CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-226-234

Обзорная статья / Review article

Взгляд педиатра на лечение атопического дерматита с применением метилпреднизолона

Ф.П. Романюк✉, ORCID 0000-0001-8577-2330, e-mail: pitspb2004@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья посвящена современному представлению об этиопатогенезе атопического дерматита у детей, на основании чего, с точки зрения врача-педиатра, принимается решение об эффективных современных лечебно-профилактических мероприятиях.

Должное внимание отводится описанию высокоэффективных топических глюкокортикостероидов, позволяющих в короткие сроки достичь контроля над заболеванием. Среди всех топических кортикостероидов метилпреднизолона ацепонат 0,1%-ного местный глюкокортикостероид применяется у детей с 4 месяцев и имеет оптимальный безопасный терапевтический индекс, что продемонстрировано в рандомизированных исследованиях. В статье отражены принципы ведения больных детей с атопическим дерматитом, учитывающие широкий спектр коморбидных состояний и заболеваний.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, топические кортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат, коморбидные заболевания, Адвантан

Для цитирования: Романюк Ф.П. Взгляд педиатра на лечение атопического дерматита с применением метилпреднизолона. *Медицинский совет*. 2019;(17):226-234. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-226-234.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone

Fedor P. Romanyuk✉, ORCID 0000-0001-8577-2330, e-mail: pitspb2004@mail.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article considers the present-day idea of the etiopathogenesis of atopic dermatitis in children, which forms, from the pediatrician's point of view, basis for decision making on effective modern therapeutic and preventive measures.

Due attention is given to the description of highly effective topical glucocorticosteroids, which allows to gain control over the disease within a short time. Among all the topical corticosteroids of methylprednisolone aceponate 0.1%, local glucocorticosteroid can be used in children aged 4 months and older and has an optimal therapeutic index, safe, which is proved in the randomized trials. The article states the principles of management of sick children with atopic dermatitis, taking into account a wide range of comorbid conditions and diseases.

Keywords: atopic dermatitis, children, topical corticosteroids, methylprednisolone aceponate, comorbid diseases, Advantan

For citation: Romanyuk F.P. Paediatrician's view about the treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(17):226-234. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-226-234.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся наличием зуда, экзантем, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления [1–3].

АтД в типичных случаях начинается в раннем возрасте (30% у младенцев), характеризуется разной интенсивностью зуда, повышенной трансэпидермальной потерей воды, снижением барьерной функции кожи и увеличением проницаемости для окружающих аллергенов. У 50% детей с АтД первые клинические проявления заболевания фиксируются в возрасте до 6 месяцев [2–4]. Именно с этого возраста необходимы мероприятия по стабилизации кожного барьера для снижения риска реализации развития АтД, в особенности у лиц с наследственной атопической предрасположенностью. АтД часто сочетается с другими формами аллергической патологии: пищевой аллергией (ПА), аллергическим конъюнктивитом, аллергическим ринитом (АР), бронхиальной астмой (БА) [3–6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

АтД развивается преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью, зачастую являясь первым

проявлением атопического марша, включающего развитие пищевой аллергии, экземы, АР и БА [2, 7]. IgE-опосредованная аллергия является обычной иммунопатологической реакцией, развивающейся у сенсибилизированного пациента в сроки от нескольких минут до 2 часов от момента встречи с аллергеном. Белок продуктов стимулирует синтез IgE. Эти реагины связываются с рецепторами реактивных клеток (базофилы, тучные клетки). Комплекс IgE и аллерген встраиваются в рецепторные структуры базофилов, что сопровождается резкой повышенной проницаемостью мембран реактивных клеток и выбросом в тканевые среды (кровь, лимфу) биологически активных веществ. В результате наступает расширение сосудов, гиперсекреция слизи, спазм гладкой мускулатуры, зуд, гиперемия, отек, крапивница [2, 8, 9].

Активация тучных клеток сопровождается гиперпродукцией цитокинов, привлекающих в очаг воспаления различные клетки. В результате развивается поздняя фаза аллергического воспаления [2, 10].

HeIgE-опосредованная на пищевые аллергены реакция опосредована Т-клеточным ответом, развивается медленно, характерна для хронизации воспалительного процесса. Этот тип реакции присущ для клиники АтД, в особенности с гастроэнтерологической аллергической патологией при проктоколите и энтероколите, а также герпетиформном дерматите [2, 3].

В коже больных АтД дендритных клеток (клеток Лангерганса) значимо больше, чем у здоровых детей. Дендритные клетки (ДК) презентируют антигены – аллергены CD4+-Th2-лимфоцитов, которые активируются и синтезируют цитокины IL4, IL5, IL13, IL32, TNF-альфа при снижении секреции IL10, TNF-гамма. При хронизации воспаления активизируются и Th1-, Th17-, Th22-клетки [2, 11].

В позднюю фазу аллергической реакции под действием IL5, IL6, IL8 усиливается миграция эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления с его хронизацией.

В результате зуда кожи при ее травматизации из кератиноцитов дополнительно высвобождаются нейропептиды и провоспалительные цитокины, усиливающие воспаление.

