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск - 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАМН

Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Нагаева Татьяна Александровна

кандидат медицинских наук

Степаненко Нина Петровна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Росздрава

Защита состоится « » _____ 2009 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тр., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан « » _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Атопический дерматит (АД) является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии, что обусловлено, высокой распространенностью заболевания, наличием косметических дефектов, необходимостью длительного использования глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения дерматита, что сопряжено с увеличением резистентных к терапии форм болезни, формированием инвалидности, низким качеством жизни пациентов (Баранов А.А., 2006; Огородова Л.М., 2007; Ревякина В.А., 2005). Однако, несмотря на актуальность проблемы АД, до сих пор в регламентирующих документах не введено понятие «контроля болезни», а значит, не определена единственно верная цель терапии. Отсутствие таких дефиниций сопряжено с неверным соотношением понятий «степень тяжести» и «обострение» АД.

В большинстве случаев дерматит является одним из первых клинических проявлений атопии, являясь предиктором формирования других аллергических заболеваний, что укладывается в понятие «атопического марша» (Spiegel J.M., Paller A.S., 2003). В этой связи очевидна необходимость создания базисной концепции лечения АД, так как в случае купирования самых начальных проявлений болезни появляется возможность остановить аллергическое воспаление в коже, а значит формирование «атопического марша».

Современная стратегия терапии АД у детей направлена на снижение активности воспаления в коже и восстановление кожного барьера, что предполагает применение увлажняющих средств, антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов (ТКС). Препараты последней группы оказывают выраженное противовоспалительное действие, но в ряде ситуаций могут приводить к местным и системным побочным эффектам (Charman C., Williams H.C., 2000). Использование такого режима лечения у пациентов с дерматитом позволяет быстро и эффективно купировать обострение болезни. Однако, данная фармакотерапевтическая стратегия не позволяет осуществлять профилактику обострений дерматита. Национальная программа по ведению детей, больных АД, регламентирует в случае лёгких и среднетяжёлых проявлений болезни в качестве стартовой терапии использовать нестероидные средства - ингибиторы кальциневрина - Элидел, крем Пимекролимуса 1% (Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, 2008-2009). Соблюдение указанных рекомендаций затруднено в реальной клинической практике в связи с отсутствием понятных критериев определения тяжести болезни.

Развитие аллергического воспаления в коже при АД сопровождается не только видимыми морфологическими изменениями кожных покровов, но также и нарушениями липидных компонентов эпидермиса (Holleran WM, Takagi Y, Uchida Y, 2006). В этой связи особое внимание уделяется изучению строения и функции кожного барьера, ключевой составляющей которого является поверхностная гидролипидная плёнка (ПГЛП) кожи, степень нарушения соотношения липидных компонентов которой характеризует активность

аллергического воспаления (Нагаева Т.А., 2003). Источником основных компонентов ПГЛП являются кератиноциты, секретирующие триацилглицериды (ТАГ), холестерин (Х), эфиры холестерина (ЭХ), обеспечивающие важные функции ПГЛП – барьерную и защитную.

Таким образом, в настоящее время разработана эффективная терапия обострений АД. Наряду с этим в существующих согласительных документах отсутствуют четкие положения об альтернативном подходе к ведению пациентов с дерматитом, направленном на долговременную профилактику обострений болезни, предотвращение значимых побочных эффектов и расширение «зоны клинического контроля». В этой ситуации важным является формирование научно-обоснованного мнения относительно эффективности инновационных препаратов, каким является Пимекролимус, в том числе в рамках клинико-фармакологических исследований, соответствующих требованиям качественной клинической практики.

Цель: установить сравнительную эффективность противовоспалительной терапии легкого и среднетяжелого атопического дерматита у детей с позиции клинико-патогенетического обоснования достижения контроля болезни.

Задачи:

1. На основании одномоментного, ретроспективного, многоцентрового исследования установить клинико-эпидемиологические характеристики АД у детей.
2. Представить современную структуру фармакотерапии АД у детей в условиях реальной клинической практики путем анализа результатов фармако-эпидемиологического многоцентрового исследования.
3. Провести анализ сравнительной эффективности фармакотерапевтических режимов лечения лёгкого и среднетяжёлого АД у детей и оценить возможность достижения контроля болезни.
4. Изучить соотношение липидных компонентов в ПГЛП кожи на фоне различных режимов фармакотерапии.
5. Сформулировать понятие контроля легкого и среднетяжелого атопического дерматита у детей раннего и дошкольного возраста с позиции клинико-лабораторных изменений, включая оценку состояния поверхностной гидролипидной пленки кожи.

Научная новизна. Впервые в российской клинической практике проведено Национальное многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование АД у детей. Получены важные результаты относительно клинико-эпидемиологической характеристики дерматита, а именно преобладание пациентов с неконтролируемым течением АД. Проведен анализ структуры фармакотерапии в зависимости от степени тяжести болезни. Выявлено нерациональное использование базисной терапии АД: назначение врачами монотерапии антигистаминными препаратами, увлажняющими средствами, при этом частота применения топических стероидов одинакова у всех детей вне зависимости от тяжести клинических проявлений болезни, что сопряжено с частыми госпитализациями (59,2% пациентов были госпитализированы один и более раз в год), значительным количеством курсов

СКС (1,18-3,68 курса/год), применением препаратов с низким профилем эффективности.

Обоснована преимущественная эффективность использования нестероидного селективного ингибитора кальциневрина в лечении легкого АД у детей раннего и дошкольного возраста. Получены доказательства в целом сопоставимой клинической эффективности двух фармакотерапевтических режимов в группе пациентов, страдающих легким АД, при этом на фоне применения Пимекролимуса выявлено достоверно большее, в случае длительного, регулярного аппликационного использования, снижение интенсивности гиперемии, сухости и зуда, при сравнении с ТКС (топические кортикостероиды).

Впервые доказано, что применение нестероидного селективного ингибитора цитокинового воспаления снижает риск (OR 1,30; $p=0,008$) развития обострений при лёгком АД у детей в сравнении с использованием ТКС. Впервые оценена динамика соотношения липидных компонентов ПГЛП при легком и среднетяжелом дерматите у детей на фоне различных фармакотерапевтических режимов. Только у больных легким АД по окончании лечебного периода (20 недель терапии) на фоне применения Пимекролимуса происходит восстановление уровня основных компонентов ПГЛП кожи, сопоставимые с контрольными значениями. Так, достижение контрольных значений получено для фосфолипидов (ФЛ) – снижение до 6%, триацилглицеридов (ТАГ) - повышение до 18,4%, холестерина (Х) - повышение до 20,23%.

Практическая значимость. Использование Пимекролимуса в качестве препарата стартовой терапии при начальных симптомах АД (легкий дерматит) следует рекомендовать пациентам раннего и дошкольного возраста, при индексе TIS менее 17 баллов. Соблюдение длительного регулярного аппликационного режима применения Пимекролимуса у больных легким АД снижает вероятность риска развития обострений в 1,3 раза, по сравнению с использованием ТКС, а значит, сокращает потребность в ресурсах здравоохранения.

Определение соотношения основных липидных фракций в составе ПГЛП кожи у детей в динамике на фоне проводимой терапии может быть использовано как дополнительный, объективный критерий оценки эффективности лечения легкого и среднетяжелого АД. Выявленные закономерности восстановления состава ПГЛП могут способствовать разработке новой фармакологической стратегии лечения болезни.

Положения, выносимые на защиту:

1. Атопический дерматит у детей характеризуется неконтролируемым течением, что сопряжено с нерациональной фармакотерапией болезни: преобладанием монотерапии антигистаминными препаратами, увлажняющими средствами, применением лекарств с низким профилем эффективности, при этом частота использования топических кортикостероидов одинакова при разной тяжести клинических проявлений дерматита, что ассоциировано с низким уровнем контроля над болезнью

(частые госпитализации, курсы системных кортикостероидов, высокий уровень потребления ресурсов здравоохранения).

