

О РОЛИ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

А.Л. БАКУЛЕВ, Н.Н. МУРАШКИН

On the role of topical glucocorticosteroids in treatment of atopic dermatitis in children

A.L. BAKULEV, N.N. MURASHKIN

Об авторе:

А.Л. Бакулев — профессор кафедры кожных и венерических болезней; заместитель главного врача по лечебной работе клиники кожных и венерических болезней, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», д.м.н.

Н.Н. Мурашкин — зав. детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н.

Обсуждается роль топических глюкокортикостероидов в лечении детей, больных атопическим дерматитом, а также вопросы клинической эффективности и безопасности применения мометазона фууроата (Элоком®) при данном дерматозе в период обострения.

Ключевые слова: атопический дерматит; терапия; дети; мометазона фууроат.

The article discusses the role of topical glucocorticosteroids in treatment of children suffering from atopic dermatitis as well as problems of clinical efficacy and safety of application of mometasone furoate (Elocom®) for this dermatosis during the period of exacerbation.

Key words: Atopic dermatitis; therapy; children; mometasone furoate.

Своевременное и адекватное лечение первых проявлений атопического дерматита у детей в ряде случаев позволяет предотвратить хронизацию данного процесса и развитие «атопического марша», а также облегчить тяжесть течения данного дерматоза. Неконтролируемый атопический дерматит у детей первого года жизни существенно увеличивает риск длительного хронического течения дерматоза в раннем детском, подростковом возрасте и у взрослых, что сопровождается образованием аутоантител к антигенам кожи. Раннее восстановление целостности кожного барьера в младенческом возрасте позволяет уменьшить тяжесть течения атопического дерматита за счет предотвращения проникновения аллергенов непосредственно в кожу. Наконец, адекватное купирование клинических проявлений атопического дерматита у детей первого года жизни достоверно улучшает их качество жизни и минимизирует финансовые затраты на лечение [1].

В настоящее время с позиций доказательной медицины для лечения пациентов, страдающих атопическим дерматитом, применяются следующие средства: системные иммуносупрессоры, пероральные глюкокортикостероиды, азатиоприн, анти-

гистаминные препараты с седативным эффектом, фотохимиотерапия, узкополосная средневолновая 311 нм терапия, УФА-1 терапия (см. рисунок 1). Данные медикаментозные средства и методы лечения приводятся в различных современных международных клинических рекомендациях [1—3]. Однако использование препаратов системного действия у детей, страдающих данной патологией, особенно в младенческом и раннем детском возрастах, крайне нежелательно из-за возможности развития ряда серьезных побочных эффектов терапии; применение фототерапии имеет возрастные ограничения, а азатиоприн не зарегистрирован в РФ для лечения атопического дерматита.

В этой ситуации в терапии детей с атопическим дерматитом существенно возрастает роль наружных медикаментозных средств. В современных условиях стратегия ступенчатой наружной терапии заболевания является общепризнанной и приводится во всех современных международных клинических рекомендациях. Так, в период ремиссии дерматоза целесообразно базовое лечение смягчающими средствами и маслами для купания, что позволяет уменьшить сухость кожи и, в особенности, улучшить барьерные свойства кожи. Доказательства необходимости применения смягчающих средств на сегодняшний день ограничены. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное R. Grimalt и соавт., показало, что корректное применение смягчающих

Тяжелый АД: SCORAD > 40	Госпитализация, системная иммуносупрессия: пероральные глюкокортикоиды, циклоспорин А, фотохимиотерапия, азатиоприн, пероральный такролимус, микофенолата — мофетил.
Средняя тяжесть АД: SCORAD 15—40	Антигистаминные препараты с седативным действием (доксепин, гидроксизин), фототерапия (УФВ-терапия 311 нм, УФА-1 терапия), психосоматическое лечение, климатотерапия.
Слабовыраженный: объективно SCORAD < 15	Топические глюкокортикоиды или, в зависимости от локальных проявлений: топические ингибиторы кальциневрина, антисептики, включая серебро/AEGIS белье, неседативные антигистаминные препараты.
Фон Базовое лечение	Обучающие программы, смягчающие средства, масла для купания, элиминационная диета и другие способы исключения контакта с аллергенами (исключение при выявлении аллергена).