В патогенезе АтД большое значение отводится барьерной функции клеток кожи. Филаггрин является ключевым структурным белком, отвечающим за функцию клеток кожи. Образующиеся полимеры профилаггрина дефосфолируются, расщепляются с образованием мономеров филаггрина, способствующих поддержанию естественного увлажняющего фактора (группа метаболитов) и pH кожи, а также трансформации кератиноцитов в корнеоциты кожи [2, 3, 11].

Мутации в гене, кодирующем филаггрин, образуют усеченные полимеры профилаггрина, ведущего к нарушению морфологии кератиноцитов. Соответственно, снижается барьерная функция кожи, что ведет к повышению проницаемости для аллергенов окружающей среды [3, 8].

Доказана связь между нулевой мутацией филаггрина и тяжестью АтД у детей [8, 12].

Кодирование по МКБ-10:

L.20. Атопический дерматит.

L.20.8. Другие атопические дерматиты.

L.20.9. Атопический дерматит неуточненный.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АтД развивается обычно в первые месяцы жизни (чаще после 2 месяцев, а до этого – себорейный дерматит и др.), принимая затем рецидивирующее течение с возможностью полной или неполной ремиссии, различной частотой обострений и длительности заболевания (*табл. 1*) [2, 13].

Таблица 1. Рабочая классификация АтД у детей

Table 1. Working classification of AD in children

Возрастные периоды	Младенческая (с 1 мес. до 1 года 11 мес.)
	Детская (с 2 лет до 11 лет 11 мес.)
	Подростковая (старше 12 лет)
Клинические формы	Экссудативная
	Эритематозно-сквамозная
	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией
	Лихеноидная
	Пруригинозная
Тяжесть течения	Легкая
	Среднетяжелое
	Тяжелое
Распространенность процесса	Ограниченный
	Распространенный
	Диффузный
Клинико-этиологические варианты	С пищевой сенсибилизацией
	С грибковой сенсибилизацией
	С клещевой/бытовой сенсибилизацией
	С пыльцевой сенсибилизацией

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АТД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Младенческая форма (1 мес. – 1 год 11 мес.) – гиперемия кожи, отечность, микровезикулы, экссудация (мокнутие), корки, шелушение, трещины.

Локализация: лицо, наружная поверхность верхних и нижних конечностей, локтевые и подколенные ямки, запястье, туловище, ягодицы. Наличие зуда.

Дермографизм красный или смешанный. Патологические изменения затрагивают в основном эпидермис.

Детская форма (2–11 лет 11 мес.) – гиперемия (эритема) кожи, отечность, лихенификация, папулы, бляшки, эрозии, экскориации, геморрагические корочки, трещины. Кожные покровы сухие, покрыты большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек.

Локализация: сгибательная поверхность конечностей, переднебоковая поверхность шеи, локтевые и подколенные ямки, тыл кисти. Гиперпигментация век.

Порочный круг: зуд → расчесы → сыпь → зуд.

Дермографизм белый или смешанный. Патологические изменения в дерме превалируют над изменениями в эпидермисе.

Подростковая форма (12–18 лет) – на коже блестящие лихеноидные папулы, выраженная лихенификация, множество экскориаций и геморрагических корочек.

Локализация: лицо (периорбикулярная, периоральная области), шея (декольте), локтевые сгибы, запястья, тыльная поверхность кистей. Сильный зуд, нарушение сна, невротические реакции.

Дермографизм белый, стойкий. Патологические изменения в дерме превалируют над изменениями в эпидермисе. Субъективные признаки: зуд кожных покровов.

Признаки острого воспаления: стойкая гиперемия или преходящая эритема, папулезно-везикулярные высыпания, экссудация.

Признаки хронического воспаления: сухость кожи, шелушение, экскориация, лихенификация.

Локализация: симптомы носят распространенный или ограниченный характер.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОЖНОГО ПРОЦЕССА

Ограниченный АтД: локтевые, подколенные сгибы или тыл кисти, лучезапястные суставы или передняя поверхность шеи. Зуд умеренный, редкими приступами.

Распространенный АтД: более 5% площади кожи. Шея, кожа предплечий, лучезапястных суставов, кистей, локтевые, подколенные сгибы + прилегающие участки конечностей, грудь, спина. Зуд интенсивный.

Диффузный АтД: вся поверхность кожи (за исключением ладоней, носогубного треугольника). В патологический процесс вовлекаются кожа живота, паховые, ягодичные складки.

Зуд интенсивный, нередко приводящий к скальпированию кожи.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ, ПЕРИОДЫ И ФАЗЫ АТД

Начальная стадия – гиперемия и отечность щек, легкое шелушение, гнейс, «молочный струп», преходящая эритема кожи щек и ягодиц. Главная особенность – обратимость при условии своевременно начатого лечения.

Стадия выраженных изменений (период обострения).

Острая фаза: эритема → папулы → везикулы → эрозии → корки → шелушение.

Хроническая фаза: папулы → шелушение → экскориация → лихенификация.