2. Применение нестероидного ингибитора воспаления (Пимекролимус крем 1%) в регулярном аппликационном режиме сопоставимо по эффективности (устранение клинических симптомов, снижение индекса TIS) с топическими кортикостероидами при легком атопическом дерматите у детей раннего и дошкольного возраста. Использование данной фармакотерапевтической стратегии является приоритетным в связи с тем, что вероятность риска развития обострений снижается в 1,3 раза. В случае среднетяжелого атопического дерматита предпочтителен выбор топических кортикостероидов с позиции более выраженной клинической эффективности.
3. Аллергическое воспаление в коже при атопическом дерматите сопряжено с нарушением поверхностной гидролипидной пленки кожи. Применение различных фармакологических стратегий, направленных на купирование воспаления, ассоциировано с уменьшением выраженности симптомов болезни и восстановлением биохимических маркёров воспаления в коже (уровень фосфолипидов, триацилглицеридов, холестерина). Использование Пимекролимуса крема 1% у детей раннего возраста при лёгких проявлениях болезни сопровождается увеличением уровня триацилглицеридов и холестерина, снижением фосфолипидов. В случае среднетяжелого атопического дерматита при разных фармакотерапевтических стратегиях полного восстановления поверхностной гидролипидной пленки кожи не происходит, при этом наилучшие значения, свидетельствующие об изменении соотношения фосфолипидов и триацилглицеридов, зарегистрированы на фоне использования топических кортикостероидов.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008 г.), на VI международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2007), на VII международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2008), в рамках VIII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее!» (Томск, 2009), на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2007-2009 г.г.), проблемной комиссии по педиатрии. Результаты исследования получили высокую оценку и по итогам доклада присвоен диплом I степени в рамках конкурса научных работ молодых ученых XV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2008 г.).

Внедрение полученных результатов. Полученные результаты используются в работе областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГУЗ «Областная детская больница», г.Томск) и на базе отделения клинической иммунологии и аллергологии городской больницы №4 г. Новокузнецка. Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских

болезней лечебного факультета для студентов педиатрического, лечебного и медико-биологического факультетов и в рамках цикла ФУВ «детская аллергология и иммунология» для интернов и ординаторов-педиатров СибГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 10 работ, в том числе 3 полнотекстовые журнальные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений (3-4 главы), обсуждения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 23 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 159 работ, из которых 42 отечественных и 117 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с задачами, поставленными в работе, проведено 2 исследования:

1. Одномоментное, ретроспективное, многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование.

В одномоментное, ретроспективное, многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование включено 364 ребенка, больных АД, в возрасте от 0 до 17 лет (с участием 9 исследовательских центров в различных регионах России).

Критерии включения:

1. Возраст 0 – 17 лет;
2. Уровень сывороточного IgE (по данным за последние 12 месяцев) выше возрастных референтных значений;
3. Наличие одной из ниже перечисленных форм АД:
 - a) Дети в возрасте от 0 до 1,5 лет (17 месяцев) с экссудативной формой АД;
 - b) Дети в возрасте от 1,5 лет (17 месяцев) до 3 лет с эритематозно-сквамозной формой АД;
 - c) Дети в возрасте от 3 до 7 лет с эритематозно-сквамозной формой АД с лихенификацией;
 - d) Дети в возрасте от 7 до 15 лет с лихеноидной формой АД;
 - f) Дети в возрасте от 12 до 17 лет, страдающие пруригинозной формой АД.

Методы исследования (многоцентровое исследование)

Эпидемиологический метод. Изучение клинической характеристики заболевания и особенностей фармакотерапии в 9 исследовательских центрах различных регионов России - Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Екатеринбург, Красноярск, Иркутск, Новокузнецк, Тюмень, Томск.

В каждом исследовательском центре были заполнены 40 (в Томске - 44) индивидуальных регистрационных карты (ИРК) больных АД. Для этого последовательно были отобраны и проанализированы амбулаторные формы (Ф112/У) 364 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет с установленным диагнозом АД любой степени тяжести, которые наблюдались в исследовательском центре

не менее 1 года от периода включения в исследование. Каждая ИРК включала в себя 3 раздела, один из которых заполнялся врачом, второй - родителями (официальными опекунами лиц до 18 лет), третий раздел представлял собой карточку оценки степени тяжести АД с использованием стандартного индекса TIS (The Three Item Severity Score).

Клинико-anamnestический метод. Проведен анализ анамнеза (демографические данные пациента, диагноз, течение болезни, объем специализированного обследования, назначение и фактически получаемая терапия, анализ применения СКС, удовлетворенность пациента лечением) за последние 12 месяцев до включения, объективный осмотр, оценка тяжести клинических проявлений.

Статистический метод. Статистическая обработка проведена при помощи пакета программ Statistica for Windows 6,0. Используются следующие статистические критерии: U-критерий Манна-Уитни, χ^2 . Степень взаимосвязи между признаками оценена с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные группировались в соответствии с задачами исследования (Реброва О.Ю., 2002).

2. Открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное (в параллельных группах) исследование возможности достижения оптимального контроля лёгкого и среднетяжёлого АД у детей.

В открытое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование включено 60 амбулаторных и стационарных пациентов, больных АД (лёгкий АД, $n=30$; среднетяжелый АД, $n=30$). Группу контроля составили 30 практически здоровых детей. Клинико-фармакологический этап данного исследования выполнялся на базе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск, гл. врач – Сальников В.А.). Определение общего IgE в сыворотке крови, а также исследование соотношения компонентов ПГЛП кожи проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (директор ЦНИЛ – проф. Байков А.Н.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) Амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте от 3 мес. до 7 лет, имеющие ранее подтверждённый диагноз АД (согласно программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 год), индекс TIS для детей с легким АД не более 20 баллов, для детей с АД средней степени – не более 40;
- 2) Пациенты, имеющие в анамнезе (в течение последнего года до момента включения в исследование) значение общего IgE в сыворотке крови не менее 150 МЕ/мл;
- 3) Пациенты, не получавшие в течение последнего месяца, предшествовавшего включению, адекватной степени тяжести клинических проявлений терапии (согласно программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 год);

- 4) Комплаентные пациенты, родители или официальные опекуны которых способны адекватно оценивать состояние ребенка и своевременно заполнять дневник выраженности симптомов;
- 5) Пациенты с индексом TIS не менее 5-ти баллов на момент включения;
- 6) Пациенты, родители (официальные опекуны) которых подписали информированное согласие.

После включения в исследование все пациенты были рандомизированы в 2 группы, в зависимости от фармакотерапевтического режима (рис. 1).

1. Группа пациентов с легким АД (30 детей):

1.1. Топические кортикостероиды (мазь Адвантан – метилпреднизолон ацепонат 0,1%) - эпизодически, дважды в день только при наличии клинических проявлений (обострений) на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 недель) – 15 детей;

1.2. Крем Пимекролимус 1% - регулярное аппликационное использование, дважды в день на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 недель) – 15 детей.

2. Группа пациентов со среднетяжелым АД (30 детей):

2.1. Топические кортикостероиды (мазь Адвантан – метилпреднизолон ацепонат 0,1%) - эпизодически, дважды в день только при наличии клинических проявлений (обострений) на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 недель) – 15 детей;

2.2. Крем Пимекролимуса 1% - регулярное аппликационное использование, дважды в день на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 недель) – 15 детей.

