

Тактика наружной противовоспалительной терапии атопического дерматита у детей и подростков

И.А.Ларькова, Л.Д.Ксензова
ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рост распространенности атопического дерматита (АД), более ранняя манифестация у детей до 1 года, а также увеличение частоты тяжелых торпидных к терапии форм АД обуславливают большое медико-социальное значение этой проблемы в педиатрии [1]. Успехи в изучении патогенеза АД не могли не сказаться на эффективности терапии, что привело к повышению качества жизни пациентов с АД. Тем не менее вопросы рациональной терапии АД остаются наиболее актуальными и в настоящее время. Лечение АД всегда комплексное и включает элиминационный режим, диету, наружную терапию, системную медикаментозную терапию, иммунотерапию, физиотерапию и эфферентные методы лечения. Особое место в этом ряду принадлежит наружной противовоспалительной терапии, поскольку в основе АД лежит хроническое аллергическое воспаление [2].

Наружные противовоспалительные лекарственные средства можно разделить на препараты двух групп – содержащие топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и нестероидные препараты.

Основными противовоспалительными лекарственными средствами для лечения АД являются наружные средства, содержащие ГКС, активность которых связана с выраженным противовоспалительным, вазоконстрикторным, противоаллергическим и противозудным действием. Первый препарат этой группы появился в 1950-е годы после синтеза гидрокортизона, спустя несколько лет появились галогенизированные стероиды с еще большей противовоспалительной активностью. Дальнейшее совершенствование молекулы глюкокортикоидов определило значимость наружной терапии в лечении АД. На сегодня эффективность ТГКС в терапии АД не вызывает сомнения, что доказано результатами контролируемых исследований и многолетней практики.

Учитывая анатомо-физиологические особенности кожи ребенка (нежный эпидермис, повышенную проницаемость сосудистого эндотелия, наличие большого количества кровеносных сосудов), способствующие большей чувствительности к воздействию кортикостероидов, необходимо постоянно помнить о главном принципе применения этих препаратов – безопасности, что невозможно без учета активности молекулы применяемого ТГКС. Согласно Европейской классификации (Miller, Munro, 1980) все ТГКС по своей биологической активности делятся на 4 класса – от слабого до очень сильного действия, что представлено в табл. 1 [3]. При этом в соответствии с международными согласительными документами назначение ТГКС осуществляется по ступенчатой схеме, – так, при легких проявлениях АД показаны ТГКС низкой или средней активности, при среднетяжелых – ТГКС средней активности, а при тяжелых проявлениях – ТГКС высокой активности [4].

В зависимости от химической структуры молекулы применяемые ТГКС можно разделить на фторированные и нефторированные. В настоящее время в педиатрии практически не применяются фторированные ТГКС, так как именно у этих средств наиболее высок риск развития местных и системных побочных эффектов, что требует соблюдения следующих правил: необходимо использовать метод разведения (индифферентными средствами), не применять под окклюзионные повязки у маленьких детей, не наносить на лицо, складки, аногенитальную область, особенно детям раннего возраста, не наносить на обширные очаги поражения (не более 20% поверхности тела), использовать не дольше 4–7 дней.

К современным безопасным препаратам, рекомендуемым для детей, относятся нефторированные ТГКС: метилпреднизолона ацепонат, мометазона фураат, гидрокортизона бутират, алклометазона дипропионат. Эти ТГКС характеризуются

Таблица 1. Классификация ТГКС по биологической активности (Miller, Munro)

Международное название	Класс (степень активности)
Гидрокортизона ацетат 0,1%, 0,5%, 1% Преднизолон 0,25%, 0,5%	I (слабого действия)
Алклометазона дипропионат 0,05% Бетаметазона валерат 0,025% Клобетазона бутират 0,05% Дезоксиметазон 0,05% Дексаметазон 0,025% Предникарбат 0,25% Флуокортолон 0,025% Триамцинолона ацетонид 0,025% Флуметазона пивалат 0,02%, 0,2%, 2% Мазипредон 0,25%	II (умеренного действия)
Бетаметазона дипропионат 0,025%, 0,05% Бетаметазона валерат 0,1% Будезонид 0,025%, 0,0375% Фторцинолона ацетонид 0,025% Гидрокортизона 17-бутират 0,1% Гидрокортизона валерат 0,2% Дезоксиметазон 0,25% Метилпреднизолона ацепонат 0,1% Мометазона фураат 0,1% Триамцинолона ацетонид 0,1%	III (сильного действия)
Клобетазона пропионат 0,05% Дифлоразона диацетат 0,05% Галцинонид 0,05%	IV (очень сильного действия)