Стадия ремиссии.

Неполная ремиссия (подострая фаза).

Полная ремиссия.

Клиническим выздоровлением считается, если отсутствуют клинические симптомы в течение 3–7 лет.

Пищевая аллергия (ПА) – коморбидное заболевание примерно у 40% детей с АтД, имеющих высокий риск развития аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА), крапивницы, экзематозного дерматита (*табл. 2*).

Таблица 2. Клинические проявления ПА [10]

Table 2. Clinical manifestations of AD [10]

Клиника	IgE-опосредована (ГНТ)	НеIgE-опосредована (задержка, хроническая реакция) (ГЗТ)
Кожа:		
Крапивница	+	
Ангионевротический отек	+	
Эритема	+	+
Зуд	+	+
Экзема	+	+
Респираторный синдром:		
Отек гортани	+	
Ринорея	+	
Бронхоспазм	+	
Заложенность носа	+	
Кашель	+	
Стеснение в груди	+	
Хрипы	+	
Одышка	+	
Гастроинтестинальный синдром:	+	
Ангионевротический отек губ, языка, неба	+	
Чувство саднения в горле	+	
Отек языка	+	
Рвота	+	+
Диарея	+	+
Боль	+	+
Кардиоваскулярный синдром:		
Пресинкопальные и синкопальные эпизоды	+	
Гипотензия	+	
Тахикардия	+	

Причем аллерготесты с пищевыми аллергенами in vivo и in vitro не всегда коррелируют с клиникой [2, 3, 10, 14].

Сопутствующие коморбидные проявления при АтД наблюдаются у большинства больных детей, поэтому закономерным является необходимость врачебного сопровождения таких пациентов с участием смежных специалистов. В спектре заболеваний патология органов пищеварения наблюдается у 80–97% больных, патология нервной системы – у 55–60%, патология ЛОР-органов – у 50–60%, патология дыхательной системы – у 30–40%, патология мочевыводящих путей – у 20–30% и протозойно-паразитарная инвазия – у 18,2%.

ЛЕЧЕНИЕ АТД

Цель лечения: уменьшение воспалительного процесса в коже, зуда, а также поддержка гидратации кожного барьера. Об эффективности лечения свидетельствует установление контроля течения АтД и уменьшение частоты обострений хронического аллергического воспаления кожи.

Лечение должно быть комплексным с учетом патогенетических особенностей IgE-зависимого и IgE-независимого механизма развития АтД, коморбидного состояния и заболеваний у конкретного больного (*табл. 3*) [2, 3, 13, 15].

● ***Таблица 3.*** Ступенчатый подход для выбора адекватной терапии при атопическом дерматите
● ***Table 3.*** A stepwise approach to choosing adequate therapy for atopic dermatitis

IV ступень	Тяжелое течение АД: (SCORAD > 40, персистирующее течение). Системные иммуносупрессоры (ГКС, циклоспорин А, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил, ТГК средней и высокой активности, топические ингибиторы кальциневрина, системные антигистаминные препараты 2-го поколения, фототерапия). Образовательные мероприятия
III ступень	Среднетяжелая степень тяжести АтД (SCORAD 15–40). По показаниям – системные антигистаминные препараты, в т. ч. 2-го поколения. ТГК средней и высокой активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
II ступень	Легкая степень тяжести (SCORAD < 15). По показаниям – системные антигистаминные препараты, в т. ч. 2-го поколения. ТГК низкой и средней активности. Топические ингибиторы кальциневрина. Образовательные мероприятия
I ступень	Только сухость кожи (ремиссия). Базисная терапия: уход за кожей, элиминационные мероприятия. Образовательные мероприятия

Общие рекомендации при терапии больных детей с АтД:

■ Элиминационные мероприятия (контроль окружающей среды и др.).
■ Диета с учетом индивидуальных особенностей и спектра пищевой сенсибилизации.
■ Увлажнение кожи. Восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи.
■ Местная и системная фармакотерапия.
■ Коррекция сопутствующих заболеваний и состояний.
■ Обучение родителей и больного.
■ Реабилитация.

Значимые отягощающие факторы для больных с АтД. Общие рекомендации:

1. Избегать перегрева, поддерживать прохладную температуру дома.
2. Увеличить частоту применения эмолентов при низкой температуре.
3. Избегать контакта с источниками герпетической инфекции.
4. Не носить раздражающую одежду (из шерсти, грубой ткани), одежда должна соответствовать внешней температуре воздуха, не способствовать повышенной потливости (оптимально из хлопка).
5. Избегать никотина.
6. Вакцинировать согласно календарю прививок в период ремиссии АтД.
7. Поощрять летний отдых в горах или на пляже у воды.
8. Не ограничивать физические упражнения и спорт.
9. Применять эмоленты после водных процедур.
10. По возможности сохранять грудное вскармливание до 4–6 месяцев. Полноценное по ингредиентам с исключением индивидуально значимых продуктов, содержащих аллергены.
11. Хорошо проветривать помещения для удаления клещей домашней пыли; избегать ковровых покрытий, проводить влажную уборку, еженедельно воздух жилых помещений очищать с использованием фильтров, своевременно меняя их.
12. Использовать игрушки, которые легко обрабатываются, можно стирать.
13. Каждые 10 дней проводить стирку постельного белья при температуре воды не менее 55 °С.
14. Избегать контакта с животными и птицами, если таковые значимы как источник аллергенов.
15. Использовать домашние фильтры для очищения воздуха от различных аэроаллергенов, в т. ч. пыльцы растений [2, 3, 15].