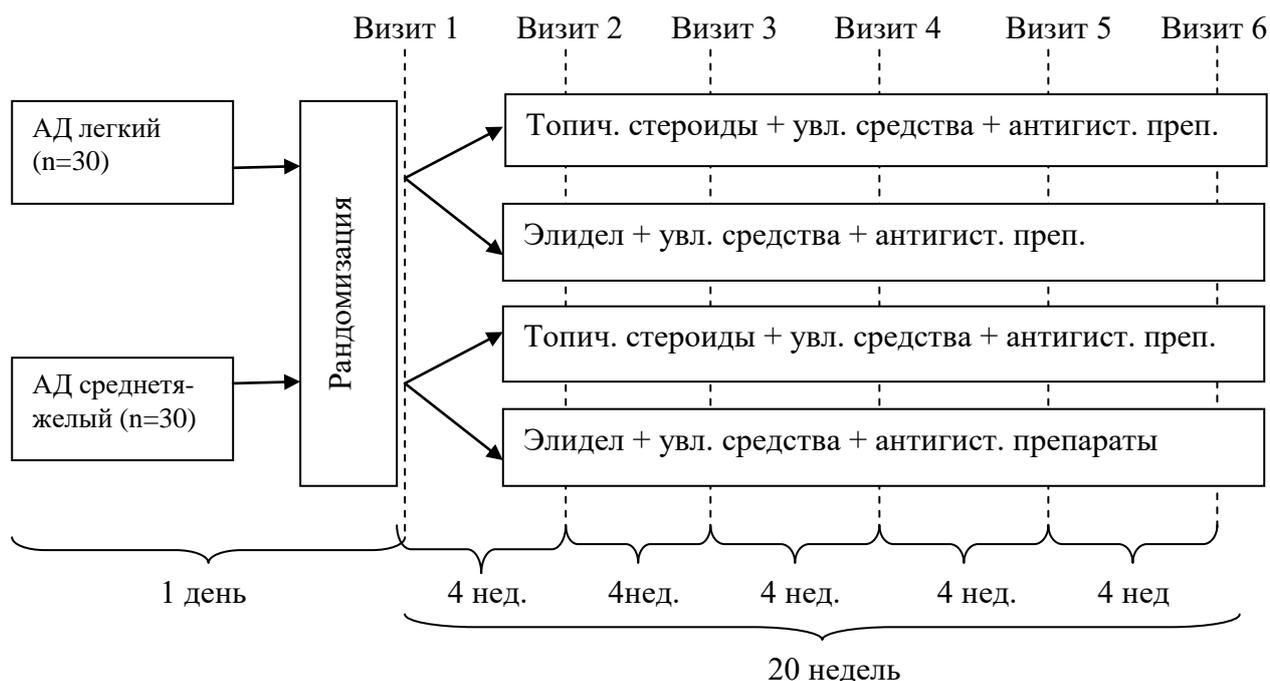


Рис. 1. Схема исследования

Примечание: нед. – недель; увл. средства – увлажняющие средства; антигист. препараты – антигистаминные препараты; топич. стероиды – топические стероиды; * - На визите 1 произведены: выяснение анамнестических данных; объективный осмотр пациента, оценка интенсивности клинических проявлений (определение индекса TIS); заполнение информированного согласия, рандомизация в одну из фармакотерапевтических групп. На визитах 1 и 6: объективный осмотр пациента, оценка интенсивности клинических проявлений (определение индекса TIS); взятие материала для определения состава ПГЛП, взятие крови из периферической вены (для определения общего IgE), из пальца (эозинофилы периферической крови). Пациенту выдавался дневник самонаблюдения, объясняются правила его заполнения. На каждом визите пациент возвращает врачу-исследователю дневник самонаблюдения за предшествующий визиту месяц. На визитах 2-5: объективный осмотр пациента, оценка критериев эффективности фармакотерапии (изменение индекса TIS и динамика суммарного балла по шкале симптомов).

При включении в исследование всем пациентам были назначены антигистаминный препарат Зиртек (Цетиризин) в дозе, соответствующей возрасту, и увлажняющий крем Бепантен (декспантенол - тонким слоем на поражённые участки кожи 2 раза в день). Длительность наблюдения – 20 недель.

Методы исследования (открытое, проспективное исследование)

Клинико-анамнестический метод. Всем больным проведена комплексная оценка анамнеза жизни и болезни на основе интервьюирования. Проводился объективный осмотр пациента. Оценка клинического статуса больных АД базировалась на выявлении объективных проявлений болезни (площадь поражения кожных покровов; наличие типичных морфологических элементов).

Таблица 1

Шкала симптомов (для субъективной оценки выраженности клинических проявлений АД)

Признак	Оценка интенсивности проявлений в баллах			
	проявления отсутствуют	проявления минимально выражены	проявления умеренные	проявления максимально выражены
Гиперемия	0	1	2	3
Папула	0	1	2	3
Корки	0	1	2	3
Расчёсы	0	1	2	3
Сухость кожи	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3

Примечание: методика расчёта среднего суммарного балла по всем симптомам (M) в течение 4х недель: $M = C/6$, где $C = (\sum S_1 + S_2 \dots S_n)/n$. Методика расчёта суммарного балла (S) в течение 4х недель (один симптом): $S = \sum s_1 + s_2 \dots s_{28}$.

Для оценки интенсивности симптомов использовали шкалу дневника самоконтроля. Выраженность каждого из следующих симптомов (гиперемия, папула, корки, расчесы, сухость кожи, зуд) оценивалась по 4х-балльной шкале от 0 до 3 баллов (табл. 1). Далее производился подсчет среднего суммарного балла по всем симптомам (M) и суммарного балла по каждому симптому (S).

Аллергологическое обследование. Аллергологическое обследование проводилось больным старше 3 лет в период ремиссии аллергических болезней для идентификации характера сенсибилизации с использованием стандартных наборов бытовых, эпидермальных, пылевых и пищевых аллергенов производственного объединения “Биомед” им. И.И.Мечникова (г. Москва).

Иммунологическое обследование. Определение общего IgE сыворотки проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов («Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Биохимические методы. Для определения состава ПГЛП кожи производили смыв со здорового участка кожи, получали спиртовой экстракт липидных компонентов, методом тонкослойной хроматографии определяли уровень нейтральных липидов, результат выражали в процентах от общего количества липидов. Смывы с кожи брали с помощью ватного тампона, смоченного в этаноле. Из пробы по методу J. Folch и соавт. (1957) выделяли липидный экстракт. К пробе добавляли 1 мл метанола и оставляли на 10 минут (Финдлей Дж.Б., Эванс У., 1990). Затем добавляли 2 мл хлороформа и оставляли на 10 минут. Смесь центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин и собирали 2,5 мл надосадка. В пробу добавляли 1/5 объема 50 мМ раствора KCl. Через 15 минут смесь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут. Удаляли верхнюю фазу, нижнюю выпаривали на водяной бане до образования липидной капли. Уровень нейтральных липидов определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинах “Silufol UV 254”. Для разделения липидов использовали метод одномерной восходящей хроматографии на пластинах “Silufol UV 254” (Чехия). Разделение липидов проводили в системе растворителей «гексан/ диэтиловый эфир/ ледяная уксусная кислота» в соотношении 40:10:1 соответственно. Пятна обнаруживали с помощью опрыскивания 2% спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты с последующим нагреванием пластин до 100С. Идентификацию и количественную оценку хроматограмм осуществляли с помощью стандартной программы «Chromolysis» (2002).

Статистические методы. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 6.0”. Данные представляли в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в несвязанных группах проводили дисперсионный анализ ANOVA Крускала-Уоллиса, в связанных - анализ Фридмана. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Данные группировали в соответствии с задачами исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клиническая характеристика детей, больных АД, включенных в одномоментное, ретроспективное, многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование.

Средний возраст детей составил $6,25 \pm 0,2$ лет, средняя продолжительность болезни к моменту включения в исследование – $5,37 \pm 0,2$ лет. Во всех центрах среди больных преобладали мальчики (59,3%, $p=0,0001$).

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с клиническими формами атопического дерматита

Клиническая форма АД	Общее кол-во (n=364)		Мальчики (n=216)		Девочки (n=148)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети с экссудативной формой АД	33	9,07	22	10,19	11	7,43
Дети с эритематозно-сквамозной формой АД	73	20,05	47	21,76	26	17,57
Дети с эритематозно-сквамозной формой АД с лихенификацией	118	32,42	71	32,87	47	31,76
Дети с лихеноидной формой АД	120	32,96	64	29,63	56	37,84
Дети с пруригинозной формой АД	20	5,49	12	5,56	8	5,41
Всего	364	100	216	100	148	100

Распределение больных в соответствии с клиническими вариантами АД отражено в таблице 2. Количественный состав пациентов по тяжести болезни представлен в таблице 3.