сильным противовоспалительным действием, низкой биодоступностью, быстрым началом действия, минимальными местными и системными побочными эффектами. При применении этих средств появилась возможность проводить лечение длительно (как в острой, так и в хронической стадии заболевания), в том числе и у детей раннего возраста, что, однако, требует соблюдения рекомендаций по кратности приема и возрастных ограничений.

Длительность лечения ТГКС в целом зависит от выраженности патологического процесса и формы заболевания: при легкой форме – 5–7 дней, при среднетяжелой – до 2–3 нед, при тяжелой – до 1 мес. В случае необходимости длительного лечения ТГКС оправдано назначение коротких интермиттирующих курсов [5]. При отсутствии эффекта от применения ТГКС в течение 5–7 дней обычно проводится замена препарата.

Наружные средства, содержащие ГКС, выпускаются в виде мазей, кремов, аэрозолей, эмульсий, лосьонов. Наличие разных форм очень важно, так как применение той или иной формы определяется характером воспаления, от чего в конечном итоге зависит терапевтическая эффективность. При выборе лекарственной формы ТГКС должен учитываться принцип: чем острее воспаление, тем мягче наружное воздействие [6]. Таким образом, в острой стадии предпочтение отдается средствам, действующим поверхностно, при хронических процессах препараты оказывают более глубокое лечебное воздействие, что обеспечивается задержкой испарения жидкости и уменьшением теплоотдачи, в результате чего кожа согревается, разрыхляется, набухает эпидермис. Так, кремы, благодаря своему составу, не проникают глубоко в кожу, удерживаясь в верхнем слое эпидермиса, и обычно являются формой выбора для лечения острых и подострых состояний. Мазевые препараты ТГКС за счет окклюзионного эффекта обладают более мощной противовоспалительной активностью, чем их аналоги в виде крема, и поэтому применяются в случае подострых и хронических кожных поражений. При хронических процессах с выраженной сухостью кожных покровов показана жирная мазь. Если имеется мокнутие или поражение волосистой части головы, то желательно использование эмульсии. Эмульсии рекомендуются также больным с острым течением АД при наличии эрозий, трещин. Выбор лекарствен-

ной формы ТГКС определяется также локализацией процесса: так, на лицо, шею, кожные складки наносятся кремы, лосьоны, на туловище и конечности могут применяться все лекарственные формы в зависимости от выраженности процесса, а на волосистую часть головы – лосьоны.

При вторичном инфицировании препаратами выбора становятся комбинированные противовоспалительные средства, когда в одной форме представлены и антибиотик (или противогрибковое средство), и ГКС или все три средства одновременно.

Таким образом, при выборе наружной противовоспалительной терапии должны учитываться характер, локализация и распространенность поражений, возраст больного, наличие сопутствующих осложнений (вторичное инфицирование бактериального, вирусного, грибкового генеза), тяжесть и течение заболевания [7].

Понятие эффективности ТГКС очень тесно связано с понятием безопасности применения тех или иных лекарственных средств, поэтому для педиатра важно иметь препараты с высокой противовоспалительной активностью и минимальными побочными эффектами. В этой связи особый интерес вызывает 0,1% метилпреднизолона ацепонат (торговое название «Адвантан®»), который имеет уже довольно длительную историю применения, так как известен в России с конца 1990-х годов. Это негалогенизированный стероид нового поколения с доказанным сочетанием высокой активности (относится к III классу, в 500 раз превосходит по активности гидрокортизон и преднизолон) и минимального риска развития системных и местных побочных реакций даже при длительном применении; 0,1% метилпреднизолона ацепонат характеризуется оптимальной липофильностью, что позволяет ему легко проникать через роговую слой кожи.