Диетотерапия проводится в 3 этапа:

■ 1-й этап – диагностическая элиминационная диета, когда положительная динамика клинической симптоматики при исключении из питания подозреваемого продукта позволяет подтвердить наличие аллергии к нему;
■ 2-й этап – лечебная элиминационная диета с исключением всех выявленных причинно-значимых пищевых аллергенов и триггерных факторов;
■ 3-й этап – расширение рациона в период ремиссии, что, по сути, является специфической пероральной гипосенсибилизацией и в конечном итоге может привести к развитию толерантности к значимым пищевым аллергенам [2, 16–18].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИСКЛЮЧЕНИЯ АЛЛЕРГЕННОГО ПРОДУКТА

Определяется индивидуально и должна **составлять не менее 6–12 месяцев.** По истечении этого срока проводится аллергологическое обследование, позволяющее определить возможность его включения в рацион. Объем и последовательность терапии при АтД определяются тяжестью клинических проявлений. Для восстановления функции кожи и уходом за ней широко применяются топические эмоленты, которые представляют собой смеси жиров и масел, образующих окклюзионный слой на коже, предотвращая испарение и поддерживая ее гидратацию. Эмоленты применяют у детей в любом возрасте, побочные эффекты возникают редко. Роль и место эмолентов – профилактика АтД. Доказана профилактическая эффективность ежедневного применения эмолентов у детей групп высокого риска по атопии (АтД, АР, БА) в возрасте от 6 до 12 месяцев [19, 20].

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ ТОПИЧЕСКОЙ (МЕСТНОЙ) ТЕРАПИИ

Наряду с топическими эмолентами, современные подходы в лечении АтД включают топические кортикостероиды (ТК) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). ТК рекомендуются в качестве средств первой линии для лечения острого и хронического воспалительного процесса при АтД, а также как препараты стартовой терапии при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания. ТК подавляют 3 основных компонента развития аллергического воспаления: высвобождение медиаторов (гистамина, лейкотриенов, простагландинов), миграцию клеток в зону поражения и пролиферацию клеток в месте воспаления. В итоге ТК оказывают комплексное противовоспалительное, противозудное и иммунокорригирующее действие. Поэтому ТК являются препаратами выбора при лечении обострений заболевания, т.к. влияют на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, предотвращают развитие системного иммунного ответа с вовлечением сопряженных органов-мишеней (органов дыхания, пищеварения и др.) [2, 20, 21, 22].

Почему нельзя откладывать лечение топическими глюкокортикостероидами:

1. Важно применять ТК при первых признаках АтД, наносить препарат на все очаги воспаления до полного купирования симптомов.
2. Прерывание курса лечения до достижения полного контроля сопряжено с развитием новых обострений.
3. Отсутствие адекватной терапии ведет к затяжному течению АтД, вовлечению других участков кожи и присоединению вторичной инфекции.

Побочные действия при использовании ТК могут возникать при нарушении режима их применения. При длительном нанесении галогенизированных препаратов, особенно на большие поверхности (более 10%) и/или высокочувствительные участки кожи (веки, шея, складки), возможно развитие стрий, телеангиэктазий, атрофии кожи, а среди системных побочных эффектов – гипертензия, гипергликемия [23–26].

Снизить риск побочных эффектов реально с использованием препаратов, которые действуют только в очаге воспаления. Для галогенизированных препаратов непрерывный курс стероидной терапии не должен превышать 2 недель, а по показаниям следует использовать интермиттирующий курс (2-недельный перерыв после 2 недель терапии) [24, 25, 27].

По силе влияния на аллергический воспалительный процесс ТК в Европе делятся на 4 класса (*табл. 4*).

У больных с тяжелым обострением АтД при локализации очагов аллергического воспаления на конечностях и туловище лечение ТК начинают с III класса. Для обработки чувствительных участков кожи предпочтение отдается негалогенизированным ТК или нестероидным препаратам – ингибиторам кальциневрина. У детей до 14 лет не рекомендуется применение препаратов IV класса.

Минимально разрешенный возраст применения ТК: Адвантан® с 4 месяцев 1 р/сут (возможно безопасное нанесение оригинального препарата на площадь до 60% или в течение 4 недель), для алклометазона (содержит галогены) с 6-месячного возраста 1–3 р/сут и для мометазона с 2-летнего возраста 1 р/сут [3, 13].

Из ТК в педиатрической практике отдается предпочтение препаратам, обладающим минимальными побочными эффектами при сохранении высокой степени противовоспалительного действия. В этом плане оптимальным является применение ТК последнего поколения – метилпреднизолона ацепоната (Адвантан) [24, 27].