Рис. 1. Стратегия ступенчатой терапии атопического дерматита (АД)

средств по меньшей мере дважды в день уменьшало количество используемых пациентами топических кортикостероидов [4]. У детей, особенно в возрасте до 2 лет, следует избегать применения смягчающих средств, содержащих потенциальные аллергены, такие как арахис или овес [5].

При обострениях атопического дерматита показаны топические глюкокортикоиды или, в зависимости от локальных проявлений, топические ингибиторы кальциневрина, антисептики, эмолен-ты. Топические глюкокортикоиды в настоящее время являются препаратами первой линии в лечении обострений атопического дерматита любой степени выраженности, в том числе у детей. Связано это с универсальным противовоспалительным механизмом действия данных лекарственных средств. Кроме того, в отличие от системных препаратов топические кортикостероиды обладают рядом преимуществ: высоким сродством к рецепторам; выражен-

ной местной противовоспалительной активностью; минимальным системным действием, что связано с использованием их в невысоких концентрациях, и низкой биодоступностью [6—9].

Критериями для назначения топических глюкокортикоидов при атопическом дерматите являются: обострение заболевания любой степени тяжести (от легкой до тяжелой); наличие зуда и высыпаний на коже, характерных для фазы обострения. Важным аргументом в пользу назначения препаратов данной группы является также неблагоприятное влияние дерматоза на качество жизни, психоэмоциональное состояние и сон ребенка.

В этой связи представляет интерес характер взаимосвязи тяжести атопического дерматита и качества жизни детей с данной патологией. В Великобритании в настоящее время разработаны четкие критерии качества жизни детей и их психосоциального статуса в зависимости от активности дер-

Таблица 1

Влияние тяжести атопического дерматита на качество жизни пациентов

Изменения кожи	Влияние на качество жизни и психосоциальное состояние
Признаки атопического дерматита на коже отсутствуют	Нет: отсутствие влияния на качество жизни
Легкие: участки сухой кожи, иногда зуд (может наблюдаться небольшая эритема)	Легкое: небольшое влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное состояние
Умеренные: участки сухой кожи, часто зуд , эритема (могут наблюдаться экскориации кожи и локальная ее инфильтрация/лихенификация)	Умеренное: умеренное влияние на повседневную активность и психосоциальное состояние, часто нарушение сна
Тяжелые: распространенные участки сухой кожи, постоянный зуд , эритема (могут наблюдаться экскориации, распространенные очаги инфильтрации/лихенификации кожи, трещины, изменения пигментации)	Значительное: резкое ограничение повседневной активности и ухудшение психосоциального состояния и ночного сна

матоза, что отражено в таблице 1 [1]. Нарушение сна, а также наличие часто повторяющегося либо постоянного кожного зуда при соответствующей клинической картине дерматоза является характерным соответственно для умеренного или тяжелого течения заболевания, а значит, требует адекватной терапии. В подобной ситуации назначение топических глюкокортикостероидных препаратов вполне оправдано.

В настоящее время сформулированы основные принципы назначения топических глюкокортикостероидных средств детям, страдающим атопическим дерматитом [1]. К ним относятся следующие:

- топические стероиды наносятся на пораженную кожу при наличии признаков активности заболевания;
- топические стероиды средней силы наносятся на кожу лица в течение 3—5 дней при тяжелых обострениях;
- на чувствительную кожу (лицо, складки, кожа мошонки и гениталий) топические кортикостероиды наносятся в течение короткого срока (не более 7—14 дней);
- если топический препарат не обеспечивает контроль атопического дерматита в течение 7—14 дней, необходимо исключить вторичную или вирусную инфекцию;
- у детей с частыми обострениями атопического дерматита (2—3 раза в месяц) возможно применение наружных кортикостероидов 2 дня подряд в неделю для профилактики обострений заболевания (альтернатива купированию обострений). Эффективность этой стратегии следует оценить через 3—6 мес.;
- ключевым критерием эффективности лечения является выраженность кожного зуда. Отменять наружную терапию нецелесообразно до полного исчезновения кожного зуда;
- при умеренных проявлениях болезни назначение низких доз кортикостероидов, наносимых 2—3 раза в неделю (средняя потребность за месяц 15 г у детей младшего возраста и 60—90 г у подростков и взрослых), совместно с применением смягчающих средств является достаточным для поддержания значений SCORAD менее 15—20;
- комбинация увлажнения кожи и раннего использования противовоспалительных средств способна стабилизировать течение болезни и предотвратить обострение.