Хочу заметить, что оптимальная липофильность стероидов (коэффициент распределения октанол/вода) лежит в пределах значений от 2 до 3 тыс., у метилпреднизолона – около 2 тыс. Чем выше данный уровень, тем большая концентрация активного вещества создается в клетках кожи и меньше – в крови. Попадая в дерму, препарат под влиянием эстераз подвергается деэстерификации с образованием двух метаболитов – 17-пропионата и свободного метилпреднизолона, которые обладают значительно большим сродством к стероидным рецепторам кожи, чем исход-

ное вещество. Этот процесс «биоактивации» метилпреднизолона ацепоната при воспалении происходит значительно быстрее, чем в здоровой коже. Указанные свойства метилпреднизолона ацепоната как пролекарства позволяют наносить его 1 раз в день, а также объясняют его высокую безопасность. Практически полное отсутствие системных эффектов связано также с незначительным проникновением из кожи в кровь, коротким периодом полужизни в циркулирующей крови, а также прочным связыванием с транспортным белком транскортином с последующей инактивацией в печени. На сегодня Адвантан® является единственным современным ТГКС, разрешенным к применению у детей с 4 мес. Преимуществом метилпреднизолона ацепоната можно назвать и то, что в течение длительного времени он был единственным негалогенизированным препаратом, выпускаемым в широком спектре лекарственных форм, а именно крема, мази, жирной мази, эмульсии (табл. 2), что позволяет врачу выбирать терапию и при необходимости, в зависимости от характера воспаления, переходить к другой форме, не меняя сам препарат.

При проведении противовоспалительной терапии при atopическом дерматите нельзя забывать о необходимости постоянного увлажнения кожи. Хорошей преемственностью с Адвантаном обладает средство Бепантен® крем, которое при двукратном применении в сутки позволяет снизить количество обострений.

Собственное исследование

Мы имеем опыт применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната (Адвантана). Под нашим наблюдением находились 60 больных с АД в возрасте от 1 года до 17 лет. Из них у 43 пациентов было среднетяжелое течение заболевания и у 17 – тяжелое течение АД. Длительность заболевания составила от 7 мес до 16 лет. У 48 (80%) детей наследственность была отягощена по atopическим заболеваниям. Сопутствующие аллергические заболевания в виде бронхиальной астмы, персистирующего аллергического ринита, поллиноза имели 45 (75%) детей. У 43 человек была выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам, у 38 – поливалентная сенсibilизация к пыльцевым и бытовым аэроаллергенам. Все дети поступили в наше отделение в состоянии обострения АД, в связи с чем им назначалось комплексное лечение, включающее диетотерапию, антигистаминные препараты

Таблица 2. Лекарственные формы, кратность применения 0,1% метилпреднизолона ацепоната

Название международное/торговое	Лекарственная форма	Возраст применения	Кратность применения
Метилпреднизолона ацепонат 0,1%/Адвантан®	Крем 0,1%, туба 15 г Мазь 0,1%, туба 15 г Жирная мазь 0,1%, туба 15 г Эмульсия 0,1%, туба 15 г	С 4 мес	1 раз в сутки

парентерально или внутрь, энтеросорбенты.

Все пациенты имели распространенный характер поражения кожных покровов: на туловище, в локтевых, подколенных сгибах, в области лучезапястных, голеностопных суставов с преимущественной локализацией в крупных складках и сгибах, а также на лице и волосистой части головы. У всех пациентов отмечался сильный кожный зуд, который усиливался в ночное время. У детей младшей возрастной группы в клинической картине преобладали экссудация и мокнутие, эритема, отек, папулезные и везикулезные высыпания. У детей старшего возраста экссудация отмечалась редко, преобладала выраженная сухость кожных покровов как в очагах поражения, так и на неизмененных участках кожи, кроме того, эритематозные изменения кожи, инфильтративные элементы разной формы с неровными краями диаметром до 1 см, отмечались также папулезные, иногда сливные элементы, трещины, множественные эскориации. У детей подросткового возраста отмечались резко выраженная лихенификация, сухость, шелушение, высыпания в виде сухих шелушащихся эритематозных папул и больших лихенифицированных бляшек. У ряда подростков была пруригинозная форма дерматита с множественными фолликулярными папулами, эскориациями, выраженной лихенификацией.