Учитывается, что ТК лучше всасываются в участках воспаления и десквамации, значимо лучше проникают в тонкий роговой слой кожи у детей раннего возраста, а также анатомические области с тонким эпидермисом. Окклюзионные повязки способствуют увлажнению кожного покрова и значимо, в 100 раз, увеличивают проницаемость и активность ТК. Мазевая основа препарата повышает всасываемость действующего вещества, обладая более мощным действием, чем кремы и лосьоны [2, 3, 13, 25, 26].

Учитывая особенности патологического процесса АтД у детей и анатомо-физиологические особенности детской кожи, предпочтение следует отдавать препаратам в форме эмульсии и крема.

Общими противопоказаниями к назначению ТК является индивидуальная непереносимость, инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые), акне, розацеа, беременность (не для всех препаратов), период лактации (не для всех препаратов) и опухоли кожи.

Таблица 4. Классификация местных глюкокортикостероидов по степени активности (Miller & Munro, 1980, с дополнениями)

Table 4. Classification of local glucocorticosteroids by degree of activity (Miller & Munro, 1980, as amended)

Класс (степень активности)	Международное непатентованное название
I – (слабые)	Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат) 0,5%-ный, 1%-ная мазь Преднизолон 0,5%-ная мазь
II ступень (средней силы)	Алклометазон (алклометазона дипропионат), 0,05%-ная мазь, крем
III сильные	Метилпреднизолона ацепонат 0,1%-ный (Адвантан ®) крем, эмульсия, жирная мазь, мазь Мометазон (мометазона фуроат 0,1%-ная мазь, крем, раствор) Триамцинолона ацетонид 0,1%-ная мазь Флуоцинолона ацетонид 0,025%-ная мазь, крем, гель, линимент Флутиказон (флутиказона пропионат), 0,005%-ная мазь и 0,05%-ный крем Бетаметазон (бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, 0,1%-ный крем и мазь; 0,05%-ный крем и мазь) Гидрокортизон (гидрокортизона бутират, 0,1%-ная мазь, крем, эмульсия, раствор)
IV ступень (очень сильные	Клобетазол 0,05%-ный крем, мазь

Принципиально важным является мультидисциплинарный подход и обучение больных, членов их семей правилам приема ТК и правильному уходу за кожей. Очевидна необходимость в силу практической значимости использовать разработанную методику дозирования ТК в зависимости от локализации АтД и возраста больного (*табл. 5*).

Местные ТК III класса имеют оптимальное соотношение уровня «польза/риск». Особое место в практике педиатра занимает разрешенный с 4-месячного возраста метилпреднизолона ацепонат (Адвантан). Метилпреднизолона ацепонат (МПА) – негалогенизированный диэстер 6-альфа-метилпреднизолона, высокая активность которого связана с введением метильной группы в положение CG. В отличие от большинства сильных галогенизированных ТК, в положениях C6, C9 и C12 нет фтора и хлора, что обуславливает минимум местных и системных побочных эффектов. Двойная эстерификация обеспечивает высокую липофильность молекулы, реализацию быстрой проницаемости через роговой слой эпидермиса и высокую терапевтическую концентрацию в дерме. Накопление препарата в роговом слое не происходит, поэтому побочные эффекты не возникают.

Таблица 5. Дозирование глюкокортикостероида для различных частей тела в зависимости от возраста

Table 5. Glucocorticosteroid dosage for various parts of the body, depending on age

Возраст ребенка Площадь кожной поверхности	FTU (доза, ед.)	ТК (доза в граммах)
4–12 месяцев		
Лицо + шея	1	0,5
Вся рука + кисть	1	0,5
Передняя поверхность гр. клетки + живот	1	0,5
Спина + ягодицы	1,5	0,75
Вся нога + ступня	1,5	0,75
1–2 года		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	1,5	0,75
Передняя поверхность гр. клетки + живот	2	1
Спина + ягодицы	3	1,5
Вся нога + ступня	2	1
3–5 лет		
Лицо + шея	1,5	0,75
Вся рука + кисть	2	1
Передняя поверхность гр. клетки + живот	3	1,5
Спина + ягодицы	3,5	2
Вся нога + ступня	3	1,5
6–10 лет		
Лицо + шея	2	1
Вся рука + кисть	2,5	1,25
Передняя поверхность гр. клетки + живот	3,5	1,75
Спина + ягодицы	5	2,5
Вся нога + ступня	4,5	2,25

Примечание. FTU – единица дозирования, ТК – топический глюкокортикостероид.