Таблица 3

Степень тяжести атопического дерматита (распределение по полу)

Степень тяжести	Общее количество (n=364)		Мальчики (n=216)		Девочки (n=148)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лёгкий АД	83	22,8	48	21,86	35	24,16
Среднетяжелый АД	164	45,05	107*	49,76	57**	38,26
Тяжёлый АД	117	32,14	61	28,37	56**	37,58

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению с мальчиками, страдающими легким АД; ** - $p < 0,05$ – по сравнению с девочками с легким АД

При анализе выраженности воспаления отмечено достоверно большее ($p < 0,01$) число распространенных и тяжелых форм болезни у пациентов младенческой группы по сравнению с больными детской и подростковой формами АД, в которых преобладали пациенты со среднетяжелыми формами. Так, наибольшее среднее значение индекса TIS выявлено в младшей возрастной группе, у детей от 0 до 1,5 лет ($40 \pm 3,24$). Как видно из таблицы 2, большинство больных зарегистрировано с эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенификациями и лихеноидной формами заболевания. Число пациентов с пруригинозной формой АД было

наименьшим. Различий в распределении по клиническим формам между мальчиками и девочками не установлено. Выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между возрастом пациентов и показателем TIS ($p < 0,05$), а также между возрастом и распространенностью процесса ($p < 0,05$). Следовательно, чем младше были пациенты, тем более распространенным было поражение кожи и тем выше степень выраженности клинических проявлений. Возможно, это также объясняется особенностями строения кожи детей раннего возраста и неблагоприятным патоморфозом болезни в последние годы, характеризующимся ранней клинической манифестацией с появлением более тяжелых и распространенных форм поражения кожи.

Таким образом, среди больных АД преобладают пациенты с неконтролируемым течением АД. Большая часть больных страдает эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенификациями и лихеноидной формами заболевания (20%, 32,42% и 32,96% соответственно). Различия в распределении по клиническим формам в половом аспекте отсутствуют.

2. Особенности фармакоэпидемиологии АД у детей (по результатам одномоментного, ретроспективного, многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования АД у детей).

Была проведена оценка качества диагностики тяжести АД у детей путем анализа соответствия клинического диагноза (при этом врач руководствовался Национальной программой) и результата тестирования тяжести по стандартизированному индексу TIS (табл. 4).

Таблица 4

Соответствие степени тяжести АД выставленной врачом и по индексу TIS у детей (степень тяжести и индекс TIS определены одним врачом)

Исследовательский центр \ Степень тяжести	Легкая степень, %	Средняя степень, %	Тяжелая степень, %	Соответствие диагноза в целом, %
Красноярск	50	52,9	81,8	60,0
Екатеринбург	58,8	50,0	100	57,1
Иркутск	40,0	73,3	71,4	57,1
Москва	45,5	80,0	55,6	65,0
Томск	100	92,0	100	95,0
Волгоград	100	88,2	33,3	60,0
Новокузнецк	44,4	81,0	70,0	70,0
Санкт-Петербург	100	77,8	31,6	57,5
Тюмень	50	61,5	76,2	67,5
Соответствие диагноза по всем исследовательским центрам				62,6

Анализ показал, что в целом расхождения в диагностике тяжести АД достигали 62,6% в сторону недооценки тяжести заболевания. Следствием диагностической ошибки часто становится неправильный выбор лечения у ряда больных, а именно использование лекарственных средств без показаний,

отказ от препаратов базисной терапии, применение лекарств с неудовлетворительным профилем эффективности / безопасности. Проведен анализ фармакотерапии АД у пациентов, включенных в исследование. Несмотря на то, что 96,8% больных включались в исследование с обострением АД, только 49,17% детей на момент включения в исследование применяли топические стероиды для базисной терапии АД. При анализе применения ТКС на момент обращения и за последние 12 месяцев выявлено преимущественное использование Адвантана и Элокома, практически во всех центрах ($p < 0,0001$). В целом применение ТКС отмечено у 65,90% больных.

Использование антигистаминных препаратов на момент включения установлено у 81,87% пациентов. В целом достоверно чаще назначался Зиртек (преимущественно в Волгограде, Томске, Москве, Иркутске, Санкт-Петербурге) - каждому пятому больному (20,88% пациентов). У 14,6% больных зарегистрировано использование Кларитина (в Томске, Санкт-Петербурге, Красноярске). Результаты исследования показали, что часто применяемыми препаратами остаются Кетотифен (с низким профилем эффективности) – в 20% случаев в течение последнего года, и Супрастин (препарат первой генерации) – 29,12% ($p < 0,05$).

Количество курсов

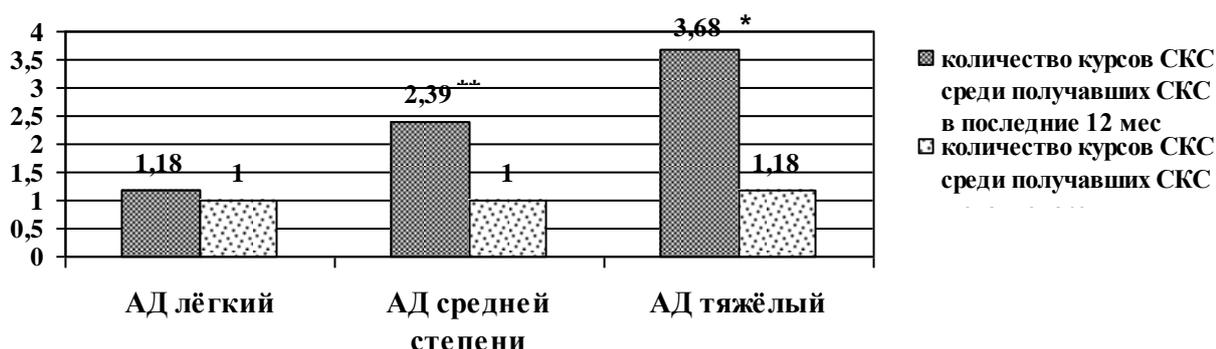


Рис 2. Количество курсов СКС в зависимости от степени тяжести АД у детей, получавших СКС.

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с количеством курсов СКС при среднетяжёлом и лёгком дерматите; ** $p < 0,05$ по сравнению с количеством курсов СКС при лёгком и тяжёлом дерматите

Более 30% пациентов (37,3%), госпитализированных в стационар, получили СКС. Из них: 15,1% больных легким АД, 43,4% - среднетяжелым и 41,5% - тяжелым АД. Средняя продолжительность лечения СКС в этой группе больных составила $4,3 \pm 0,49$ дня и достоверно не различалась у больных с разной тяжестью. Частота использования СКС в стационаре была приблизительно одинаковой в разных центрах, а продолжительность была разной: наибольшей в Тюмени, Москве, наименьшей - в Томске, Волгограде.

Более чем у пятой части больных СКС применялись амбулаторно. Около 15% этих пациентов составили дети с легким АД, больные среднетяжелым и

тяжелым АД распределились поровну. Большее количество амбулаторных курсов СКС было зарегистрировано среди тяжелых больных (рис.2). Так, если число курсов СКС у пациентов с легким АД за последние 12 мес совпало с числом курсов в стационаре (т.е. подавляющее количество легких больных получило СКС только в стационаре), то больные со среднетяжелым АД получили амбулаторно дополнительно 1,39, а тяжелые – 2,5 курса в год. При анализе назначения СКС за последние 12 месяцев установлено их применение у 57,5% детей (14,1%, 41,5% и 44,5% больных легким, среднетяжелым и тяжелым АД соответственно). Количество курсов СКС за последний год среди получавших СКС варьировало от 1,18 у пациентов с легким до 3,68 у тяжелых и было самым большим в Волгограде, наименьшим - в Москве (среднем 2,4 курса в год с общей продолжительностью 7,8 дней). Самый длительный прием СКС в стационаре зарегистрирован при экссудативной форме АД.

