

А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева, С.К. Аршба

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Применение топических кортикостероидов в стандартной схеме терапии атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 06.10.2009 г., принята к печати: 07.12.2009 г.

146

В статье представлены данные о морфофункциональных особенностях кожи детей, а также об использовании топических кортикостероидов при аллергодерматозах. Описан опыт применения мометазона фуората, охарактеризованы преимущества препарата при лечении детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, топические кортикостероиды, лечение.

Наиболее ранней и частой клинической формой аллергии у детей являются аллергодерматозы. В структуре детских болезней частота аллергических поражений кожи неуклонно увеличивается. Более того, в последнее время отмечается тенденция к росту частоты аллергических болезней кожи с хроническим и рецидивирующим течением, торпидных к традиционной терапии. В настоящее время аллергодерматозы рассматриваются как аллергическое воспаление кожи, имеющее наследственную предрасположенность и IgE-зависимый механизм развития [1]. Процесс характеризуется клиническим полиморфизмом и склонностью к хроническому или рецидивирующему течению. Ведущими факторами риска аллергодерматозов у детей являются наследственная предрасположенность к аллергии, внутриутробная сенсibilизация плода к различным аллергенам, раннее искусственное вскармливание, патология желудочно-

кишечного тракта, частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций и очаги хронической инфекции, а также нарушение функций центральной и вегетативной нервной системы [1]. В соответствии с предложенной рабочей классификацией аллергических болезней кожи у детей наиболее часто встречается атопический дерматит (АтД) — до 72% всех случаев, острая крапивница (15%), хроническая рецидивирующая крапивница (5%), отек Квинке (2,3%), стромфлюс (1,8%) [1, 2]. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность АтД среди детей составляет 50–75%, и этот показатель за последние 10 лет продолжал увеличиваться. Изменился и патоморфоз и клиническое течение АтД: отмечается более раннее (с 1–2-месячного возраста) появление первых признаков заболевания, более тяжелое течение с расширением площади поражения кожи, увеличение числа детей с тяжелым, непре-

A.A. Alekseyeva, Yu.G. Levina, Ye.A. Vishnyeva, S.K. Arshba

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Administration of topical corticosteroids in standard scheme of atopic dermatitis in children

The article presents the data on morphological and functional peculiarities of children's skin and on the administration of topical corticosteroids in children with allergodermatosis. An experience of administration of mometasone furoate, its advantages in treatment of children with atopic dermatitis is characterized.

Key words: children, atopic dermatitis, topical corticosteroids, treatment.

рывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии и приводящим к инвалидности [3].

Клинические проявления АД многообразны и во многом определяются возрастом, в котором обнаружилось заболевание. Ведущими симптомами АД являются зуд кожи, полиморфные высыпания, типичная локализация, наследственная предрасположенность, возрастная стабильность, неспецифическая гиперреактивность кожи — склонность к сухости, раздражению, воспалению [4].

Местная терапия является очень важным звеном комплексного лечения аллергодерматозов и, в частности, АД у детей, которая обязательно проводится с учетом стадии болезни, фазы воспаления и степени выраженности кожных проявлений. При этом, рациональное использование наружной терапии существенно влияет на разрешение воспалительного процесса в коже. В раннем возрасте, особенно у грудных детей, вследствие высокой проницаемости кожных покровов традиционная наружная терапия начинается с применения индифферентных паст, мазей, болтушек, содержащих противовоспалительные, кератолитические и кератопластические средства. При отсутствии эффекта от такой терапии, а также при более тяжелых ее формах возникает необходимость применения топических глюкокортикостероидов (ГКС) [5].

При atopических болезнях кожи топические ГКС применяются уже более 40 лет. Первым топическим ГКС был гидрокортизона ацетат. Различные модификации этого гормона привели к разработке эффективных синтетических ГКС с более высокой активностью. Механизм действия топических ГКС определяется их многообразным влиянием на звенья патогенеза воспаления в коже [6]. Наиболее важными эффектами ГКС являются противовоспалительный, противоаллергический, иммуносупрессивный, а также антимитотический и сосудосуживающий [7, 8]. При этом наблюдается увеличение связывания гистамина и серотонина в коже и уменьшение чувствительности нервных окончаний к нейротептидам и гистамину; угнетение синтеза интерлейкинов 4, 5 и 13, интерферона γ и других цитокинов, мукополисахаридов и нуклеиновых кислот; уменьшение активности фосфолипазы A_2 и образования эйкозаноидов, а также снижение экспрессии молекул клеточной адгезии и чувствительности эндотелия к медиаторам аллергии; торможение миграции эозинофилов и пролиферации Т лимфоцитов; снижение сосудистой проницаемости и нарушений микроциркуляции; уменьшения интенсивности образования свободных кислородных радикалов. Очевидно, что топические ГКС действуют на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции и обладают мощными противовоспалительными и мембраностабилизирующими эффектами.