В дерме под воздействием ферментов воспаления из МПА образуется активный метаболит 6α-метилпреднизолона-17-пропионат, который связывается с глюкокортикостероидными рецепторами внутри клетки. Это обуславливает все биологические эффекты Адвантана, стимулирует серию биологических эффектов: благодаря механизму биоактивации в кровоток Адвантан® попадает в минимальных концентрациях (0,27–2,5%), связываясь с глюкуроновой кислотой с инактивацией в печени; выводится из организма в виде неактивных метаболитов, в связи с чем значительно снижается риск развития системных побочных эффектов. Из-за концентрации в эпидермисе и высокого сродства к глюкокортикостероидным рецепторам клеток кожи препарат может использоваться 1 раз в день в виде нанесения тонкого слоя на участки аллергического воспаления. Противовоспалительная активность позволяет МПА быстро и эффективно купировать обострение АтД, что доказано в рандомизированных исследованиях у детей и взрослых. Проведенные исследования у животных, а также среди здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что побочные эффекты МПА ниже, чем у других местных ТК такого же класса активности [1–3].

При обследовании 20 здоровых добровольцев, применявших МПА (крем) 1 раз в день, не было отмечено истончения кожи в сравнении с плацебо, в то же время бетаметазона валерат уменьшал толщину кожи. Системные побочные эффекты могут быть связаны с абсорбцией местных ГКС через кожу, включают гипергликемию, гипертензию, лейкоцитоз и др. МПА характеризуется быстрым началом действия; его метаболиты инактивируются после всасывания, в связи с чем риск системного действия у препарата низкий. Никакие из вышеуказанных побочных эффектов не были выявлены при применении 0,1%-ной мази МПА в течение 3 месяцев. Системные глюкокортикостероиды могут подавлять функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в связи с чем возникал вопрос о возможном системном действии местных ГКС. На примере 100 здоровых добровольцев не наблюдалось изменений уровня кортизола в плазме крови после 8 дней нанесения 0,1%-ного МПА (Адвантан®) в дозе 40 г на 60% поверхности тела.

В других работах при выраженных терапевтических эффектах МПА (0,1%, Адвантан®) не выявлено ингибиро-

вания функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при лечении АтД у младенцев и детей при ежедневном нанесении на 5–20% поверхности тела в течение 7 дней.

Такая высокая безопасность и эффективность доказана исключительно для оригинального препарата, поскольку его основа запатентована и входит в магистерские прописи Германии.

Также следует отметить, что добавление каких-либо дополнительных компонентов к молекуле МПА (керамиды, мочевина) не изучалось с точки зрения местной и системной безопасности. Неизвестно, как это может отразиться как на эффективности, так и на механизме биоактивации молекулы МПА.

Адвантан® выпускается в 4 формах: крема, мази, жирной мази и эмульсии, что в сочетании с отличным балансом эффективности и безопасности удовлетворяет потребностям детей с АтД различных возрастов. Выбор лекарственной формы осуществляется в зависимости от стадии и проявлений АтД.

Особое внимание заслуживают две формы Адвантана, которые наиболее применимы в детской практике: эмульсия и крем.

Отличительной чертой эмульсии является высокое содержание воды в основе, за счет чего она оказывает охлаждающий, противозудный эффект. Кроме этого, дополнительные компоненты основы обеспечивают дезинфицирующее действие, дерматопротективный эффект и восстанавливают гидролипидную мантию кожи.

Основа крема смягчает кожу и способствует синтезу жиров клеточных мембран.

Учитывая, что эффективность местных ГКС зависит от скорости их проникновения в эпидермис и дерму, скорость проникновения МПА зависит как от используемой лекарственной формы (крем, эмульсия, мазь), так и от липофильности самого стероида: имея бóльшее сродство к органическим веществам, накапливается в клетках кожи в высокой концентрации и медленнее поступает из них в кровь (т. е. дольше оказывает местное лечебное воздействие, не давая системного побочного эффекта).

Многочисленные сравнительные и двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность МПА у детей с АтД уже через 1–4 недели применения препарата в режиме 1 раз в день. Сравнительные исследования топического МПА 0,1%-ного крема, мази или жирной мази продемонстрировали схожую эффективность с бетаметазона валератом 0,1%-ным и мометазона фуроатом в аналогичных формах выпуска. Уже через 1–3 недели лечения около 90% детей, получавших МПА, достигли ремиссии или значительного улучшения симптомов, полная ремиссия зафиксирована у 45–65% пациентов [2, 13, 15, 28].