При анализе ИРК не установлено различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания между группами детей, получавшими и не получавшими СКС в течение последнего года. Однако, дети, применявшие СКС, почти в 2 раза чаще посещали врача по поводу обострения заболевания ($2,78 \pm 0,27$ vs $1,33 \pm 0,10$, $p=0,00006$), среднее значение индекса TIS у них составило $44,86 \pm 2,71$ против $33,16 \pm 1,03$ среди не получавших ($p=0,004$). Также терапия с использованием СКС сопровождалась более частой госпитализацией, чем терапия без СКС ($1,21 \pm 0,12$ vs $0,51 \pm 0,04$, $p=0,0001$). Как минимум два из трех пациентов госпитализировались в течение последнего года наблюдения в среднем на $7,34 \pm 0,53$ дня, каждый пятый принимал СКС не меньше 2 дней, количество запланированных визитов к врачу составило за последний год $3,55 \pm 0,19$, визитов из-за ухудшения – $1,77 \pm 0,1$, из-за нежелательных лекарственных явлений – $0,18 \pm 0,04$. Причем достоверных различий между мальчиками и девочками по вышеуказанным показателям установлено не было.

Что касается различий в противовоспалительной терапии, то 33,3% больных АД, применявших СКС, не получали никаких препаратов этой группы в течение последнего года наблюдения, 39,3% лечились антигистаминными препаратами в виде монотерапии и только 27,4% больных в качестве базисных получали топические стероиды (среди них были только среднетяжелые и тяжелые пациенты). При этом 69,6% среднетяжелых и 66,7% тяжелых больных, у которых зарегистрировано применение СКС, не получили никакой базисной терапии в течение последнего года наблюдения. Напротив, 93% детей, в лечении которых не использовали СКС, регулярно получали лечение ТКС в сочетании с антигистаминными препаратами, 6% - монотерапию ТКС.

В ходе исследования выявлено, что нестероидный ингибитор кальциневрина (Пимекролимус крем 1% - Элидел) получали 11,9% больных, причем 14,3% - в качестве монотерапии, 21,4% - в комбинации с антигистаминными, 64,3% - в комбинации с ТКС. В соответствии со степенью тяжести АД, диагностированной по критериям Национальной программы, Элидел был назначен в 86,2% случаев больным с легким АД и не применялся у больных тяжелым АД. Однако, в силу разночтений в диагностике тяжести АД по Национальной программе в сравнении со стандартными шкалами, 35%

больных, которым был назначен ингибитор кальциневрина, на самом деле имели тяжелые проявления АД (при том, что Пимекролимус крем 1% рекомендован для стартовой терапии при легких и среднетяжелых проявлениях).

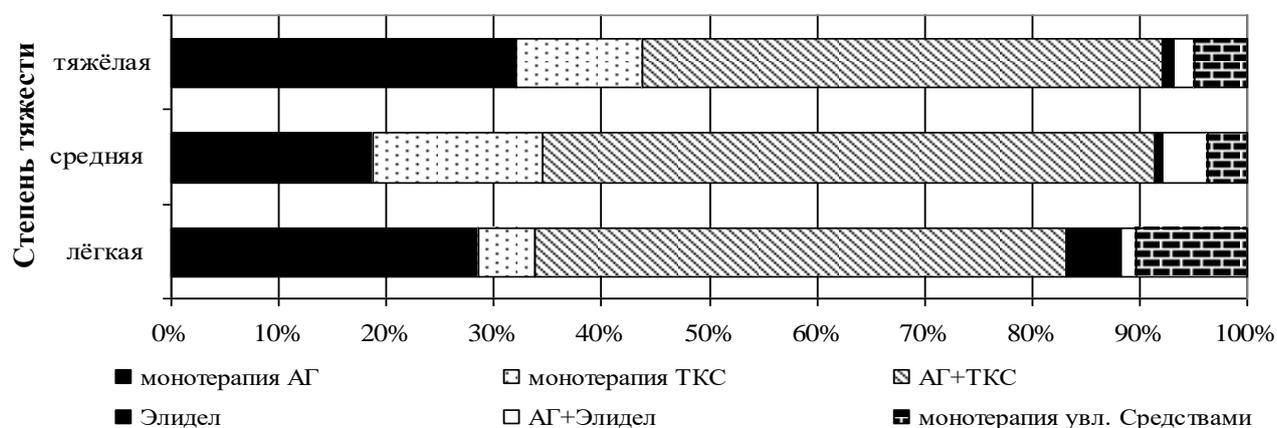


Рис.3. Структура фармакотерапии АД.

При оценке структуры фармакотерапии АД в целом выявлено, что схемы лечения болезни практически не имеют отличий в зависимости от степени тяжести дерматита. Анализ данных показал, что, несмотря на то, что 96,8% больных включены в исследование с признаками обострения АД, только 49,17% пациентов на момент заполнения ИРК применяли ТКС для базисной терапии болезни. При этом в 5-15% случаев препараты данной группы были назначены в режиме монотерапии. Использование антигистаминных препаратов, зарегистрированное у пациентов на момент включения в исследование, достигало 81,87%. Более 20-30% детей применяли данные препараты как единственное средство фармакотерапии (рис. 3). Обращает на себя внимание частота использования увлажняющих кремов и мазей в режиме монотерапии при обострении АД. Данная группа препаратов была назначена 5-10% пациентов как единственное средство для «купирования» клинических проявлений дерматита.

Из всего вышесказанного следует, что базисная терапия АД в целом назначается с использованием препаратов, рекомендованных Национальной программой, однако проблему нельзя назвать решенной. Высокая частота госпитализаций и визитов к врачу по поводу ухудшения состояния свидетельствует о плохом контроле над заболеванием, что является следствием назначения неадекватной фармакотерапии и приводит к частому использованию ТКС вне зависимости от тяжести клинических проявлений болезни.

3. Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом, включенных в клинико-фармакологическое исследование (по данным открытого, проспективного, рандомизированного исследования).

Средний возраст детей составил $2,43 \pm 0,28$ лет, средний стаж болезни к моменту включения в исследование был более двух лет ($2,34 \pm 0,32$ лет). Среди больных преобладали мальчики (61,7%, $p=0,0001$). При распределении пациентов по полу в зависимости от степени тяжести достоверных различий не установлено. Основные параметры, отражающие анамнез и клинические проявления болезни, в группе пациентов с легким АД выглядели следующим образом: манифестация дерматита отмечена преимущественно в течение первых шести месяцев жизни ($0,26 \pm 0,03$ года - 3,12 месяца) - табл. 6. При среднетяжёлом АД установлено, что продолжительность болезни до включения в исследование была меньше двух лет ($1,52 \pm 0,36$ года), что значимо отличалось от аналогичного параметра в группе пациентов с лёгким дерматитом ($p=0,02$). Первые клинические проявления болезни при среднетяжёлом АД были зарегистрированы также в течение первого полугодия жизни ($0,26 \pm 0,05$ лет – 3,12 месяца), что сопоставимо с аналогичным параметром группы сравнения ($p=0,52$).

Все дети имели высокие значения общего IgE в сыворотке крови ($368,83 \pm 53,27$ МЕ/мл) и эозинофилов в периферической крови ($5,18 \pm 0,39\%$). При стратификации пациентов в зависимости от тяжести АД указанные параметры значимо отличались, причём были выше в группе детей, больных среднетяжёлым АД. Среднее количество обострений у всех включенных в исследование детей за последние 12 месяцев составило $2,97 \pm 0,22$, госпитализаций - $0,77 \pm 0,06$, значимых отличий между группами не установлено (легкий АД vs среднетяжелый АД). При сравнении индекса TIS выявлены достоверные различия между группами детей с лёгким и среднетяжёлым АД ($p < 0,05$). Пациенты внутри каждой группы были сопоставимы по возрасту, величине индекса TIS, количеству обострений и госпитализаций.