В соответствии с Европейской классификацией активности местных ГКС, по силе действия различают четыре класса препаратов: слабые, средней силы, сильные, очень сильные. Выделяют также ГКС, содержащие в структуре галогены (преимущественно фтор и хлор). Среди содержащих фтор — флуоцинолон, триамцинолон, флуметазон и бетаметазон. Обладая мощным локальным действием и длительно задерживаясь в коже, эти ГКС дают большое число местных побочных эффектов, вплоть до атрофии кожи, особенно при длительном применении.

Наличие хлора и боковой цепи фууроата в структуре мометазона способствует увеличению противовоспалительной активности и сохранению высокой безопасности этого препарата.

Негалогенизированными ГКС являются гидрокортизон, предникарбат, метилпреднизолон. Среди преимуществ этих ГКС выделяют их высокую липофильность, быстрое проникновение через эпидермис и хорошее местное дей-

ствие. Однако эти же свойства ГКС определяют их выраженные системные побочные эффекты при аппликации на большую поверхность кожи и особенно при применении более 4 нед [9, 10].

В педиатрической практике осторожность в использовании топических ГКС обусловлена возрастными анатомо-физиологическими особенностями кожи детей:

- нейтральной или слабощелочной средой (рН варьирует от 6,1 до 6,7);
- нежным и рыхлым эпидермисом с тонкой базальной мембраной;
- сглаженностью сосочкового слоя;
- морфологической неполноценностью эластических и коллагеновых волокон;
- богатой васкуляризацией с большим количеством поверхностно расположенных кровеносных сосудов, находящихся в состоянии физиологической дилатации;
- гидрофильностью и лабильностью осмотического состояния клеточных и волокнистых компонентов соединительной ткани дермы и подкожной жировой клетчатки;
- повышенной проницаемостью эндотелия сосудов;
- большим количеством тканевых базофилов, расположенных периваскулярно, и их повышенной активностью;
- лабильностью лимфатических сосудов и капилляров;
- функциональной незрелостью нервно-рецепторного аппарата;
- высокой резорбционной способностью жирорастворимых веществ, особенно в складках кожи на лице и волосистой части головы, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах;
- большим соотношением площади кожи к массе тела у пациентов раннего возраста.

Вышеперечисленные анатомо-физиологические особенности строения кожи детей приводят к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, в том числе и топических ГКС, и, следовательно, диктуют необходимость использования новых, высокоэффективных и безопасных нефторированных, гормональных препаратов для применения в детской дерматологической практике [1, 4].

В настоящее время синтезировано несколько эффективных препаратов для наружного применения, отвечающих современным требованиям к топическим ГКС: сильное противовоспалительное действие, низкая системная биодоступность, быстрое начало действия и минимальные местные побочные эффекты. Всем этим требованиям в полной мере соответствует хорошо изученный в клинических условиях и активно используемый при лечении аллергодерматозов препарат — мометазона фууроат, Элоком (Шеринг-Плау, США), полученный посредством введения двух атомов хлора и сложного эфира двойной фурурилкарбоновой кислоты в структуру метилпреднизолона. Именно эти особенности структуры мометазона фууроата определяют его уникальные свойства, значительно отличающие его от прочих ГКС [7, 11]. По сравнению с другими топическими ГКС этой группы мометазона фууроат обладает высокой местной активностью. Это позволяет отнести его к 3-му классу по силе действия. Он имеет низкий системный эффект и уровень безопасности, аналогичный слабым ГКС, таким как 1%-ный крем гидрокортизона. Мометазона фууроат отличается его высокая переносимость. По данным клинических исследований, использование препарата более чем у 22 тыс. больных не приводило к возникновению побочных эффектов. При этом клинически и гистологически не было зафиксировано ни одного случая атрофии кожи даже при длительном нанесении его на участки, более других подверженные