Диагноз АД устанавливали клинически на основании обязательных и дополнительных критериев. К обязательным критериям в диагностике АД относятся: зуд кожных покровов, типичная локализация высыпаний и их морфология, раннее начало заболевания и хроническое рецидивирующее течение, наследственная предрасположенность к atopическим заболеваниям. К вспомогательным критериям были отнесены: сухость кожных покровов, периорбитальная гиперпигментация, потемнение век, складки нижнего века Денни–Моргана, белый дермографизм, ладонная гиперлинейность и усиление рисунка ладоней, хейлит, околоушные трещины, фолликулярный кератоз; у большинства детей (80%) начало заболевания приходилось на ранний воз-

раст, у 55% в анамнезе отмечалось частое присоединение вторичной гнойной инфекции.

Оценка эффективности лечения больных проводилась по динамике индекса SCORAD. Оценка SCORAD основана на объективных (интенсивность и распространенность кожных поражений) и субъективных (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критериях. Распространенность кожного процесса (параметр А) рассчитывалась по правилу «девятки». Для определения интенсивности клинических проявлений (параметр В) оценивали выраженность таких признаков, как эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, эскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи, по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабые, 2 – умеренные, 3 – сильные. Субъективные симптомы (С) оценивались только у детей старше 7 лет.

Все дети были разделены на 3 группы (рис. 1). Первую группу (n=15) составили дети младшего возраста (от 1 года до 2 лет) с поражением кожи в виде мокнутия, экзематозных высыпаний и с поражением волосистой части головы. Во вторую группу (n=28) вошли дети (от 2 до 12 лет) с преимущественным поражением кожи в виде эритематосквамозных проявлений, инфильтративных элементов, выраженных расчесов, трещин. Третью группу (n=17) составили подростки (от 12 до 17 лет) с эритематозными и выраженными лихеноидными изменениями кожных покровов. Оценка выраженности симптомов АД проводилась с использованием шкалы SCORAD до начала терапии, на 7 и 14-й дни лечения у детей 1-й группы, на 7 и 21-й дни лечения у детей 2 и 3-й группы. Индекс SCORAD у детей 1-й группы до начала лечения был 62,1±3,3, 2-й группы – 67,2±3,5, 3-й – 58,3±2,9.

Нами применялся Адвантан® в виде крема и эмульсии у детей 1-й группы, в виде крема – у детей 2-й группы и в виде мази и жирной мази у детей 3-й группы. Препарат назначался 1 раз в сутки на пораженные участки тела. Длительность лечения эмульсией составила 5 дней, кремом и мазью – до 21 дня. После купирования острых проявлений (исчезновения мокнутия),

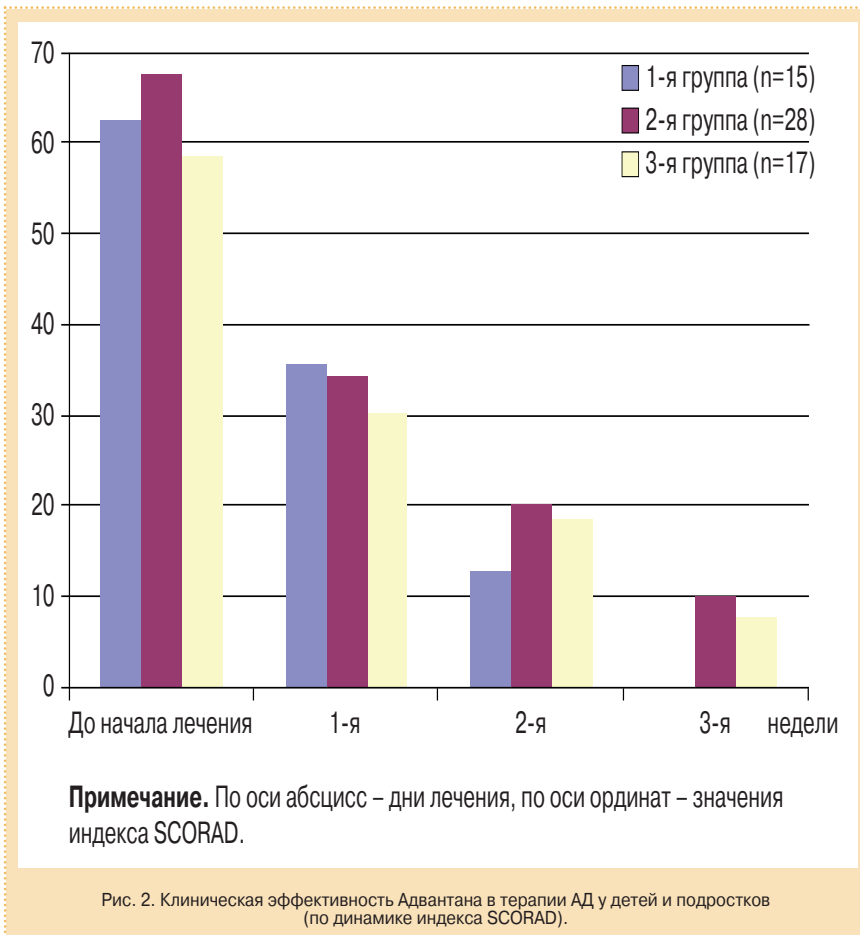
что отмечалось на 3–5-й день лечения у детей 1-й группы, мы переходили на лечение кремом Адвантан®.