Таблица 6

Характеристика пациентов, включенных в клинико-фармакологическое исследование, $\bar{X} \pm x$

Клинические параметры	Атопический дерматит			
	Легкой степени (n=30)		Средней степени (n=30)	
	Девочки (n=12)	Мальчики (n=18)	Девочки (n=11)	Мальчики (n=19)
Возраст/лет	$2,86 \pm 0,63$	$3,24 \pm 0,53$	$2,13 \pm 0,58$	$1,56 \pm 0,47$
Стаж болезни/лет	$2,6 \pm 0,62$	$3,53 \pm 0,73$	$1,89 \pm 0,56^*$	$1,32 \pm 0,46^*$
Индекс TIS, баллы	$17,59 \pm 0,54$	$17,12 \pm 0,6$	$32,09 \pm 1,37^*$	$33,09 \pm 1,12^*$
Возраст начала/лет	$0,25 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,06$
Кол-во обострений/год	$2,82 \pm 0,46$	$2,95 \pm 0,34$	$2,83 \pm 0,47$	$3,17 \pm 0,52$
Кол-во госп-ций/год	$0,67 \pm 0,14$	$0,67 \pm 0,14$	$1,0 \pm 0,13$	$0,79 \pm 0,10$
Ig E, МЕ/мл	$273,42 \pm 57,1$	$266,11 \pm 83,2$	$501,73 \pm 185,1^*$	$449,47 \pm 95,3^*$
Эозинофилы периф. крови/%	$5,58 \pm 0,92$	$3,67 \pm 0,53$	$6,73 \pm 1,06^*$	$5,47 \pm 0,65^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$ – по сравнению с показателями у пациентов с легким АД

4. Динамика клинико-лабораторных показателей у детей, больных легким и среднетяжелым АД на фоне различных фармакотерапевтических режимов.

Оценка клинической и патогенетической эффективности проводимой терапии для больных АД основывалась на следующих критериях:

1. Выраженность клинических симптомов атопического дерматита за предшествующие 4 недели (Индекс TIS, шкала симптомов).
2. Дополнительные критерии: изменение соотношения ФЛ, Х, ТАГ, ЭХ и ЖК в ПГЛП кожи на фоне различных режимов базисной терапии.

Таблица 7

Интенсивность клинических проявлений АД на момент включения в исследование по шкале симптомов, $X \pm x$

Симптомы (в баллах)	Атопический дерматит			
	Лёгкий		Среднетяжёлый	
	Мальчики (n=18)	Девочки (n=12)	Мальчики (n=19)	Девочки (n=11)
Гиперемия	1,61±0,14**	1,67±0,83	2,32±0,17	1,64±0,24
Папула	0,78±0,15	0,67±0,70	1,42±0,17	1,00±0,19
Корки	0,56±0,12*	0,50±0,63	1,95±0,14	1,82±0,23
Расчесы	0,61±0,14*	0,50±0,55	2,21±0,14	2,18±0,23
Лихенификации	0,33±0,14	0,17±0,45	0,89±0,19	1,18±0,33
Сухость кожи	1,22±0,19**	1,33±0,63	2,32±0,13	2,09±0,21
Зуд	1,28±0,11	1,50±0,15	2,21±0,16	2,27±0,19

Примечание: * - $p < 0,05$ – по сравнению со среднетяжелыми пациентами; ** - $p < 0,05$ - по сравнению с больными среднетяжелым АД мужского пола

Анализ данных, представленных в таблице 7, показал, что при легком АД на момент включения в исследование суммарный балл по всем симптомам (гиперемия, папулы, корки, расчесы, лихенификации, сухость кожи и зуд) составил $6,73 \pm 0,44$, тогда как у среднетяжелых пациентов указанный показатель был равен $12,90 \pm 0,56$ балла ($p < 0,0001$).

При оценке выраженности клинических проявлений АД (в баллах по шкале симптомов) за 4 недели до включения в исследование установлено, что при среднетяжелом АД такие симптомы, как зуд, сухость кожи, лихенификации, папулезный характер высыпаний, гиперемия, характеризуются достоверно большей интенсивностью, чем при легком АД ($p < 0,05$) (рис. 4).

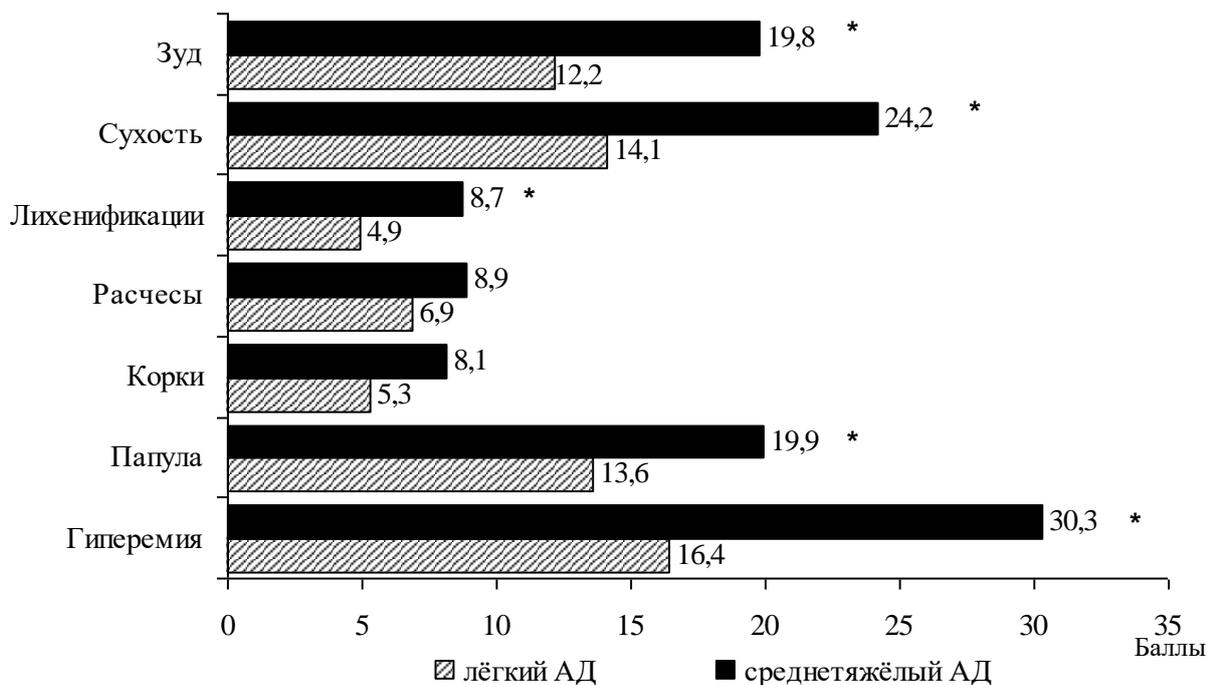


Рис. 4. Выраженность симптомов АД в баллах (балл S) по шкале симптомов исходно (за последние 4 недели до включения в исследование)
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с лёгким АД

Назначение противовоспалительной терапии приводило к снижению среднего суммарного балла по всем симптомам по окончании лечебного периода. Данный показатель при легком АД был сопоставим вне зависимости от режима терапии. В группе больных среднетяжелым АД выявлено, что снижение балла на фоне терапии ТКС значительно опережает таковой при использовании ингибиторов кальциневрина. На Визите 6 интенсивность клинических проявлений под влиянием различных режимов лечения различалась на 43%, преимущественную эффективность показали ТКС (рис. 5).

