

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ

Киреев И.В., Казаринова М.В., Жаботинская Н.В.,
Хижняк В.М., Юхно Г.А., Беловодская И.В., Коваленко В.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков
Городская детская поликлиника №23, г. Харьков

Частота аллергических заболеваний существенно возросла за последнее десятилетие, особенно в экономически развитых странах и в странах с неблагоприятной экологической ситуацией.

Аллергические заболевания у детей занимают первое место среди всей неинфекционной патологии [11, 13]. В структуре аллергопатологии детского возраста преобладают аллергодерматозы – аллергические заболевания кожи, запускаемые иммунологическими или псевдоаллергическими механизмами. По данным ISAAC, распространенность аллергодерматозов в детской популяции колеблется в широких пределах и составляет: в Австралии от 9,7 до 19,9%, в Латвии от 5,4 до 6,5%, в Польше от 13,2 до 15,5%, в Финляндии от 15 до 19%, в Швеции от 46,9 до 48,8% [3]. В Украине заболеваемость АД колеблется в пределах 0,3-1% [13].

Атопический дерматит (АД) составляет не только важную медицинскую, но и медико-социальную проблему. Например, в США лечение АД у детей обходится в сумму, превышающую 364 млн. дол. США [2], а общие расходы на лечение АД у детей и взрослых в Великобритании составляют примерно 465 млн. фунтов стерлингов. В Украине таких статистических данных нет.

Исследования [7,13] ясно показывают, что качество жизни младенцев, детей и подростков, заболевших АД и ухаживающих за ними лиц снижается, особенно у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. АД может вызывать у пациентов переживания, беспокойство, смущение, заниженную самооценку, социальную изоляцию и неуверенность в себе. Кожный зуд, расчесы и хроническое кожное воспаление приводят к выраженному нарушению сна и повседневной деятельности, ограничивают ребенка в отношении возможности заниматься спортом и социальных взаимоотношений. Уход за ребенком с АД сопоставим с уходом за ребенком с инсулинозависимым сахарным диабетом и является существенным финансовым бременем как для семьи пациента, так и для общества в целом.

С момента появления термина «атопический дерматит» прошло более 70 лет, но до сих пор по этому поводу не утихают споры. В клинической практике этот термин часто подменяется другими, например: экссудативно-катаральный диатез, аллергический диатез, атопическая экзема, эндогенная экзема, детская экзема, атопический нейродермит, диффузный нейродермит Брока, лихеноидный дерматит.

Такая подмена клинического диагноза АД приводит к отсутствию своевременной и адекватной помощи больному, поэтому большинство исследователей придерживаются термина «атопический дерматит», который отражает единый патологический процесс. При этом, например, атопическая экзема и атопический нейродермит представляют собой формы и стадии развития АД, что отражено в МКБ-10[1].

Чаще всего процесс манифестирует в виде пищевой аллергии.

Ведущим иммунопатологическим механизмом развития АД является изменение соотношения между Т-хелперами первого (Th-1) и Т-хелперами второго (Th-2) порядка в пользу последних, что приводит к изменению профиля их цитокиновой секреции и повышенной продукции общего и специфических IgE, которые фиксируются на мембранах тучных клеток и базофилов [14].

При повторном поступлении антиген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, происходит активация тучной клетки с высвобождением медиаторов аллергического воспаления – гистамина, серотонина, кининов, которые обуславливают развитие ранней фазы аллергического ответа, проявляющейся у больных АД интенсивным зудом и гиперемией.

Далее воспалительный процесс приобретает хроническое течение, что определяется следующими механизмами. Т-клетки памяти способны мигрировать в кожу с последующей экспрессией на кератиноцитах, клетках Лангерганса и эндотелиоцитах, тем самым поддерживая местную активацию Т-клеток. Повторное или постоянное воздействие аллергена вызывает как немедленную, так и позднюю фазы аллергического ответа, а также клеточную пролиферацию по типу Th-2. В свою очередь, Th-2-клетки продуцируют цитокины, которые, с одной стороны, обеспечивают постоянное повышение уровня IgE, а с другой – стимулируют эозинофилы, тучные клетки и макрофаги к высвобождению различных медиаторов воспаления.