атрофии (кожа лица, уши, подмышечные впадины) [8, 9]. В специальных испытаниях было установлено, что при нанесении препарата в форме мази под окклюзионную повязку в системный кровоток в течение 8 ч абсорбируется не более 0,7% препарата и 0,4% — при его применении в форме крема. Это указывает на отсутствие влияния мометазона фууроата на гормональную систему [12, 13]. Высокая эффективность и быстрота наступления эффекта во многом обусловлена преимущественно внегеномным механизмом действия мометазона фууроата, что отличает его от других топических ГКС [14, 15]. Мометазон, образуя комплекс глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор, может связываться непосредственно с факторами транскрипции, активирующимися под влиянием медиаторов воспаления. Связывание факторов транскрипции, в свою очередь, позволяет быстро уменьшить продукцию провоспалительных цитокинов [14, 15]. Так как при наличии выраженного внегеномного эффекта влияние на геном минимально, при использовании мометазона фууроата не свойственно и развитие связанных с ним побочных эффектов. Высокая безопасность препарата позволила разрешить крем и мазь, содержащие мометазона фууроат, для применения без возрастных ограничений, что дает возможность назначать их детям в возрасте до 2-х лет.

Фармацевтическое преимущество мометазона фууроата реализовано в трех лекарственных формах: креме, мази и лосьоне Элоком, которые разрешены Фармакологическим комитетом России для применения у детей без указаний на возрастные ограничения. В связи с этим, для детей первых месяцев жизни, имеющих воспалительные проявления на коже, целесообразно применение крема с 0,1% мометазона фууроата. Это дает быстрый

положительный эффект (в течение первых 5–7 дней), а также устраняет психологический дискомфорт в семье, снимает страх перед перспективой развития АТД у ребенка, который может продолжаться длительное время. Крем наносится на кожу 1 раз в день, не ранее чем через час после купания [16].

При более выраженных проявлениях поражения кожи, сопровождающихся инфильтрацией, лихенизацией и сильным приступообразным зудом, наиболее эффективным у больных АТД является мазь мометазона фууроат 0,1%, которая более длительно сохраняется на поверхности и более глубоко проникает в кожу, активно ингибирует цитокины, замедляя процесс образования и высвобождения медиаторов воспаления. Мазь наносится тонким слоем на пораженные участки, при этом в системный кровоток, как уже было отмечено выше, впитывается не более 0,7% от объема нанесенного препарата. При наличии локализованных очагов инфильтрации, характерных для клинической формы нейродермита, используют 0,1% мазь Элоком. Мометазона фууроат обладает антипролиферативным, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Мазь наносится на очаги поражения один раз в день, желательно в вечернее время. 0,1% мазь обладает пролонгированным действием за счет способности накапливаться в роговом слое эпидермиса и сохраняться в нем до 2-х недель после первого нанесения. Возможность однократного применения мази в течении суток комфортно и экономично для больного. Лосьон, содержащий 0,1% мометазона фууроат, желательно применять на участках поражения кожи, сопровождающегося мокнутием, экссудацией при локализации на лице, шее, волосистой части головы. Лосьон быстро впитывается, не вызывает жирного блеска волос. Применение мометазона фууроата в составе крема, мази, лосьона не вызывает атрофии кожи и развития телеангиэктазий, что косвенно свидетельствует о его безопасности. Длительность применения лосьона составляет около 2-х недель, в связи с наступлением выраженного клинического эффекта.

По данным многочисленных исследований, применение мометазона фууроата при различных формах аллергического поражения кожи дает выраженный положительный эффект к 7–10 дню терапии. Это свидетельствует об отсутствии необходимости его длительного применения, что особенно важно у детей. При использовании мометазона фууроата у больных с аллергодерматозами не было выявлено ни местных, ни системных побочных эффектов. Полученные данные свидетельствуют о том, что мометазона фууроат — высокоэффективный, безопасный топический ГКС последнего поколения [17].

Клинический пример

В клинику поступил мальчик М. в возрасте 7 мес с высыпаниями на коже лица, в области локтевых и коленных сгибов, сопровождающиеся зудом (рис. 1).

Из анамнеза известно, что аллергоанамнез отягощен (у папы ребенка пищевая аллергия, у бабушки со стороны отца — поллиноз). Ребенок от 1-й, физиологично протекавшей беременности; роды — самостоятельные в срок, без осложнений. Вес при рождении — 3450 г, длина — 51 см. Выписан на 4-е сутки. Привит в соответствии с календарем прививок; рос и развивался в пределах возрастной нормы. По настоящее время находится на грудном вскармливании. В возрасте 5-ти месяцев на фоне введения прикорма (овощные пюре, каши) впервые, со слов мамы, стали отмечаться высыпания на коже лица, сопровождающиеся зудом, в дальнейшем отмечалось распространение кожного процесса. Для лечения использовали антигистаминные препараты, местно —

Рис. 1. Мальчик М. в возрасте 7 мес с признаками аллергического дерматита



Рис. 2. Частичное купирование кожных проявлений аллергического дерматита через 3 дня после начала применения 0,1% крема мометазона фуруата



Рис. 3. Полное купирование кожных проявлений аллергического дерматита через 5 дней после начала лечения. После 5 дней применения 0,1% крема мометазона фуруата сохраняется умеренная сухость и легкая гиперемия кожи лица



крема, содержащие декспантенол, пимекролимус или метилпреднизолон, с временным положительным эффектом. В дальнейшем отмечались периодические обострения кожного процесса. По месту жительства педиатром поставлен диагноз «Атопический дерматит».