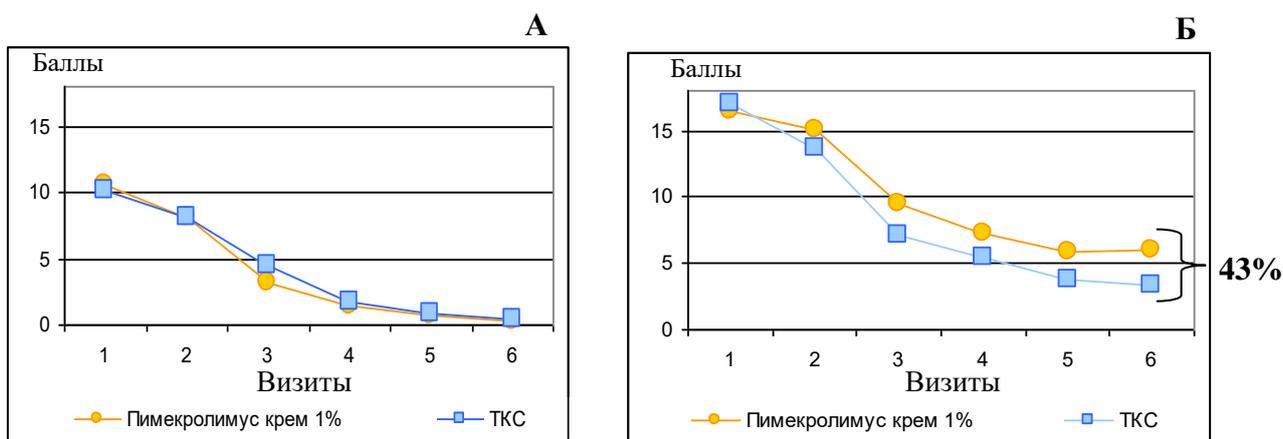


Рис. 5. Динамика выраженности симптомов АД (средний суммарный балл по всем симптомам – M, по шкале симптомов) у больных лёгким АД (А) и среднетяжёлым АД (Б) на фоне разных фармакотерапевтических режимов.

При сравнении интенсивности такого симптома дерматита как гиперемия, в зависимости от используемого режима фармакотерапии, установлены значимые различия. При проведении противовоспалительной терапии Элиделом в группе детей, больных легким АД, достоверное уменьшение гиперемии (по сравнению с пациентами, получающими ТКС при этой же степени тяжести) по шкале симптомов наблюдалось уже на Визите 2 ($p < 0,05$). Подобная динамика установлена и для таких симптомов болезни, как сухость кожи и зуд. Значимое уменьшение сухости отмечено у легких пациентов, получающих Пимекролимус, на Визитах 4-6 при сравнении с использованием ТКС, достоверное снижение зуда – на Визите 3 ($p < 0,05$). При среднетяжелом АД значимое, более быстрое уменьшение указанных симптомов отмечено на фоне терапии гормональными препаратами.

Таблица 8

Распределение больных АД, не имевших обострений на протяжении лечебного периода, и риск развития обострений в разных клинико-фармакологических группах

Фармакотерапевтический режим*		Количество пациентов без обострений (n)						OR	p
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6		
Лёгкий АД	1.1	15	13	11	9	9	9	1,30	0,008
	1.2	15	14	13	13	13	13	0,77	
Среднетяжёлый АД	2.1	15	12	10	9	9	9	---	---
	2.2	15	13	11	11	10	9	---	

Примечание: * - фармакотерапевтические режимы: 1.1. – ТКС; 1.2. - Пимекролимус крем 1%; 2.1. - ТКС; 2.2. - Пимекролимус крем 1%.

Согласно условиям протокола исследования, в случае развития обострения на фоне используемого фармакотерапевтического режима, требующего назначения большего объёма терапии (в сравнении с назначенным в рамках протокола), информацию о данном событии врач-исследователь вносил в соответствующий раздел ИРК. Это позволило оценить риск развития обострений на фоне терапии ТКС и ингибиторами кальциневрина у детей с АД разной степени тяжести (табл. 8). Большинство больных, не имевших обострения на протяжении лечебного периода, зарегистрировано в группе легких пациентов, получавших в качестве противовоспалительной терапии Пимекролимус - 86,7%. При этом вероятность развития обострений болезни (отношение шансов – OR) для группы больных лёгким АД, получавших данный препарат, была в 1,30 ($p = 0,008$) раза ниже в сравнении с детьми, использовавшими ТКС.

4. Динамика состояния поверхностной гидролипидной пленки кожи на фоне различных фармакотерапевтических режимов у больных АД.

Исходно у всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести, показатели липидных компонентов ПГЛП достоверно отличались от

контрольных значений. При увеличении тяжести болезни уровень таких фракции, как ТАГ, Х, ЭХ, прогрессивно снижался, а ЖК и ФЛ – увеличивался (рис.6), что подтверждено результатами корреляционного анализа.

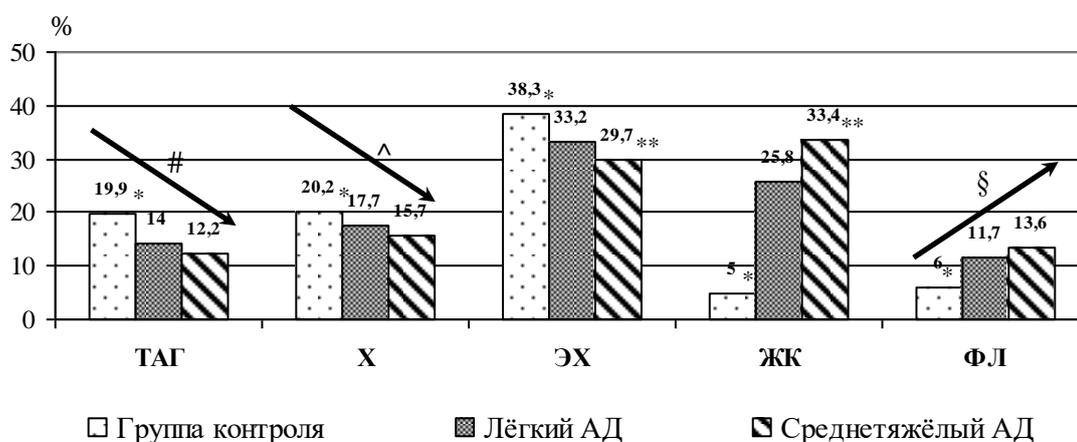


Рис. 6. Соотношение основных компонентов ПГЛП у детей, включенных в исследование, на момент включения.

Примечание: ТАГ – триацилглицериды, Х – холестерин, ЖК – жирные кислоты, ФЛ – фосфолипиды, ЭХ – эфиры холестерина.

* - $p < 0,05$ при сравнении группы контроля с лёгким и среднетяжёлым АД; ** - $p < 0,05$ при сравнении среднетяжёлого АД с лёгким; # - $r = -0,39$; $p = 0,018$; ^ - $r = -0,21$; $p = 0,043$; § - $r = 0,19$; $p = 0,036$.

Исходно у всех пациентов, включённых в исследование, зафиксирован высокий уровень ФЛ ПГЛП кожи в сравнении с контрольными значениями, что сопоставимо с данными других авторов (Нагаева Т.А., Ходкевич Л.В., 2003). Назначение противовоспалительной терапии приводило к значимому снижению указанного параметра ($p < 0,05$) по окончании лечебного периода (Визит 6) во всех группах (лёгкий и среднетяжёлый АД). Подобная динамика зафиксирована и при оценке уровня ЖК. Однако, отсутствие различий с контролем установлено только у больных лёгким АД (Визит 6), получавшим ингибиторы кальциневрина. В случае среднетяжёлого дерматита, несмотря на достоверное снижение ФЛ и ЖК по окончании лечебного периода (Визит 6) относительно исходных значений, достижения контроля не зарегистрировано. При включении в исследование уровень ТАГ ПГЛП кожи у больных АД значимо отличался от значений контроля и был в 1,5 раза ниже в сравнении с указанным параметром здоровых детей. Применение ингибиторов кальциневрина у больных лёгким АД сопровождалось значимым увеличением показателя, который на Визите 6 достиг контрольных значений. Аналогичные изменения были зарегистрированы для динамики уровня Х ПГЛП кожи. При среднетяжелом АД изменений изучаемых показателей до значений сопоставимых с контролем, не получено.