В исследовании с участием 221 взрослого пациента с АтД применялся МПА 0,1%-ный крем в режиме 1 раз в день до достижения контроля над заболеванием. После рандомизации по группам пациенты в течение 16 нед. применяли МПА 2 раза в неделю вместе с эмолентами либо только эмоленты. Отсутствие обострения заболевания отмечено у 87,1% пациентов группы МПА, в группе эмолентов – у 65,8%. МПА был также эффективнее эмолентов в отношении частоты рецидивов, интенсивности зуда и уровня дерматологического индекса качества жизни у детей. За 16 недель проактивной терапии МПА у пациентов не выявлено признаков атрофии кожи, стрий, телеангиэктазий, раздражения или инфицирования. Тяжелое течение АтД часто сопровождается низким уровнем витамина D и развитием инфекций. Витамин D повышает защитную функцию кожи за счет экспрессии антимикробных пептидов и уменьшает потребность в гормонах для контроля воспаления. Соответственно, имеются показания для его назначения пациентам при снижении его уровня в организме или у лиц с недостаточным его поступлением или всасыванием [3, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД часто дебютирует уже в первые месяцы жизни ребенка. Двойные слепые исследования продемонстрировали, что раннее назначение эмолентов у детей группы риска по развитию АтД может снизить возможность возникновения заболевания на 50%. Однако зачастую пациенты попадают к специалисту уже при наличии обострения АтД, когда применение только эмолентов в качестве монотерапии уже недостаточно эффективно, может вызывать жжение и зуд, ухудшать течение процесса. Своевременное применение местных ГКС уже при первых признаках обострения АтД позволяет быстрее и эффективнее достичь контроля над заболеванием, улучшить качество жизни маленьких пациентов. В противном случае кожный процесс распространяется, может осложняться присоединением вторичной инфекции, что потребует в дальнейшем более интенсивной и длительной терапии. Необходимо проводить образовательные программы для родителей пациентов, обучать педиатров распознавать ранние признаки обострения АтД с целью своевременного назначения эффективной наружной противовоспалительной терапии местными ГКС. Для достижения контроля над заболеванием ТК должны наноситься на все участки с активным аллергическим воспалением.

Фармакокинетический профиль Адвантана, низкий риск возникновения побочных эффектов, возможность одноразового приема в день позволяют успешно применять этот препарат для лечения АтД у детей старше 4 месяцев, а также и у подростков. Адвантан® представлен в разнообразных формах, проверен в клинических исследованиях с участием более 15 000 пациентов. Препарат применяется более 20 лет, обладает уникальным механизмом биоактивации (доказано только у оригинального препарата) и является оптимальным терапевтическим выбором при лечении обострения АтД у детей любого возраста.

Поступила / Received 10.10.2019
Отрецензирована / Review 25.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы

1. Намазова-Баранова: Л.С., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. (ред.). *Основы клинической иммунологии и аллергологии*. М.: *ПедиатрЪ,* 2016. 152 с.
2. Mahmoudi M. (ed.). *Allergy and Asthma: The Basics to Best Practices*. Springer; 2019:190-210. Available at: https://www.springer.com/gp/book/9783030051464.
3. Kliegman R.M., St. Geme J.W. III, Blum N.J., Shah S.S., Behrman R.E. Nelson textbook of pediatrics. 21 Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:5006-5032. Available at: https://www.worldcat.org/title/nelson-textbook-of-pediatrics/oclc/1096283151.
4. Piteau Sh. (ed.). *Update in Pediatrics*. Springer; 2018:39-59. Available at: https://www.springer.com/gp/book/9783319580265#aboutBook.
5. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94. doi: 10.1056/NEJMra074081.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;(22):125-137. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
7. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz107-9,117. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002.
8. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
9. Leung D.Y. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):456–462. doi: 10.1097/MOP.0000000000000374.
10. Perry T.T., Pesek R.D. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):e106-11. doi: 10.3928/00904481-20130522-09.
11. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G., Lyon S., Rodriguez G., Immaneni S., Johnson D.B., Bauer B., Fuentes-Duculan J., Zheng X., Peng X., Estrada Y.D., Xu H., de Guzman Strong C., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G., Paller A.S., Guttman-Yassky E. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH 2, but also TH 17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
12. Carson G.G., Rasmussen M.A., Thyssen J.P., Menne T., Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;(7):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
13. Романюк Ф.П., Алферов В.П. *Клиника и лечение атопического дерматита: пособие для врачей*. СПб.: Астерион, 2014. 78 с.
14. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march:progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. (ред.) *Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации для педиатров*. М.: Педиатрь, 2017. 74 с.
16. Sonneville K., Duggan Ch. *Manual of Pediatric Nutrition.* Fifth Edition. Peoples Medical Publishing House-USA; 2014. 635 с. Available at: https://ru.scribd.com/book/264088626/Manual-of-Pediatric-Nutrition-5e.
17. Schachner L.A., Hansen R.C. *Pediatric Dermatology.* Fourth Edition. Mosky Elsevier; 2011. 1786 с. Available at: https://www.elsevier.com/books/pediatric-dermatology/schachner/978-0-7234-3540-2.
18. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
19. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H.I., et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;(134):818–23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
20. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
21. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю. Особенности наружной терапии аллергического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):52-58. doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
22. Joo Sh., Kau A.L. (eds.). *Allergy, Asthma, and Immunology Subspecialty Consult. The Washington Manual*. Second Edition. Washington University School of Medicine; 2013. 205 с. Available at: https://www.worldcat.org/title/washington-manual-allergy-asthma-and-immunology-subspecialty-consult/oclc/713189757.
23. Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):568-576. doi: 10.1080/09546634.2016.1174765.
24. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
25. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
26. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Шимановский Н.Л. Опыт применения адвантана в лечении атопического дерматита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2000;79(5):18. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-advantana-metil-prednizolona-atseponata-v-detskoy-dermatologicheskoy-praktike-pri-lechenii-atopicheskogo-dermatita.
27. Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® milk/cream/ointment in children with atopic eczema and other dermatoses – an observational study in 558 children. (In German). *Akt Dermatol*. 2004;30(6):200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
28. Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M., Beck L., Lebovidge J., Novak N., Bernstein D., Blessing-Moore J., Khan D., Lang D., Nicklas R., Oppenheimer J., Portnoy J., Randolph C., Schuller D., Spector S., Wallace D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;(131):295–299. e1-27. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672.