Поддерживает хроническое течение АД и так называемый зудо-расчесный цикл, поскольку зуд является постоянным симптомом АД. Кератиноциты, повреждаемые при расчесывании кожи, высвобождают цитокины и медиаторы, которые привлекают клетки в места кожного воспаления. Все это вместе приводит к реализации аллергического воспаления с преимущественной локализацией в коже.

Однако воспалительные поражения кожи при АД могут развиваться без участия IgE, тем более что, по данным литературы [12], приблизительно у 25 % больных АД уровень IgE не превышает нормального.

Безусловно, важную роль играют нейропептиды и лейкотриены, тучные клетки, эозинофилы, кератиноциты, нарушение барьерной функции эпидермиса. Тучные клетки, выделяющие при дегрануляции гистамин, протеазы, простагландины, лейкотриены, серотонин, расположены вблизи окончаний чувствительных нервов в коже и стимулируются не только ИЛ-4, но и нейропептидами, при этом прослеживается возможность психического влияния на манифестацию АД. Эти факторы рассматриваются как особо важные неспецифические механизмы в патогенезе АД. Кроме того, необходимо подчеркнуть важную роль и других неспецифических механизмов в развитии АД, которые проявля-

ются нарушением вегетативной иннервации систем организма в виде повышения холинореактивности, снижения β -адренореактивности и усиления α -адренореактивности; повышенной способностью тучных клеток и базофилов освобождать медиаторы на такие стимулы, на которые клетки «неатопиков» не отвечают освобождением медиаторов; усилением активации калликреин-кининовой системы с увеличением содержания кининов в сыворотке крови.

Следовательно, нельзя сводить патогенез АД только к нарушению иммунных механизмов. Они взаимосвязаны с неспецифическими механизмами. Клетки иммунной системы имеют рецепторы для медиаторов нервной системы, которая оказывает на них модулирующее действие. Поэтому нарушение вегетативной иннервации может приводить к модификации иммунного ответа [9,10].

Тактика фармакотерапии АД у детей зависит от многих факторов: этиологии, фазы заболевания (обострение, ремиссия), степени тяжести, распространенности процесса, возраста ребенка, наличия сопутствующей патологии и др. Основными принципами фармакотерапии АД, которые отвечают медицинским стандартам, являются: патогенетический подход, комплексная терапия и этапность в проведении лечения.

Лечение АД предусматривает использование следующих мероприятий: элиминация аллергенов (элиминационные охранительные режимы, диетотерапия), базисная терапия (антигистаминные препараты), наружная терапия), купирование обострения заболевания, коррекция сопутствующих заболеваний (ферменты, пробиотики, антибактериальные препараты, антигельминтная терапия и др.), коррекция иммунологических нарушений [8,11].

На сегодняшний день всё большее значение приобретает фармакотерапия АД негормональные препараты, известными как топические ингибиторы кальциневрина (ТИК) – группа D11A H, согласно АТС классификации [1]. Механизм действия и свойства ТИК хорошо изучены *in vitro* и *in vivo*. Действие ТИК заключается в том, что они блокируют развитие воспалительных и аллергических процессов в самом начале и предотвращают дальнейшее повреждение кожи. Молекула действующего вещества высокоаффинно связывается со своим рецептором, находящимся в цитозоле Т-лимфоцита, – макрофилином-12 [6]. Комплекс ТИК-макрофилин ингибирует кальциневрин, являющийся кальций-зависимой фосфатазой, вследствие чего угнетается транскрипция матричной РНК соответствующих генов воспалительных цитокинов, синтез и последующее высвобождение из Т-лимфоцитов интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-10), туморнекротизирующих факторов (TNF- α и TNF- γ), в результате чего снижается выраженность стимулируемой этими цитокинами пролиферации Т-лимфоцитов в инфильтрате кожи [4]. При этом отсутствует негативное влияние на кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки Лангерганса. Препараты эффективно угнетают воспаление кожи, но при этом не вызывают развитие ее атрофии. Использование ТИК на начальных стадиях обострения поможет быстро снять все симптомы заболевания и не допустить развития тяжелых обострений. Для местного лечения пациентов с АД одобрены два препарата: такролимус (Протопик – мазь 0,03 и 0,1%) и пимекролимус (Элидел – крем 1%) [1]. Что касается эффективности наружной терапии АД, изученной при прове-