Проведённый корреляционный анализ Спирмена показал наличие прямой взаимосвязи между баллом индекса TIS и суммарным баллом по шкале симптомов (на визите 6) на фоне терапии Элиделом ($r = 0,44$; $p = 0,032$), что свидетельствует о большей эффективности Пимекролимуса крема 1% при низком значении индекса TIS (легкие проявления болезни). Положительная

корреляционная взаимосвязь получена для возраста пациента и суммарного балла по шкале симптомов на фоне Элидела на момент Визита 6 ($r=0,53$; $p=0,024$), что демонстрирует большую эффективность последних у детей раннего возраста.

В этой связи можно предположить, что один из механизмов, лежащих в основе протективного влияния Пимекролимуса, в отношении риска развития обострений, заключается в более полном восстановлении нормального соотношения липидных компонентов ПГЛП у пациентов с легкими клиническими проявлениями с позиции достижения контроля АД, в отличие от менее эффективного использования с той же целью ТКС, назначение которого в силу фобии к стероидам остается в режиме «по требованию». Необходимыми условиями достижения описанного эффекта Пимекролимуса являются длительное применение препарата с соблюдением регулярного аппликационного режима. При среднетяжелом АД не зарегистрировано преимущественной эффективности того или другого режима лечения в отношении конечных точек эффективности, установлена лишь тенденция в сторону более выраженной динамики симптомов на фоне ТКС. Как показали результаты данного исследования, Пимекролимус более эффективен, чем ТКС, у детей младшего возраста с индексом TIS менее 17 баллов, а достижение максимального положительного эффекта при использовании данного фармрежима возможно при строгом соблюдении длительного регулярного применения препарата.

ВЫВОДЫ

1. Атопический дерматит у детей характеризуется неконтролируемым течением (индекс TIS - $40\pm 3,24$). Большинство пациентов страдает эритематозно-сквамозной, эритематозно-сквамозной с лихенификациями и лихеноидной формами болезни (20%, 32,42% и 32,96% соответственно). Различия в распределении по клиническим формам в зависимости от пола отсутствуют.
2. Базисная терапия атопического дерматита в реальной клинической практике является нерациональной и представлена монотерапией антигистаминными препаратами, увлажняющими средствами, а частота применения топических кортикостероидов одинакова при разной тяжести клинических проявлений болезни. Регулярные госпитализации (59,2% пациентов были госпитализированы один и более раз в год), значительное количество курсов системных кортикостероидов (1,18-3,68 курса/год) и визитов к врачу по поводу ухудшения состояния (число запланированных визитов за последний год $3,55\pm 0,19$, визитов из-за ухудшения – $1,77\pm 0,1$, из-за нежелательных лекарственных явлений – $0,18\pm 0,04$) свидетельствуют о неэффективном контроле над болезнью и являются следствием несоблюдения рекомендаций, предложенных согласительными документами.
3. Особенностью регулярного аппликационного применения Пимекролимуса крема 1% является более быстрое и эффективное снижение интенсивности гиперемии (по шкале симптомов), сухости и зуда при легком атопическом дерматите в сравнении с топическими кортикостероидами. Длительное регулярное применение нестероидного селективного ингибитора

кальциневрина снижает риск развития обострений при лёгком atopическом дерматите у детей (OR 1,30; $p=0,008$) в сравнении с использованием топических кортикостероидов.

4. Восстановление соотношения основных липидных компонентов поверхностной гидролипидной пленки кожи отмечено по окончании лечебного периода только у больных легким atopическим дерматитом на фоне применения Пимекролимуса крема 1% (достижение контрольных значений получено для фосфолипидов – снижение до 6%, триацилглицеридов - повышение до 18,4%, холестерина - повышение до 20,23%). При среднетяжелом atopическом дерматите преимущественная клиническая эффективность выявлена на фоне использования топических кортикостероидов, однако, полного восстановления (сопоставимого с контролем) поверхностной гидролипидной пленки не происходит.
5. Контроль atopического дерматита характеризуется отсутствием симптомов болезни, низким индексом TIS (менее 5 баллов), восстановлением соотношения основных липидных компонентов поверхностной гидролипидной пленки кожи, снижением риска развития обострений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование Пимекролимуса крема 1% в качестве базисной терапии легкого АД снижает риск развития обострений болезни в 1,3 раза, при сравнении с применением ТКС, в случае соблюдения длительного регулярного аппликационного режима. Назначение данного препарата в качестве стартовой терапии при начальных симптомах АД (легкий дерматит) показано пациентам младшего возраста, при индексе TIS менее 17 баллов.
2. Рекомендовано использование разработанной шкалы симптомов для субъективной оценки интенсивности клинических проявлений родителями ребёнка, больного АД. Регулярное заполнение дневников самоконтроля в соответствии с данной шкалой позволит объективизировать динамику клинических проявлений болезни, что сформирует правильное представление врача о течении АД у пациента и позволит оптимизировать используемую фармакотерапию.
3. В целях оценки эффективности проводимой терапии может быть рекомендовано определение соотношения основных липидных фракций в составе ПГЛП кожи у детей методом тонкослойной хроматографии. При этом более выраженной положительной динамики следует ожидать у пациентов младшего возраста, страдающих легким АД, на фоне использования Пимекролимуса крема 1%.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Деева, Е.В. Некоторые аспекты становления atopической конституции у детей [Текст] / Е.В. Деева // Материалы IV конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск. – 2003. - С 112–113.
2. Ревякина, В.А. Результаты национального клинико-эпидемиологического исследования atopического дерматита у детей [Текст] / В.А. Ревякина, Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева [и др.] // Аллергология. – 2006. - №1. - С. 3-9.

Козырицкая, Д.В. Биологические маркеры атопического воспаления как индикаторы развития бронхиальной астмы в будущем [Текст] / Д.В. Козырицкая, Е.А. Старовойтова, Е.В. Деева, Т.А. Евдокимова // Материалы VI конференции с международным участием «Здоровье детей – наше будущее». – Томск. – 2007. – С.45-48.

4. Федорова, О.С. Роль генетических факторов в развитии атопического дерматита у детей [Текст] / О.С. Федорова, Е.Ю. Брагина, Е.В. Деева, М.И. Петровская // Материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – Томск. – 2007. - С 92–93.
5. Огородова, Л.М. Атопический дерматит у детей: зона клинического контроля [Текст] / Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6. - №6. – С.64 - 69.
6. Огородова, Л.М. Пимекролимус (1% крем) в лечении атопического дерматита у детей: эффективность и безопасность [Текст] / Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева, Е.С. Куликов // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т 4. - № 2. – С. 71 – 74.
7. Деев, И.А. Структура терапии атопического дерматита у детей по результатам национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования [Текст] / И.А. Деев, Е.В. Деева, Д.В. Козырицкая // Материалы VI конференции с международным участием «Здоровье детей – наше будущее». – Томск. – 2007. – С.31-33.
8. Федорова, О.С. Роль генетических факторов в развитии аллергических заболеваний у детей [Текст] / О.С. Федорова, Е.В. Деева, М.И. Петровская // Материалы IX конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». – 2008. – С.92-93.
9. Огородова, Л.М. Сравнительная характеристика клинической эффективности разных фармакотерапевтических режимов при атопическом дерматите у детей [Текст] / Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.В. Деева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – т.7. - №2 – С.55-61.
10. Деева, Е.В. Влияние фармакотерапии на изменение соотношения липидов в поверхностной гидролипидной пленке кожи при атопическом дерматите у детей [Текст] / Е.В. Деева, К.В. Якушева // Материалы VIII конференции с международным участием «Здоровье детей – наше будущее». – Томск. – 2009. – С.34-36.

Условные сокращения

АД – атопический дерматит
 АР – аллергический ринит
 БА – бронхиальная астма
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ЖК – жирные кислоты
 ПГЛП – поверхностная гидролипидная пленка
 СКС – системные кортикостероиды
 ТАГ – триацилглицериды
 ТКС – топические кортикостероиды
 ФЛ – фосфолипиды
 Х – холестерин
 ЭХ – эфиры холестерина
 IgE – иммуноглобулин E
 TIS - The Three Item Severity Score