Арсенал современных топических глюкокортикостероидных препаратов весьма большой. Ключевое значение при выборе конкретного топического средства для лечения атопического дерматита у детей имеет соотношение «польза/риск», отражающее клиническую эффективность и безопасность терапии. Последнее представляется особенно актуальным, так как кожа в детском возрасте (особенно

в возрасте до 2 лет) весьма своеобразна: эпидермис тонкий; клеточные структуры доминируют над волокнами; сосочковый слой дермы сглажен; многочисленные кровеносные сосуды выстланы лишь одним рядом эндотелиальных клеток и имеют повышенную проницаемость; регуляция их функционирования несовершенна [10]. Вышеназванные морфофункциональные особенности детской кожи, а также необходимость регулярного, порой весьма длительного применения топических препаратов на одних и тех же участках кожного покрова определяют целесообразность выбора высокоэффективных и безопасных топических средств для эффективного контроля атопического дерматита у детей.

В частности, к таким препаратам относится мометазона фууроат (Элоком®). Быстрый и выраженный противовоспалительный эффект его применения обусловлен способностью мометазона фууроата подавлять синтез провоспалительных цитокинов, энзимов и тормозить экспрессию молекул адгезии. Низкие дозы мометазона фууроата, взаимодействуя с факторами транскрипции, преимущественно тормозят процессы ацетилирования гистонов генов, отвечающих за воспаление, что реализуется в уменьшении синтеза провоспалительных медиаторов. В исследовании В. Barton и соавт. (1991) показано, что мометазона фууроат превосходит другие глюкокортикостероиды по степени угнетения провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6 и фактора некроза опухоли α [11]. Аналогичные результаты были получены для интерлейкина-8 [12].

Такой селективный механизм действия мометазона фууроата, не оказывая существенного влияния на клеточную ДНК, обеспечивает преимущественно внегеномный эффект по типу трансрепрессии [13, 14].

Возникновение же побочных эффектов применения топических глюкокортикостероидов традиционно связывают с геномным механизмом трансактивации синтеза противовоспалительных белков и одновременным развитием атрофии кожи, телеангиэктазий. Таким образом, мометазона фууроат (Элоком®) в низких дозах, используемых в топических лекарственных формах, не оказывает влияния на клеточную ДНК, что наряду с низкой биодоступностью определяет высокий профиль безопасности применения, в том числе у детей [15].

Клиническая эффективность и безопасность применения мометазона фууроата (Элокома®) продемонстрирована в многоцентровом исследовании у 22 831 пациента с различными дерматозами, включая атопический дерматит [16]. В исследовании принимали участие 5 500 врачей амбулаторной сети (дерматологи, врачи общей практики). Мометазона фууроат (Элоком®) назначали больным 1 раз в день в форме мази, крема, лосьона. Эффективность подавления симптома кожного зуда в результате лечения достигала 97,1% (в группе детей —

98%), других кожных симптомов — эритемы, шелушения, инфильтрации — более 95%.

Нежелательные реакции наблюдались лишь в 0,4% случаев. Атрофия кожи при лечении мометазона фууроатом не была выявлена ни в одном случае. У 662 детей в возрасте от 1 мес. до 6 лет, участвовавших в данном исследовании, наблюдалась очень хорошая переносимость мометазона фууроата. При сравнительном исследовании мометазона фууроата и гидрокортизона при их нанесении на область лица переносимость препаратов оказалась сходной [17].

Более того, эффективность лечения мометазона фууроатом была положительно оценена как пациентами, так и врачами, которые отметили высокую приверженность больных терапии благодаря режиму применения препарата однократно в сутки.

Данные масштабного исследования, приведенные выше, вполне соотносятся с результатами, полученными нами при динамических ультразвуковых исследованиях кожи у детей с атопическим дерматитом (в том числе в возрасте до 2 лет) в процессе лечения мометазона фууроатом (Элоком®). Длительное и частое применение данного топического кортикостероида у детей на типичных для проявлений атопического дерматита участках поражения кожи не сопровождалось развитием атрофических побочных эффектов [18, 19].

Помимо действующего вещества важной составляющей любого топического препарата является его основа. По мнению Е.А. Аравийской и соавт. (2010), основа крема и мази мометазона фууроата (Элоком®), в которую входят диоксид титана и октенилсукцинат алюминия, обладает рядом достоинств: сбалансированным рН, фотопротективными свойствами и антибактериальной активностью, что позволяет использовать препарат на открытых участках кожи, подверженных инсоляции, а также для профилактики развития вторичной инфекции [20].