При осмотре: кожные покровы сухие, на коже лица отмечаются участки сухости, на гиперемизированном фоне мелкопапулезная сыпь, эскориации, корочки, в области коленных и локтевых сгибов — сухость, гиперемия. Поставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, период обострения». Назначена терапия: крем Элоком 1 раз в день, ежедневно ухаживающая косметика, блокаторы H_1 -рецепторов 2-го поколения, проведена коррекция диеты.

Через 3 дня проводимой терапии отмечена положительная динамика — купирование мелкопапулезной сыпи,

уменьшение сухости и гиперемии кожи лица и в области коленных, локтевых сгибов (рис. 2). Зуд стал значительно менее выражен. Через 5 дней проводимой терапии — зуд купировался полностью, отмечалась умеренная сухость, легкая гиперемия кожи лица, в области коленных, локтевых сгибов — маловыраженная сухость (рис. 3).

Таким образом, приведенное наблюдение подтверждает высокую эффективность и безопасность мометазона фуруата. Не было выявлено ни местных, ни системных побочных эффектов. Полученные данные свидетельствовали о том, что мометазона фуруат — высокоэффективный, безопасный топический ГКС последнего поколения. По фармакологическим свойствам является препаратом выбора для местного лечения аллергодерматозов у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М.: БУК, 1998. — 300 с.
2. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. — М.: Фармарус Принт, 2002. — С. 58–77.
3. Ильина Н.И., Феденко Е.С. Кожные проявления аллергии // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 2. — С. 125–134.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 238 с.
5. Bos J.D., Smitt J.H. Atopic dermatitis // J. Eur. Derm. Venerol. — 1996. — V. 7, № 2. — P. 101–114.
6. Barton B.E., Jakway J.P., Siegel V.I. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate // Immunopharmacol Immunotoxicol. — 1991. — V. 13, № 3. — P. 251–261.
7. Medansky R.S., Brody N.I., Kanof N.B. et al. Clinical investigations of mometasone furoate — a novel, nonfluorinated, topical corticosteroid // Semin. Dermatol. — 1987. — V. 6, № 21. — P. 94–100.
8. Vernon H.J., Lane A.T., Weston T. Comparison of mometasone furoate 0,1% cream and hydrocortisone 0,1% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1991. — V. 24, № 6. — P. 603–607.
9. Brasch J. Das atrophogene potential von mometason-furoat in klinischen langzeitversuch // Z. Hautkr. — 1991. — V. 66, № 9. — P. 785–787.
10. Современная наружная терапия дерматозов / Под ред. Н.Г. Короткого. — Тверь: Губернская медицина, 2001. — С. 5–10, 85–99.
11. Domingues LN., Hojyo M.K. Comparison of safety and efficacy of mometasone furoate cream 0,1% and clobetasone butyrate cream 0,05% in the treatment of children with variety dermatoses // Curr. Therap. Res. — 1990. — V. 48, № 2. — P. 128–139.
12. Scherer R., Novok K. Erste erfahrungen mit mometason-furoat in der praxis-ein neues topischens korticoid mit verbessertem risiko-, nutzen-vernaeltnis // Dt. Derm. — 1995. — V. 43, № 3. — P. 280–288.
13. Панкратов В.Г., Адашкевич В.П., Барабанов Л.Г. и др. Клиническая эффективность Элокома в лечении распространенных хронических дерматозов // Здравоохранение. — 1998. — № 6. — С. 66–69.
14. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Топические кортикостероиды в терапии аллергодерматозов. Значение внегеномного эффекта // Вестн. Дерматол. Венерол. — 2002. — № 3. — С. 59–61.
15. Stellato C., Lasa M., Bonina F.P. et al. Post-transcriptional and non genomic effects of glucocorticoids // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — V. 1. — P. 255–263.
16. Шкурина О.В. Сравнительная оценка терапевтической эффективности Элокома у больных атопическим дерматитом // Вестн. Дерматол. Венерол. — 2001. — № 2. — С. 48–51.
17. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Применение препарата Элоком в детской дерматологической практике // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 32–35.