Результаты исследования показали, что у детей 1-й группы на 3–5-й день лечения эмульсией Адвантан® практически купировались мокнущие проявления на коже, уменьшились зуд, интенсивность гиперемии и отечности кожи, индекс SCORAD к 7-му дню снизился с 62,1±3,3 до 35,4±2,5. К концу 2-й недели на фоне терапии кремом Адвантан® полностью исчезли экссудативные проявления, воспалительные изменения на коже, улучшился сон, индекс SCORAD составил 13,7±1,1. У детей 2-й группы на 7-й день лечения кремом Адвантан® отмечена выраженная положительная динамика в состоянии кожных покровов, проявляющаяся в уменьшении инфильтративных изменений, гиперемии, отечности, а также эскориаций и трещин. Отмечено улучшение сна и уменьшение зуда. Индекс SCORAD снизился с 67,2±3,5 до 34,3±2,9 (рис. 2).

Лечение детей 2-й группы проводилось в течение 3 нед. К концу курса терапии отмечено купирование воспалительных изменений на коже, выраженное уменьшение инфильтративных изменений, исчезновение трещин и эскориаций. Сон практически нормализовался. Индекс SCORAD составил 10±0,5. У детей 3-й группы к концу 1-й недели лечения мазью и жирной мазью Адвантан® полностью купированы воспалительные изменения на коже, папулезные высыпания, уменьшился зуд,



Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.



улучшился сон, отмечено некоторое уменьшение сухости кожи. Индекс SCORAD снизился с $58,3 \pm 2,9$ до $30,5 \pm 2,6$. К концу курса терапии (3 нед) уменьшились лихенификации, сухость, шелушение. Было выявлено сокращение площади поражения, выраженности объективных симптомов более чем в 2 раза. Отмечено выраженное уменьшение зуда, улучшение сна. Индекс SCORAD снизился до $7,8 \pm 0,7$.

Побочных эффектов в процессе длительного лечения Адвантаном не наблюдалось. Дети и их родители отмечали хорошую переносимость препарата. Нами был сделан вывод о том, что Адвантан®, выпускаемый в разных лекарственных формах, является высокоэффективным и безопасным средством наружной терапии обострения АД у детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста и подростков.

Таким образом, при выборе наружной противовоспалительной терапии АД предпочтение должно отдаваться современным ТТКС с высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Максимальный лечебный эффект может быть получен только при соблюдении общих принципов назначения ТТКС.

Литература

1. *Детская аллергология. Руководство для врачей.* Под ред. ААБаранова, ИИБалаболкина. М., 2006.
 2. Ларькова ИА, Ксензова ЛД. Эффективность дифференцированной наружной терапии при atopическом дерматите у детей. *Фарматека.* 2014; 6: 27–31.
 3. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119–34.

4. Akdis C. Review article. Diagnoses and treatment of atopical 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: 969–87.
 5. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopical dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276–8.

6. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy. In: Rook, Wilkinson, Ebling *Textbook of Dermatology.* Eds. RH.Champion, JL.Barton, FJG.Ebling. London: Blackwell Scientific 1992; 3037–84.
 7. Ларькова ИА. Рациональная наружная терапия atopического дерматита у детей: в помощь практическому врачу. *Cons. Med. Педиатрия. (Прил.).* 2008; 2: 53–7.