References

1. Namazova-Baranova L.S., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Fundamentals of Clinical Immunology and Allergology*. Moscow: *Pediatr = Pediatrician,* 2016. 152 p. (In Russ.)
2. Mahmoudi M. (ed.). *Allergy and Asthma: The Basics to Best Practices*. Springer; 2019:190-210. Available at: https://www.springer.com/gp/book/9783030051464.
3. Kliegman R.M., St. Geme J.W. III, Blum N.J., Shah S.S., Behrman R.E. Nelson textbook of pediatrics. 21 Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:5006-5032. Available at: https://www.worldcat.org/title/nelson-textbook-of-pediatrics/oclc/1096283151.
4. Piteau Sh. (ed.). *Update in Pediatrics*. Springer; 2018:39-59. Available at: https://www.springer.com/gp/book/9783319580265#aboutBook.
5. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94. doi: 10.1056/NEJMra074081.
6. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;(22):125-137. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.125.
7. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106; quiz107-9,117. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002.
8. Irvine A.D., McLean W.H.I., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040.
9. Leung D.Y. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):456–462. doi: 10.1097/MOP.0000000000000374.
10. Perry T.T., Pesek R.D. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann*. 2013;42(6):e106-11. doi: 10.3928/00904481-20130522-09.
11. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G., Lyon S., Rodriguez G., Immaneni S., Johnson D.B., Bauer B., Fuentes-Duculan J., Zheng X., Peng X., Estrada Y.D., Xu H., de Guzman Strong C., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G., Paller A.S., Guttman-Yassky E. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH 2, but also TH 17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
12. Carson G.G., Rasmussen M.A., Thyssen J.P., Menne T., Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;(7):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
13. Romanyuk F.P., Alferov V.P. *Clinic manifestation and treatment of atopic dermatitis: a guide for doctors. St. Petersburg: Asterion*, 2014. 78 p. (In Russ.)
14. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march:progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
15. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Atopic dermatitis in children. Clinical guidelines for pediatricians*. Moscow: Pediatr = Pediatrician; 2017. 74 p. (In Russ.)
16. Sonneville K., Duggan Ch. *Manual of Pediatric Nutrition.* Fifth Edition. Peoples Medical Publishing House-USA; 2014. 635 с. Available at: https://ru.scribd.com/book/264088626/Manual-of-Pediatric-Nutrition-5e.

17. Schachner L.A., Hansen R.C. *Pediatric Dermatology.* Fourth Edition. Mosky Elsevier; 2011. 1786 с. Available at: https://www.elsevier.com/books/pediatric-dermatology/schachner/978-0-7234-3540-2.
18. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
19. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H.I., et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;(134):818–23. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
20. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
21. Levina Y.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., Efendieva K.E., Tomilova A.Y. Peculiarities of external therapy of atopic dermatitis in children: role of methylprednisolone aceponate. *Pediatričeskaâ farmakologiâ = Pediatric pharmacology.* 2014;11(5):52-58. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i5.1165.
22. Joo Sh., Kau A.L. (eds.). *Allergy, Asthma, and Immunology Subspecialty Consult. The Washington Manual.* Second Edition. Washington University School of Medicine; 2013. 205 с. Available at: https://www.worldcat.org/title/washington-manual-allergy-asthma-and-immunology-subspecialty-consult/oclc/713189757.
23. Silverberg J.I., Nelson D.B., Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(6):568-576. doi: 10.1080/09546634.2016.1174765.
24. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
25. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
26. Korotkiy N.G., Taganov A.V., Shimanovskiy N.L. *Therapeutic experience in using Advantan to treat atopic dermatitis in children. Pediatriya = Pediatria.* 2000;79(5):18. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-advantana-metilprednizolona-atseponata-v-detskoy-dermatologicheskoy-praktike-pri-lechenii-atopicheskogo-dermatita.
27. Niedner R., Zaumseil R.-P. Advantan® milk/cream/ointment in children with atopic eczema and other dermatoses – an observational study in 558 children. (In German). *Akt Dermatol.* 2004;30(6):200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
28. Schneider L., Tilles S., Lio P., Boguniewicz M., Beck L., Lebovidge J., Novak N., Bernstein D., Blessing-Moore J., Khan D., Lang D., Nicklas R., Oppenheimer J., Portnoy J., Randolph C., Schuller D., Spector S., Wallace D. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;(131):295–299. e1-27. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672.

Информация об авторе:

Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, завкафедрой педиатрии и неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: pitspb2004@mail.ru

Information about the author:

Fedor P. Romanyuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: pitspb2004@mail.ru