Наличие нескольких лекарственных форм мометазона фууроата (Элокома®) дает возможность целенаправленного выбора лекарственной формы в зависимости от остроты и локализации кожных проявлений у детей с атопическим дерматитом. Лосьон, содержащий небольшое количество жирного компонента и большое количество воды, предназначен для лечения островоспалительных явлений на коже, в том числе мокнутия. Уменьшая экссудацию, лосьон подсушивает очаги поражения, снижает отечность и обладает охлаждающим свойством. Крем можно наносить на любые участки кожного покрова в острый или подострый периоды, а также при эритематосквамозной форме атопического дерматита. Лосьон и крем мометазона фууроата (Элокома®) по Европейской и Американской классификациям топических кортикостероидов относятся

к препаратам средней активности, применение которых в младенческом и раннем детском возрасте является безопасным и вполне оправданным. При хроническом воспалении крем может применяться в основном для нанесения на нежные участки кожи (лицо, шея, складки). Пациентам с выраженной инфильтрацией кожи, лихенификацией, при наличии сухости, трещин предпочтительно назначать мазь мометазона фууроата (Элокома®), которая относится к группе сильных топических кортикостероидов [21, 22].

Таким образом, своевременное и эффективное лечение первых проявлений атопического дерматита в детском возрасте может предотвращать хронизацию заболевания и развитие «атопического марша», а также облегчить тяжесть течения данного дерматоза.

Ступенчатая наружная терапия атопического дерматита является ключевым направлением лечения детей с данной патологией. Топические глюкокортикостероидные препараты показаны при обострениях атопического дерматита как при легких, так и при тяжелых формах заболевания.

Мометазона фууроат (Элоком®) представляет собой высокоэффективный и безопасный препарат, не имеющий возрастных ограничений для применения, который целесообразно использовать у детей в период обострения атопического дерматита. Учитывая разнообразие его лекарственных форм, относящихся к средним и сильным топическим кортикостероидам, мометазона фууроат (Элоком®) может с успехом применяться при любой степени тяжести дерматоза различных локализаций.

Литература

1. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. Clinical guideline 57. London 2007: 1—37.
2. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969—987.
3. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. JEADV 2009.
4. Grimalt R, Menegeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology 2007; 214: 61—67.
5. Boussault P, Le'aute'-Labre'ze C, Saubusse E et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. Allergy 2007; 62: 1251—1256.
6. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1—191.
7. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. Br J Dermatol 1999; 140: 1114—1121.
8. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. Br J Dermatol 2002; 147: 528—537.
9. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ 2003; 326: 1367.

10. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (редакторы) Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 736.
11. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M I. Cytokine inhibition by a Novel Steroid. Mometasone Furoate. *Immun pharmacol Immunotoxicol* 1991; 13(3): 251—261.
12. Ried C., Michel G., Beetz A., Kemeny L., Peter R. U., Ruzicka T. Novel Steroid Derivate Modulates Gene Expression of Cytokines and Growth Regulators. Accepted in *Skin Pharmacology* 1994: 34.
13. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy* 2001; 56: (10): 928—936.
14. Barnes P.J. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2001; 11(78): 15—22.
15. Parakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998; 55(1): 145—163.
16. Scherer R., Nowok K. Erste erfahrungen mit mometason furoat in der praxisein neues topisches kortikoid mit verbessertem risikonutzen verhaltenis. *DT DERM* 1995; 43: 280—288.
17. Katz H. I., Prwaer S.E., Lindholm J.S., Watson M.J., Samson C.R., Mooney J.J., Peets E.A.: In Vivo Model to Assay the Atrophogenicity of Topical Steroids. *American Acad. Of Dermatology, 47th Annual Meeting. Washington, 1988: 38.*
18. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Ультрасонографическая оценка эффективности и безопасности применения мази Элоком® при atopическом дерматите у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2009; (3): 71—76.
19. Кравченя С.С., Бакулев А.Л. К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фуроата при atopическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование). *Клин. дерматол. и венерол.* 2010; (3): 47—51.
20. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. *Вестн. дерматол. И венерол.* 2010; (2): 64—70.
21. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 723—727.
22. Ulrich R. Hengge, Thomas Ruzicka, Robert A. Schwartz, Michael J. Cork. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1—15.