дении ряда исследований с убедительной доказательной базой [4,5], то необходимо подчеркнуть следующие преимущества использования ТИК: улучшение при обострении АД отмечается у 50% детей уже в течение первой недели применения и проявляется уменьшением (заметным через 48 ч от начала применения) или даже исчезновением зуда, а в конце этого срока очевидно очищение кожи, которое нарастает на протяжении 6 последующих недель; уменьшается количество обострений АД, увеличивается время ремиссии и таким образом снижается (в 4 раза) потребность в использовании топических глюкокортикостероидов (ГКС) в остром периоде болезни; длительное применение ТИК в качестве контролирующей терапии АД позволяет избежать развития обострений болезни, требующих лечения топическими глюкокортикостероидов у 50% пациентов со средней степенью тяжести течения АД; более, чем в 5 раз, увеличивает продолжительность ремиссии (с 26 дней до 5 месяцев в сравнении с базисным применением увлажняющих и смягчающих средств ухода за кожей).

Таким образом, к несомненным достоинствам ТИК следует отнести следующее:

- уникальную молекулярную структуру с выраженной липофильностью и высоким сродством к коже, что обеспечивает кожную избирательность его противовоспалительного действия;

- высокую противовоспалительную активность в коже и низкий потенциал воздействия на местный и системный иммунный контроль;

- избирательность действия на Т-лимфоциты в отличие от глюкокортикостероидов и отсутствие влияния на клетки Лангерганса, отсутствие атрофогенного потенциала, что позволяет наносить его на любые участки поражения независимо от их локализации и площади обрабатываемой поверхности даже у маленьких детей;

- значительно меньшую способность проникать через кожу, то есть низкую системную биодоступность – менее 1% (у 60% пролеченных пациентов его вообще невозможно выявить в крови), что гарантирует отсутствие системных побочных реакций, при этом биодоступность не зависит от площади обрабатываемой поверхности. ТИК проникают в системный кровоток в среднем в 100 раз меньше, чем топические ГКС.

Литература

1. Компендиум 2012 – лекарственные препараты (2012) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРИОН, Киев, 2320 с. (<http://compendium.com.ua>).
2. Mutius E. Epidemiology of asthma: ISAAC The International Study of Asthma and Allergy in Childhood // *Pediatr. Allergy and Immun.* – 1999.- 7 (9 Suppl.).- P.54-56
3. Schultz Larsen F. The epidemiology of atopic dermatitis // *Epidemiology of Clinical Allergy/ Allergy Burr M.L.(ed).*- Basel, Karger, 1993.- V.31. – P. 9-28.
4. Food allergy // *EAACI News letter.*- Dec., 2004.- P. 1-13.
5. Lee N.J., McDonagh M., Chan B. et al. (2008) Drug Class Review: Topical Calcineurin Inhibitors: Final Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10462>).
6. Leung D. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease.// *All Clin Immunol.* – 1995. – № 96. – P. 312-319.

7. Вельтищев Ю.Е., Стефани Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста.- М., 1996,- 384 с.
8. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. // Cons. Med. – 2001. – № 3 (4). – С. 176-183
9. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты атопического дерматита. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14-7.
10. Феденко Е.С. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к иммуотропной терапии атопического дерматита: автореф. дисс. д.м.н. (14.00.36). –М., 2000. – 50 с.
11. Короткий Н.Т. Атопический дерматит у детей: современная тактика и лечение. // Трудный пациент. – 2007. – С. 10.
12. Лусс Л.В., Жихеева Г.Н., Тузлукова Е.Б., Царев С.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. // Леч. врач.. – 2000. – 4. – С. 24-27.
13. Охотникова Е.Н. Атопический дерматит: сложности терминологии, ранней диагностики и адекватной терапии. // Здоров`я людини.. – 2009. – 4/1.
14. Physicians Desk Reference. 59th ed. Thomson PDR. 2005. P. 2302–2304.